

# Hot Topics aus der Parenteralia (Zytostatika)- Zubereitung

## 18. Symposion Herstellung in der Krankenhausapotheke

**Tilmann Schöning/Ralph Heimke-Brinck**

Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

18. Januar 2019



FRIEDRICH-ALEXANDER  
UNIVERSITÄT  
ERLANGEN-NÜRNBERG  
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

**Universitätsklinikum  
Erlangen**



# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Der Fall Bottrop

**29.11.2016:**

**Razzia** in der Apotheke und Beschlagnahmung von 117 Zubereitungen:  
66 dieser Zubereitungen enthielten weniger als **80%** des deklarierten Gehaltes (Bsp: Nivolumab, Pembrolizumab)

**13.11.17:**

Beginn der Gerichtsverhandlung am Landgericht Essen:

**Anklage: Verstoß gegen AMG und Abrechnungsbetrug seit mind. 2012 in ca 62.000 Fällen**

**06.07.2018:**

Landgericht Essen: **Verurteilung** : 12 Jahre Haft , Entschädigungszahlung von 17 Millionen Euro und lebenslanges Berufsverbot  
(aktuell: Revisionsantrag beider Seiten beim BGH)

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Der Fall Bottrop

### Versagen der Überwachung?

Auszug der Urteilsverkündung LG Essen 7.18:

“Angesichts der fehlenden Kontrollen sei es aus Sicht des Apothekers das perfekte Verbrechen gewesen. Die Amtsapothekerin habe zwar regelmäßige Kontrollen durchgeführt aber nur nach Anmeldung und im gesamten Tatzeitraum (mind. ab 2012) keine einzige Probe gezogen. Da derartige Untersuchungen der Produkte in NRW unüblich waren, brauchte der Apotheker keine Kontrollen zu fürchten“

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Der Fall Bottrop

- Angemeldete Inspektion
- Lange bis sehr lange Inspektionsintervalle
- Meist nach Ende der Zytostikaherstellung
- i.d. R. kein Probezug
- Amtsapotheker/Sachverständige oft unerfahren bzgl den Praktiken der parenteralen Herstellung in Apotheken inklusive der verwendeten Dokumentations-Software

## Grundlage Überwachung: § 64/65 AMG

### August 2017 ministerieller Erlass des Gesundheitsminister NRW:

- Probezug obligat
- Amtsapotheker und ein GMP Inspektor
- Überprüfung aller Zytostatikaherstellenden Apotheken in NRW innerhalb eines 1/2 Jahres

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Der Fall Bottrop

### Ergebnis:

- 116 Apotheken in NRW wurden überprüft
- 123 Proben wurden gezogen
- von 123 Proben (keine AK!) nur eine mit Mindergehalt (kleiner 80%)
- Organisatorische Mängel bei vielen Apotheken
  - Herstellung ohne Aufsicht eines Apothekers
  - keine kontinuierliche Partikelmessung unter A
  - Dokumentationsmängel
  - Keine organoleptische Endkontrolle

Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

**Konsequenzen aus Bottrop:**

**NRW:** Neuregelung Apothekenüberwachung

## **NRW Erlass des Gesundheitsministeriums im September 2018:**

u.a. für Herstellungs-Schwerpunkt-Apotheken

- Mind. 1x jährlich **unangemeldete Personalkontrollen** von Fachpersonal (Apotheker anwesend?)
- Mind 1x jährlich **unangemeldete AM Proben** aus der Herstellung
- Mind. **alle 2 Jahre Vollrevision**

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Konsequenzen aus Bottrop: GSAV Vorlage

**G**esetz für mehr **S**icherheit in der **A**rzneimittel**v**ersorgung (GSAV ),  
geplantes Inkrafttreten für Anfang 2020

Entwurfsvorschläge vom Dezember 2018, Bsp.:

- **Mind. alle 2 Jahre** eine **unangekündigte** Vollrevision aller Apotheken mit Schwerpunkt parenterale Herstellung , PIZ bzw PI Verblisterung (analog §64 AMG für §13 Betriebe)
- **Fixer Arbeitspreis** von 110 € , Kassen zahlen nur noch EK (kein Gewinnanreiz mehr für Überfüllung oder Unterdosierung) (Siehe Stellungnahme ADKA vom 14.12.2018)

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Konsequenzen aus Bottrop:

### Handlungshilfen für Inspektionen

#### § 35 der ApBetrO inkl Verweis zu EU-GMP- LF

**Absatz 4):** Soweit die Arzneimittel .....nicht im geschlossenen System hergestellt werden, ist während der **Zubereitung und Abfüllung**  
1.in der lokalen Zone für die Arbeitsgänge ein Luftreinheitsgrad für Keimzahl und Partikelzahl **entsprechend Klasse A der Definition des EU-GMP-Leitfadens, ...**

2.eine geeignete **Umgebung** erforderlich, die in Bezug auf Partikel- und Keimzahl) mindestens **der Klasse B des Anhangs des Leitfadens** entspricht....

**Absatz (5):** Die Reinraumbedingungen sind durch geeignete Kontrollen der Luft, kritischer Oberflächen und des Personals anhand von **Partikel- und Keimzahlbestimmungen** während der Herstellung in offenen Systemen zu überprüfen

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Konsequenzen aus Bottrop:

### Handlungshilfen für Inspektionen

AATB ( **A**rbeitsgruppe AM-**A**potheken-**T**ransfusions- und **B**TM-**W**esen):

## Umsetzung der ApBetrO- Fragen und Antworten zu §35 ApBetrO von 2.2014

Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apoth  
Transfusions- und Betäubungsmitt

**Umsetzung de**  
(unter Berücksichtig  
der ApE

**Herstellung von**  
Dieses FAQ-Papier behandelt sc  
ApBetrO für die Herstellung von F  
tischer Arbeitsweise hergestellt werden, ergeben können.

Das Fragen und Antwortpapier gibt neben Antworten auf häufige Fragen zur Auslegung des § 35

#### FRAGEN zu Abs. 4 Satz 1 ApBetrO:

##### 19. *Was ist ein geschlossenes System?*

#### ANTWORT

Definition in § 1a Abs. 17: Herstellen im geschlossenen System ist die Überführung steriler Ausgangsmaterialien oder Lösungen in ein vorsterilisiertes geschlossenes Behältnis, ohne dass der Inhalt dabei mit der äußeren Umgebung in Kontakt kommt. Die amtliche Begründung führt aus: „*Sofern bei einer aseptischen Herstellung die Behältnisse für die Entnahme der zur Verarbeitung vorgesehenen Arzneimittel geöffnet werden (dazu gehören auch kleinste Öffnungen, z.B. durch Anstechen mit einer Kanüle, ohne dass dabei mittels eines geschlossenen Transfersystems eine Barriere gegen die das Behältnis unmittelbar umgebende Luft erzeugt wird), kann nicht mehr von einem geschlossenen System ausgegangen werden.*“

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung Konsequenzen aus Bottrop: Handlungshilfen für Inspektionen

## ADKA LL Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ( 12.12)

LEITLINIE

### ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia

Version vom 12.12.2012

*Projektgruppe: Sebastian Herbig, Essen, Vanessa Kaiser, Mainz, Jürgen Maurer, Wetzlar, Lenka Taylor, Heidelberg, Judith Thiesen, Mainz, Irene Krämer, Mainz (Leitung)*

*Krankenhauspharmazie 2013;34:93-106.*

#### 1. Zweckbestimmung und Geltungsbereich

Diese Leitlinie beschreibt die Verfahrensweise zur aseptischen Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne Anwendung eines Sterilisationsverfahrens (Sterilfiltration, Sterilisation im Endbehältnis) in der Krankenhausapotheke. Diese findet im Rahmen des üb-

Regeln. Bei der Erstellung dieser Leitlinie wurden insbesondere berücksichtigt:

- Apothekenbetriebsordnung §§ 2a, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 14, 35
- PIC/S PE 010-3 Good Preparation Practice (GPP), Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments
- Ph. Eur. 7.4 (incl. Draft Monograph Pharmaceutical Pre-

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Konsequenzen aus Bottrop:

### **Handlungshilfen für Inspektionen**

#### **Weiter Fundstellen:**

- Pharm EU Monographie: Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen /Pharmazeutische Zubereitungen
- BAK LL : Herstellung steriler Zubereitungen (veraltet!)
- PIC / S Guide to Good Practices For The Preparation Of MP
- Council of Europe Resolution CM /ResAp 2016/1

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

**AATB** (**A**rbeitsgruppe **AM-A**potheken-**T**ransfusions-  
und **B**TM-Wesen)

## Die **AATB**

- ist der **Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)** zugeordnet, die ihrerseits an die Gesundheitsministerkonferenz der Länder berichtet
- Mitglieder sind Referatsleiter der 16 obersten Landesgesundheitsbehörden, in der Regel der Ministerien
- Ein- (bis dreimal) jährliche Treffen
- **Ziel: bundeseinheitliche Vorgehensweise.**

**ZLG** (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei AM und MP)

unterhält unter anderen 16 **EFG**, die die AATB berät und gibt eigene QM Dokumente zur Überwachung heraus

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen

Berlin, 25.01.2018

Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung  
gem. § 35 ApBetrO  
Beschluss der 158. Sitzung der AG AATB vom 18./19.10.2017

Darwinstraße 15  
10589 Berlin

Bearbeiter/in:  
Katja Lorenz  
Zimmer: 347

Telefon: +49 30 90229 2334

Telefax: +49 30 90229 2097

E-Mailadresse:  
Katja.Lorenz@lagoso.Berlin.de  
(nicht für Dokumente mit elektronischer Signatur)

Elektronische Zugangseröffnung gem. §

Datum: 25.01.2018

vorsorglich gebe ich Ihnen einen Beschluss der AG AATB  
(Arbeitsgruppe für Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und  
Betäubungsmittelwesen) der AG ADLG (Arbeitsgemeinschaft der Obersten  
Landesgesundheitsbehörden) vom Oktober 2017 zur Kenntnis.

Zur Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung hat die AG Folgendes klar gestellt:

*„Nach der geltenden Rechtslage ... ist für Apotheken jegliches Umarbeiten (entspricht Herstellen, einschließlich Kennzeichnen, vgl. § 4 Abs. 14 AMG) von einer bereits für einen ersten Patienten hergestellten patientenindividuellen Zubereitung zur parenteralen Anwendung zu einer patientenindividuellen Zubereitung für einen anderen Patienten objektiv fachlich nicht möglich (§ 11 Abs. 1 ApBetrO nicht erfüllbar) und daher nicht zulässig.“*

*In Konsequenz sind alle hergestellten und freigegebenen, aber nicht angewendeten patientenindividuellen Zubereitungen zur parenteralen Anwendung zu verwerfen – unabhängig davon, ob sie die Apotheke bereits verlassen hatten und retourniert wurden oder noch nicht abgegeben wurden.“*

Ich bitte ausdrücklich um Beachtung.

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

Retou  
patier

Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung gem. § 35 ApBetrO  
Beschluss der 158. Sitzung der AG AATB vom 18./19.10.2017

Kiel, 25.7.2018

Sehr geehrte Damen und Herren,

vorsorglich gebe ich Ihnen einen Beschluss der AG AATB (Arbeitsgruppe für Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen) der AG AOLG (Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden) vom Oktober 2017 zur Kenntnis.

Zur Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung hat die AG Folgendes klar gestellt:

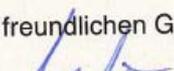
*„ Nach der geltenden Rechtslage... ist für Apotheken **jegliches Umarbeiten** (entspricht Herstellen, einschließlich Kennzeichnen, vgl. § 4 Abs. 14 AMG) von einer bereits für einen ersten Patienten hergestellten patientenindividuellen Zubereitung zur parenteralen Anwendung zu einer patientenindividuellen Zubereitung für einen anderen Patienten objektiv fachlich nicht möglich (§ 11 Abs. 1 ApBetrO nicht erfüllbar) und daher **nicht zulässig**.*

*In Konsequenz sind alle hergestellten und freigegebenen, aber nicht angewendeten patientenindividuellen Zubereitungen zur parenteralen Anwendung zu verwerfen - unabhängig davon, ob sie die Apotheke bereits verlassen hatten und retourniert wurden oder noch nicht abgegeben wurden.“*

Ich bitte ausdrücklich um Beachtung.

Ergänzend weise ich darauf hin, dass die Änderung des Datums für die Anwendung am Patienten nicht unter die Pflichtkennzeichnung fällt und daher eine diesbezügliche Datumsänderung unter Beachtung des Verwendbarkeitsdatums möglich sei.

Mit freundlichen Grüßen

  
Dr. Beate Reutter  
-Apothekerin-

Adolf-Westphal-Straße 4, 24143 Kiel | Telefon 0431-988-0 (Vermittlung) | Bushaltestelle Gablenzstraße |  
Besuchszeiten: Mo. - Fr. 09.00 - 12.00 Uhr | E-Mail-Adressen: Kein Zugang für elektronisch signierte oder verschlüsselte Dokumente.

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen

← zurück

[Nichtamtliches Inhaltsverzeichnis](#)

### Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO) § 11 Ausgangsstoffe

(1) Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt ist. Auf die Prüfung der Ausgangsstoffe finden die Vorschriften des § 6 Absatz 1 und 3 entsprechende Anwendung.



## 2 Szenarien:

- Einstellung von Weiterverarbeitung von Retouren  
Wirtschaftlicher Schaden??
- Risikobasierte Retourenverarbeitung

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen

### ■ Stellungnahme ADKA

Erlangen 15.10.18



Bundesverband Deutscher  
Krankenhausapotheker e.V.

DER PRÄSIDENT

Prof. Dr. phil. nat. Frank Dörje, MBA  
Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen  
Palmsanlage 3, 91054 Erlangen  
Fon +49 (0)9131 85-33592  
Email: [doerje@adka.de](mailto:doerje@adka.de)  
<http://www.adka.de>

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.  
Präsident Prof. Dr. Frank Dörje, Alt Moabit 96, 10559 Berlin

Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions-  
und Betäubungsmittelwesen (AATB)

Vorsitzende

Frau Veronika Lamberti-Wesserling

Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung Referat 402 (AATB)

Hannah-Arendt-Platz 2

30159 Hannover

Berlin, den 15. Oktober 2018

Schreiben übermittelt am 15. Oktober 2018 per E-Mail  
an [veronika.lamberti-wesserling@ms.niedersachsen.de](mailto:veronika.lamberti-wesserling@ms.niedersachsen.de)

**Betreff: Umgang mit Retouren von Zytostatikazubereitungen in Krankenhausapotheken**

Sehr geehrte Frau Vorsitzende Lamberti-Wesserling,



# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## **Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen**

Stellungnahme ADKA :

### **Vorschlag für einen Risikobasierten Ansatz zur Weiter/Wiederverwendung von PIZ**

- ***Ist die Unversehrtheit der Retoure anhand des Originalitätsverschlusses gegeben?***

*Kein Risiko, wenn ja*

*Hohes Risiko, wenn nein*

- ***Ist die Dosiergenauigkeit bei der Verwendung der ‚Retoure‘ als Ausgangsstoff gegeben?***

*Kein Risiko, wenn gleiche Dosis*

*Geringes Risiko, wenn die Dosis höher ist und durch Zuspritzen der konzentrierten Lösung des FAMs unter aseptischen Bedingungen erreicht wird*

*Hohes Risiko, wenn die Dosis geringer ist und Entnahmen aus der Retoure erforderlich sind*

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## **Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen**

Stellungnahme ADKA

- ***Ist die physikalisch-chemische Stabilität der Retoure stark temperaturabhängig?***

*Kein Risiko*, wenn bei Kühlschranklagerung und Raumtemperatur gleiche Stabilität

*Geringes Risiko*, wenn bei Raumtemperatur kürzere Stabilität als bei Kühlschranklagerung

*Hohes Risiko*, wenn Stabilität bei Raumtemperatur nicht gegeben ist

- ***Ist die mikrobiologische Stabilität der Retoure (vor und nach Umarbeitung) gegeben?***

*Kein Risiko*, wenn Sterilität durch Ergebnisse des Umgebungsmonitorings, Simulationen, Sterilitätsprüfung mit der Aliquotmethode gegeben ist

*Hohes Risiko*, wenn Sterilität nicht durch Ergebnisse des Umgebungsmonitorings, Simulationen, Sterilitätsprüfung mit der Aliquotmethode gegeben ist

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## **Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen**

Stellungnahme ADKA

### ■ ***Ist die sachgerechte Lagerung der Retoure entsprechend Kennzeichnung sichergestellt?***

*Kein Risiko*, wenn die ‚Retoure‘ die Apotheke nicht verlassen hat

*Geringes Risiko*, wenn die Retoure nicht länger als 24 Stunden außerhalb der Apotheke gelagert war

*Hohes Risiko*, wenn die Retoure länger als 24 Stunden außerhalb der Apotheke gelagert war

### ■ ***Ist der sachgerechte Transport der Retoure sichergestellt?***

*Kein Risiko*, wenn die ‚Retoure‘ die Apotheke nicht verlassen hat

*Geringes Risiko*, wenn die Transportzeit der Retoure weniger als 2 Stunden (2 mal 1 h) betragen hat

*Hohes Risiko*, wenn die Transportzeit der Retoure mehr als 2 Stunden (2 mal 1 h) betragen hat

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen

Stellungnahme ADKA

Beispiel für Risikomanagementdokumentation

### ■ Vorlagen für risikobasierte Ansätze in der Resolution CM/Res (2016)1

#### Risk-based decision matrix

##### 1. Type of preparation

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| a. | parenteral preparations  | = 5 |
| b. | eye preparations used in trauma or surgery   | = 4 |
| c. | preparations for inhalation  | = 4 |
| d. | dosage forms for sterile digestive administration (such as oral, sublingual and rectal administration) | = 4 |
| e. | cutaneous and transdermal preparations   | = 4 |
| f. | dosage forms for digestive administration (such as oral, sublingual and rectal administration)         | = 3 |
| g. | eye preparations used on the intact eye  | = 1 |
| h. | cutaneous and transdermal preparations/dosage forms where sterility is not required                    | = 1 |

##### 2. Amount prepared annually (units)

Depending on the type of preparation and the amount prepared annually, a risk factor between 1 and 5 should be determined, taking into account national legislation or guidance. It is recommended to define a separate set of risk factors (1-5) for the following types of preparation, with a risk factor of 1 for very small amounts:

- |    |  |
|----|--|
| a. | liquid preparations and solid preparations (e.g. powders); |
| b. | oral preparations (solid dosage forms);                    |
| c. | rectal preparations;                                       |
| d. | cutaneous and transdermal preparations;                    |
| e. | eye preparations.  |

##### 3. Pharmacological effect of the active substances

- |    |             |     |
|----|-------------|-----|
| a. | very strong | = 5 |
| b. | strong      | = 3 |
| c. | mild        | = 1 |

# Hot Topics aus der Parenteraliazubereitung

## Retourenregelung für patientenindividuelle Zubereitungen

Stellungnahme ADKA

Beispiel für Risikomanagementdokumentation

### ■ Handlungsempfehlung der AATB für die Rekonstitution auf Station

Checkliste zur Identifizierung, Bewertung und Reduzierung von Risiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Krankenhäusern und Arztpraxen  
Bereich:

| Arzneimittel:   | Bewertung überprüft durch:                                | Datum:  | Bestätigung/Freigabe:                                     |
|---|---|---|---|
| Risiken, die die Qualität von Parenteralia beeinflussen können  | Bewertung   | Mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung bei 'ja'-Antworten   | Maßnahmen geeignet?                                       |
| 1. Handelt es sich um eine <b>komplizierte Zubereitung</b> ?<br>- mehr als 3 aseptische Konnektierungen erforderlich?<br>- die Rekonstitution des klin. Prüfpräparates enthält eine komplizierte Technik, z.B. Transfer von Spritze zu Spritze, Filtration. | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich<br><input type="checkbox"/> Nutzung von geeignetem Zubehör zur Sicherstellung geschlossener Systeme bei der Zubereitung<br><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt<br><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)   | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 2. Ist das Produkt <b>anfällig für mikrobielles Wachstum</b> ?<br>z.B. Propofol, TPN  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich<br><input type="checkbox"/> sofortige Anwendung und Reduzierung der Infusionsdauer<br><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 3. Müssen Teilmengen oder mehrere Behältnisse eingesetzt werden?<br>z.B.: 5 ml aus einem 10ml Vial oder vier 5 ml Ampullen für eine Dosis.  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt?<br><input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich und Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person<br><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt<br><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten) | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 4. Enthält die Zubereitung <b>Prozessschritte</b> mit direktem Kontakt des Produktes mit der Umgebungsluft?<br>z.B. durch Einsatz von Ampullen  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Umstellung auf Vials und geeigneter Systeme bei der Zubereitung, die die Gefahr der mikrobiellen Kontamination minimieren.<br><input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich<br><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt<br><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)                                    | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| *   |   |   |   |