



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Hot Topics aus der Parenteralia (Zytostatika)-Herstellung (2)

Ralph Heimke-Brink
Tilman Schöning

**18. Symposium Herstellung in der Krankenhausapotheke
Berlin, 18.01.2019**

April 2018

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.

Anwendungsbereich

Erlaubnisfreie Herstellung gemäß § 13 Abs. 2 AMG

Ein Arzt bedarf *grundsätzlich keiner Herstellungserlaubnis, soweit die Arzneimittel unter seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zweck der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt* werden. Diese Ausnahme *gilt allerdings nicht für neuartige Therapien und xenogene Arzneimittel*. Die Ausnahme besteht auch *nicht für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt.* (...)

Einer *Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG bedarf es hingegen für die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien* nach § 4b Abs. 1 AMG. (...)

→ Aber: Anzeigepflicht nach §67 AMG

Definiton der Rekonstitution

EudraLex Vol. 4 – EU-GMP Guidelines

→ Annex 13: Medicinal Products for Human and Veterinary Use

- „...reconstitution shall be understood as simple process of:
 - Dissolving or dispersing the IMP for administration of the product to a trial subject
 - Or, diluting or mixing the IMP(s) with some other substance(s) used as a vehicle for the purposes of administering it
- **Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the IMP**
- An IMP must exist before a process can be defined as reconstitution
- The process of reconstitution has to be undertaken as soon as practicable before administration
- This process has to be defined in the clinical trial application / IMP dossier and clinical trial protocol, or related document, available at the site

Kommentar zum Begriff Rekonstitution

- Legaldefinition § 4 Abs. 31 AMG
 - Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form **unmittelbar vor seiner Anwendung** gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.
- weiter ausgeführt in der Begründung der Gesetzesänderung (Deutscher Bundestag Drucksache 16/12256) :

„Unter Rekonstitution ist demnach ein einfacher Prozess zu verstehen, z. B. das Auflösen eines Arzneimittels, das Verdünnen für die bestimmte Patientin/den Patienten **oder das Mischen mit einem für die Anwendung erforderlichen Hilfsstoff, der so kurz wie möglich vor der Anwendung durchgeführt wird**, und in Übereinstimmung mit dem Prüfplan bzw. außerhalb der klinischen Prüfung, der Packungsbeilage stehen muss“.

Erlaubnisfreie Herstellung durch Ärzte/Heilpraktiker (Anzeigepflicht nach §67)

- Mischinjektionen und Mischinfusionen
 - z.B. TPN, aber CAVE: auch „Antiemese-Perfusor“)
- Herstellung von Testsubstanzen zur Allergiediagnostik aus Materialien, welche die Patienten in die Praxis mitbringen
- Injektion von Eigenblut

Richtlinien zur Guten Zubereitungspraxis in Gesundheitseinrichtungen

- CM/Res(2016)2: Good reconstitution practices in healthcare establishments for medicinal products for parenteral use
- KRINKO-Richtlinien
 - Epidemiologisches Bulletin 2016
 - Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen
- Auslegungshilfe AATB für die erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung durch Arzt/Heilpraktiker

**Resolution CM/Res(2016)2
on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral
use**

	I. Risks	Assessment	
	Product related risks		
A	Microbiological contamination		
A1	Is the reconstitution complex ? <i>- More than five aseptic non-touch manipulations involved in the procedure; - Reconstitution includes a complex technique such as: syringe-to-syringe transfer, filtering.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
A2	Is the product susceptible to microbial growth ? <i>e.g. propofol</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
A3	Does reconstitution involve an open-system procedure?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
A4	Is the medicinal product to be stored i.e. not used immediately?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
B	Incorrect composition		
B1	Does reconstitution involve use of a concentrated medicinal product ? <i>e.g. slow bolus injection is not advised.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
B2	Does reconstitution involve a complex calculation ? <i>- Any calculation with more than one step for preparation (e.g. double or series dilution); - Any calculation with more than one step to prepare for administration (e.g. mg/kg/hour (excludes weight based calculations where the calculation is part of the prescribing stage); - Dose unit conversion required (e.g. mg to mmol or % to mg); - Complex fractions or decimal places involved mg/hour or mg/day delivery for syringe drivers e.g. in palliative care; - The need to consider a displacement value.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
B3	Is the dosage form of the medicinal product to be reconstituted a powder, lyophilisate, suspension or emulsion ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

B3	Is the dosage form of the medicinal product to be reconstituted a powder, lyophilisate, suspension or emulsion?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
B4	Does reconstitution involve use of a part vial or ampoule , or use of more than one vial or ampoule? <i>e.g.: 5ml required from a 10ml vial or four times 5ml ampoules required for a single dose.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
C Risks for the staff			
C1	Is the product cytotoxic ? <i>e.g. overall procedure for reconstitution that covers general aspects such as aseptic handling, hygiene, any special clothing requirements; policy on independent checking, requirement to use immediately;</i> <i>- documented evidence of the competency of personnel to reconstitute medicinal products (qualification document for each person involved in reconstitution, approved by the management of the specific clinical area).</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
C2	Is the product hazardous in any other way? <i>e.g. biologicals.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D Risks related to the pharmacological activity of the medicinal product			
D1	Does the medicinal product carry a specific therapeutic or pharmacological risk? <i>e.g. insulin, opiates.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E Any other risks not recorded above			
E1	Reconstitution procedure longer than usual.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E2	Unstable active pharmaceutical substance requiring special precautions during reconstitution or handling of the medicinal product (<i>e.g. monoclonal antibodies</i>).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E3		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
II. Risk reduction methods currently in place			
a	RTA or RTU product available in clinical area?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
b	Simplest range of concentrations/strengths/forms of parenterally administered medicinal products in use?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
c	Most appropriate vial/ampoule size and concentration in use?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d	Using a device to convert an open system into a closed system?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
e	Independent second check from another person and/or the use of dose-checking software in place?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
f	Dose calculating tools available? <i>e.g. dosage charts for a range of body weight</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
g	Additional guidance available on higher risk parenteral medicines?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
h	Protective equipment available? <i>e.g. an isolator</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
i	Pre-printed format of labels available?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
j	Locally approved protocols available for off-label or unlicensed use of the product?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
k	Infusion monitoring form or checklist in use?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
l	All requirements of handbook fulfilled (SmPC, leaflet)?	YES <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

III. Product suitable for reconstitution in clinical area:

YES / NO

Justification of the decision:

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 Herstellungsgebung	nein	LAF-Bank/Isolator oder OP-Feld	LAF-Bank / Isolator
Raumlufttechnische 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

igargarzneimitteln mit bekannter Wirkung und Anwendung (< 1 h) und Ap- s.c. oder i.v. als Injektion oder

igargarzneimitteln mit bekannter Patientenvulnerabilität (z.B. Intensiv- atrie, Onkologie), unmittelbar vor der Applikation intravasal

Herstellungsvorgang

Herstellungsformen wie z.B. intrathekal, per

Zeitraum zwischen Herstellung und An- ne Stunde liegt
Dies ist im Rahmen eines individuellen

Wirkungsstoffen, die nicht ausschließ- licherweise unsteril sind

KRINKO: Epidemiologisches Bulletin 20/2016

- ▶ Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung (individuelle Rezeptur) sollen bevorzugt in der Apotheke unter definierten und kontrollierten Reinraumbedingungen hergestellt werden.
- ▶ Bei Jugendlichen und Erwachsenen sollen vorzugsweise kommerziell erhältliche Fertigpräparate zur parenteralen Ernährung genutzt werden, die vom Hersteller als steril ausgewiesen sind (anstelle einer manuellen Zubereitung auf der Station).
- ▶ Nicht unter Reinraumbedingungen in der Apotheke hergestellte Lösungen zur parenteralen Ernährung (individuelle Rezeptur) dürfen nicht länger als eine Stunde auf der Station gelagert werden, bevor sie an den Gefäßkatheter des Patienten angeschlossen werden.
- ▶ Lipidhaltige Infusionen sollen 12 h (reine Lipidlösungen) bis maximal 24 h (lipidhaltige Mischinfusionen) nach Anbruch verworfen werden¹³ (bei lipidhaltigen Arzneimitteln wird die maximal zulässige Infusionsdauer in der Fachinformation beschrieben).
- ▶ Die Einrichtung und das Betreiben (inkl. der erforderlichen technischen und mikrobiologischen Kontrollen) eines Reinraumes auf den Stationen sind in vielen Kliniken wirtschaftlich nicht sinnvoll.
- ▶ Das Personal der NICU/PICU/Kindernkologie usw. ist oft für die Zubereitung komplexer Infusionen nicht in gleicher Weise qualifiziert und trainiert wie pharmazeutisches Fachpersonal.
- ▶ Vorhandene Räumlichkeiten auf der Station sind oft nicht in gleicher Weise zur Herstellung von Parenteralia (mit hohem Risiko einer exponentiellen Erregervermehrung nach Kontamination) geeignet, wie ein Reinraum in der Apotheke.
- ▶ Das Bereitstellen einer *Laminar Air Flow* auf der Station ist zur Vermeidung von Kontaminationen mit luftgetragenen Erregern nicht sinnvoll, sondern erzeugt eher eine falsche Vorstellung vom angemessenen Ablauf. Ein vorstellbarer Nutzen besteht darin, dass ein festgelegter Arbeitsplatz, der vor Arbeitsbeginn entsprechend gereinigt/desinfiziert wird, existiert und ein verstärktes Bewusstsein für aseptisches Arbeiten geschaffen/erhalten wird. Beides ist jedoch auch ohne eine *Laminar Air Flow* Werkbank möglich.

Grundsätze der aseptischen Herstellung

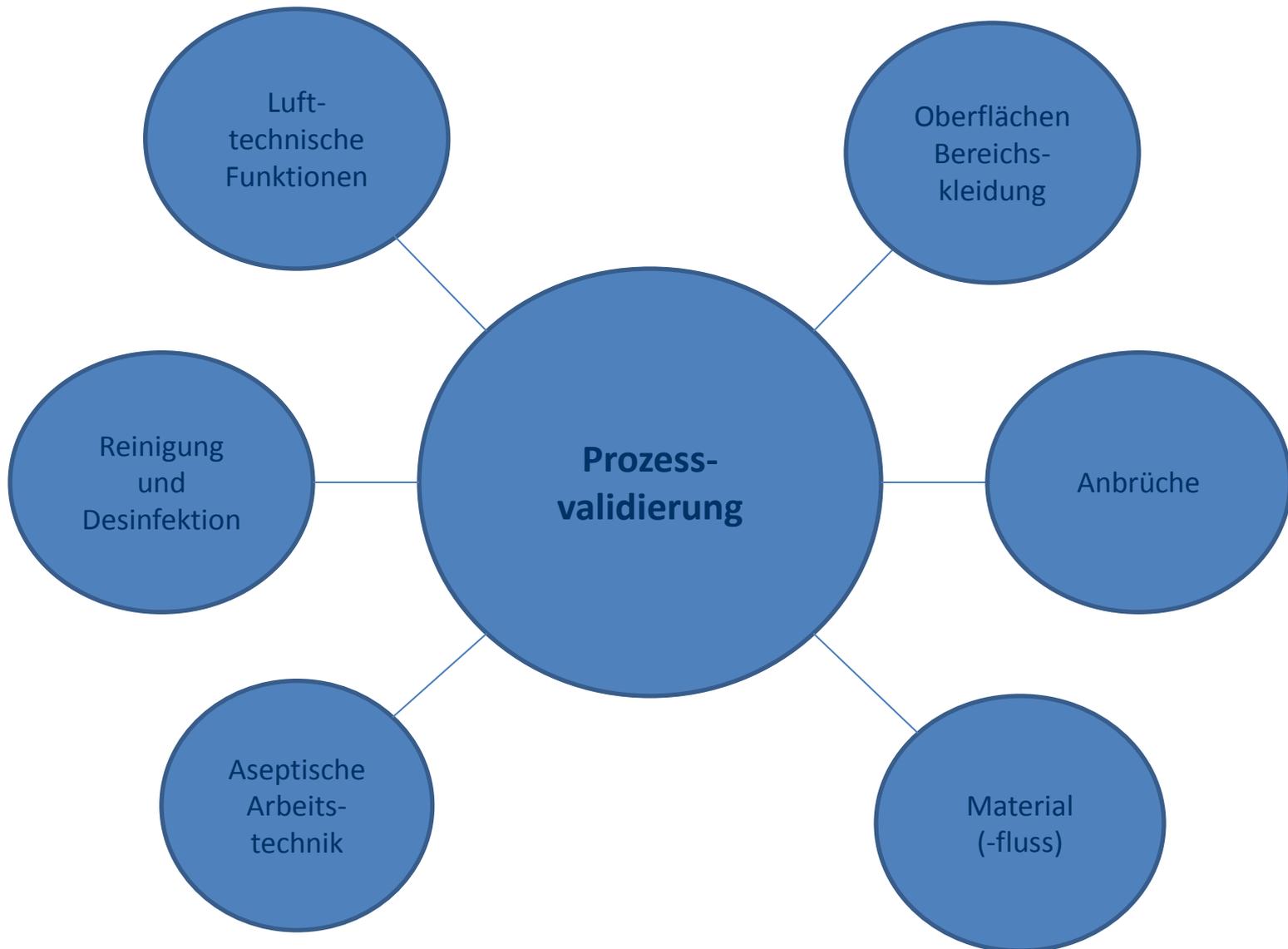
- im Herstellungsbereich dürfen sich nur die für die jeweilige Zubereitung notwendigen Materialien befinden
- während des aseptischen Arbeitens soll es nur ein Minimum an Aktivität geben. Das Personal sollte sich kontrolliert und planmäßig bewegen, um eine übermäßige Abgabe von Partikeln und Organismen durch übertriebene Aktivität zu vermeiden. Ebenso ist eine Überfüllung des Arbeitsbereiches mit Materialien zu vermeiden, um eine Störung des konstanten laminaren Luftstroms und somit ein erhöhtes mikrobiologisches Kontaminationsrisiko zu vermeiden. Die ersten beiden Lochreihen der Arbeitsplatte sollen daher frei bleiben.
- für die Entnahme der Flüssigkeiten aus den Primärpackmitteln dürfen ausschließlich sterile Hilfsmittel verwendet werden.
- nach Möglichkeit sind für die Entnahme Druckentlastungssysteme wie Spikes etc. zu verwenden. Diese müssen einen Luftfilter mit der Porengröße $0,22\ \mu\text{m}$ enthalten.
- Alle Stopfen von Flaschen und Zuspritzports von Beuteln sind vor dem Einstich mit einem mit sporenfreiem Ethanol 70% getränktem Tupfer abzuwischen
- Konnektionsstellen wie Luerverbindungen und Einstichstellen dürfen niemals mit den Händen berührt werden!
- Das Hantieren über offene Konnektionsstellen mit Armen oder Händen ist unbedingt zu vermeiden!
- eventuelle spezifische Vorgaben des Herstellers zu Handhabung des Ausgangsproduktes und Herstellung des Endproduktes sind zu beachten
- für jeden Prozess des Zuspritzens muss eine neue, ungebrauchte Kanüle verwendet werden
- Hergestellte Produkte sind unmittelbar nach Herstellung zu kennzeichnen um Verwechslungen zu vermeiden

Fertigarzneimittel

- definierte Haltbarkeitsfrist
- Angaben des Herstellers zu Lagerung in der Regel ausreichend
- steriles Produkt in geschlossener Primärverpackung
- nach Anbruch meist nur geringe Haltbarkeitsfrist von Seiten d Herstellers

aseptische Zubereitung

- keine Endsterilisation
- Kontrollierte Bedingungen
- **risikoadaptierte** Festlegung der mikrobiol. Stabilität der Zubereitung
- verlängerte phys.-chem. Haltbarkeitsfrist in Anl. an wissenschaftl. erhobene Daten liegen in der Verantwortung des Anwenders!

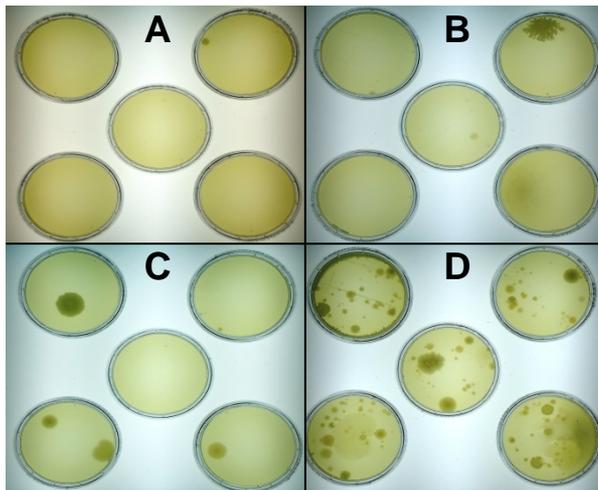


Kontamination in der sterilen Herstellung: Ein Vergleich von Infusionsbeuteln verschiedener Firmen*

Material und Methoden

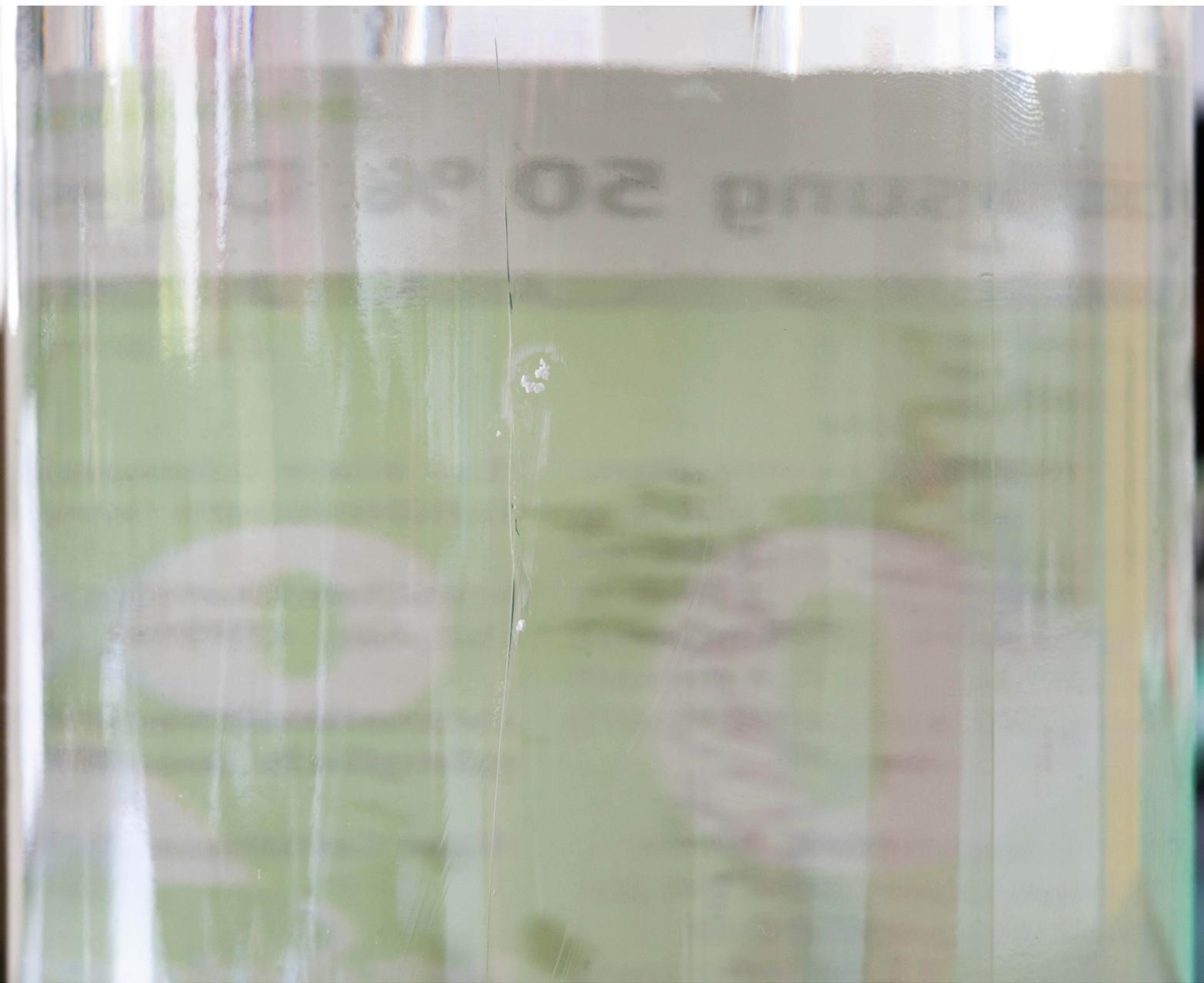
Von vier verschiedenen Herstellern wurden je drei unterschiedliche Beutelgrößen direkt vom Hersteller bestellt und in der Apotheke untersucht. Der Grad der Oberflächenverkeimung wurde durch Abklatschtests mit Agarplatten nachgewiesen, die für 48h bei 37°C bebrütet wurden. Anschließend wurde die Anzahl der KBE gezählt. Von jedem Karton wurde einmal die Kartoninnenseite abgeklatscht, bei je fünf Beuteln die Umverpackung vor und nach Wischdesinfektion mit Ethanol 70%, sowie diese 5 Beutel nach Auspeelen unter dem LAF. Der LAF wurde zur Kontrolle ebenfalls vor und nach der Bearbeitung jeder Charge auf Verkeimung geprüft. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde jede Beutelgröße zweimal bestellt und getestet.

Der Versuch fand an einer LAF-Bank im Auspackraum (Reinraumklasse C) der Zytostatika-Abteilung statt.



	Hersteller A	Hersteller B	Hersteller C	Hersteller D
Karton, Innenseite nach Öffnen	2,7	12,3 (3 von 6 Rasen)	14 (3 von 6 Rasen)	60,3 (3 von 6 Rasen)
Umverpackung der Beutel vor Wischdesinfektion	3,2 (1 von 30 Rasen)	14,8 (5 von 30 Rasen)	6,1 (3 von 30 Rasen)	22,4 (7 von 30 Rasen)
Umverpackung der Beutel nach Wischdesinfektion	0,7	1,7	1,3	13,7 (1 von 30 Rasen)
Infusionsbeutel, ausgepackt	0	0	0	0,1
LAF	0	0	0	0

Abb. 2: Abklatschtests der Umverpackung nach Wischdesinfektion



Inspektion der mikrobiologischen Integrität von Material

- ✓ Regelmäßige Stichproben (Abklatsch)
- ✓ Wechsel des Herstellers/Lieferanten:
Mikrobiologische Validierung von Tertiär-, Sekundär- und Primärverpackung
- ✓ Inspektion von Containern (Flaschen, Plastikbehälter) bei Desinfektion und Einschleusung
- ✓ Desinfizierende Reinigung der Zytostatika-Flaschen nach Anlieferung

Einsatz von automatisierten Systemen: Qualifizierung und Validierung!



Ergebnisbericht Prozessqualifizierung (PQ) für PharmaHelp

Mittels der Qualifizierungsschritte soll sichergestellt werden, dass das PharmaHelp-Gerät die Anforderungen an eine sichere Herstellung von aseptischen, patientenindividuellen Infusionszubereitungen erfüllt.

Grundlegende Qualifizierungsschritte

Maßnahme	Ressourcen	Verantwortlich	Termin
Site Acceptance Test (SAT)	SAT-Dokumente der Fa. Fresenius Kabi	sng Fa. Fresenius Kabi	KW 3/2013
Einmessung der Sicherheitswerkbank (IQ, PQ)	-	Fa. Telstar	KW 10/2013
Waagenkalibrierung (IQ)	-	Fa. Mettler-Toledo	KW 12/2013
Durchführung von Testreihen zur Bestätigung der Gewichtskonformität hergestellter Dummy-Zubereitungen unterschiedl. Volumina (PQ)	Eigene Vorgaben, verwendete Ausgangsmaterialien (Primärbehältnisse, Bestecke) aus dem Routinebetrieb	sng, art, kohnle	KW 16/2013
Mikrobiologische Umgebungskontrollen während des Herstellungsprozesses innerhalb der Sicherheitswerkbank (PQ)	Sedimentations- und Abklatschplattenplatten Fa. Oxoid	sng, art kohnle	KW 17-18 /2013
Mikrobiologische Prozessvalidierung mittels Nährmedienabfüllung (PQ)	Casein-Sojapepton-Lösung Ph. Eur der Fa. Oxoid	sng, art, kohnle	KW 17-18 /2013
Nachweisführung hinsichtlich des Ausschlusses von Verschleppungen bei Herstellung unterschiedlicher Arzneistoffe in einem Lauf (PQ)	Qualifizierungsdokumente der Fa. Fresenius Kabi	Fa. Fresenius Kabi	-

Fazit

- Die Auslegungshilfe betrifft nicht die Rekonstitution von FAM zur unmittelbaren Anwendung
- Im Krankenhaus sind kaum Produkte betroffen, es sei denn es werden Mischinfusionen, wie z.B. TPN auf Station zubereitet
- Nach CM/Res 2016 (2) sollte eine Risikoabwägung erfolgen, welche Produkte durch die KH-Apotheke zuzubereiten sind
- Prozesse und Materialien sind bestimmende Faktoren für die mikrobiologische Qualität von Produkten