

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

Ralph Heimke-Brinck, Erlangen, Jürgen Babl, München, Cornelia Bruns, Bremen, Peter Gärtner, Dresden, Sebastian Herbig, Essen, Paul Maurischat, Rostock, Emily Munz, Saarbrücken, Michael Ober, Heidelberg, Stefanie Sauer, Heidelberg, Julia Potschadel, Köln, Janine Zimmer, Leipzig, und Jens Boventer, Mainz

Krankenhauspharmazie 2025;46(10):493–512. DOI: 10.52777/kph20250025

- I. Präambel
- II. Zweckbestimmung/Ziel und Geltungsbereich
- III. Beteiligte Expert*innen
- IV. Regulatorische Anforderungen
- V. Zuständigkeiten
- VI. Verfahren
- VI.1 Qualitätssicherung und -management
- VI.2 Qualitätsrisikomanagement
- VI.3 Personal
- VI.4 Räumlichkeiten und Ausrüstung
- VI.5 Dokumentation
- VI.6 Produktion
- VI.7 Qualitätskontrolle
- VI.8 Freigabe
- VI.9 Externe Dienstleistungen
- VI.10 Nachhaltigkeit
- VI.11 Ausfallkonzept
- VI.12 Beanstandungen und Produktrückruf
- VI.13 Selbstinspektion
- VII. Verabschiedung
- VIII. Literatur
- IX. Abkürzungsverzeichnis
- X. Anlagen

I. Präambel

Arzneimittel müssen nach anerkannten Regeln von Wissenschaft und Technik hergestellt und geprüft werden (§ 55 AMG).

Diese Leitlinie dient als Handlungsempfehlung für einen einheitlichen Standard für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in Krankenhausapotheken. Als Arbeits-hilfen werden online verschiedene Dokumente beispielhaft zur Nutzung zur Verfügung gestellt, wie zum Beispiel Vorlagen für Herstellungsprotokolle, Formblätter zur Risikobewertung oder Checklisten zur Selbstinspektion. Diese

können über die ADKA-Webseite (<https://www.adka.de/wissenschaft/standards-leitlinien>) heruntergeladen werden. Der Aufbau der Leitlinie orientiert sich an der PIC/PE 010-4 „Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments“ [1].

Ralph Heimke-Brinck, Universitätsklinikum Erlangen, Palmsanlage 3, 91054 Erlangen; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

Dr. Jürgen Babl, LMU Klinikum, Marchioninistr. 15, 81377 München; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

Cornelia Bruns, Gesundheit Nord gGmbH - Klinikum Bremen-Mitte, St.-Jürgen-Str. 1, 28205 Bremen

Dr. Peter Gärtner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

Dr. Sebastian Herbig, Universitätsklinikum Essen AöR, Hufelandstr. 55, 45147 Essen; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

Paul Maurischat, Klinikum Südstadt Rostock, Südring 81, 18059 Rostock

Emily Munz, Klinikum Saarbrücken gGmbH, Winterberg 1, 66119 Saarbrücken; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

Dr. Michael Ober, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg

Dr. Stefanie Sauer, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

Dr. Julia Potschadel, Kliniken der Stadt Köln, Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln

Dr. Janine Zimmer, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

Dr. Jens Boventer, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz; ADKA Ausschuss Herstellung und Analytik, Alt-Moabit 96, 10559 Berlin

II. Zweckbestimmung/Ziel und Geltungsbereich

Diese Leitlinie zur Qualitätssicherung beschreibt die Verfahrensweise für die Herstellung und Prüfung von in Krankenhausapotheken hergestellten Rezepturen, Defekturen und gegebenenfalls Bulkwaren, die als Zwischenprodukte auf Vorrat zur internen Weiterverarbeitung genutzt werden. Sie umfasst sowohl die nicht sterile Herstellung als auch die sterile Herstellung. Der Fokus dieser Leitlinie liegt auf den Themen Qualitätsmanagement, Risikomanagement und Dokumentation.

Bezüglich der zusätzlichen Anforderungen, die bei der aseptischen Herstellung und Zubereitung von Parenteralia für die patientenindividuellen Zubereitung zu berücksichtigen sind, sei auf die Leitlinie der ADKA „Aseptische Zubereitung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia in der Krankenhausapothek“ verwiesen.

III. Beteiligte Expert*innen

Jürgen Babl, München, Jens Boverter, Mainz, Cornelia Bruns, Bremen, Peter Gärtner, Dresden, Ralph Heimke-Brinck, Erlangen, Sebastian Herbig, Essen, Paul Maurischat, Rostock, Emily Munz, Saarbrücken, Michael Ober, Heidelberg, Stefanie Sauer, Heidelberg, Julia Potschadel, Köln, Janine Zimmer, Leipzig

IV. Regulatorische Anforderungen

Für die Herstellung von Arzneimitteln in Krankenhausapotheken sind das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO, [2]) und die Arzneibücher der Deutschen Arzneimittelkommission (DAB) und der Europäischen Kommission (Ph. Eur. [3]) rechtlich verbindlich. Auf deren entsprechende Monographien sei verwiesen, insbesondere auch auf die Monographie 2619 „Pharmazeutische Zubereitungen“ des Europäischen Arzneibuchs.

Die GMP-Richtlinie der Europäischen Union mit ihren Anhängen (EU-GMP-Leitfaden) ist nur für die Herstellung von Arzneimitteln mit einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG verbindlich. Dennoch kann der GMP-Leitfaden mit seinen Anhängen (z. B. Annex 1 für das Arbeiten in Reinräumen, [4]) als Orientierung auch für die apothekenübliche Herstellung genutzt werden bzw. muss bei Verweis in § 35 ApBetrO entsprechend berücksichtigt werden.

Der internationale PIC/S PE 0104 „Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments“ [1] sowie die entsprechenden BAK-Leitlinien zur Herstellung und Prüfung in der Apotheke [5, 6] gelten dagegen als Handlungsempfehlungen.

Grundsätzlich sind bei der Herstellung der Arzneimittel das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG), die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), die Verordnung zur

arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) sowie die Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV) zu beachten.

Bei Bedarf sind weitere gesetzliche Regelwerke zu berücksichtigen, wie zum Beispiel die Biozidverordnung EU 528/2012, die Eichverordnung, das Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln oder das Cannabisgesetz.

V. Zuständigkeiten

Die Entwicklung, Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln ist gemäß § 1a Abs. 3 ApBetrO eine pharmazeutische Tätigkeit und darf nur von ausreichend geschultem und qualifiziertem pharmazeutischen Personal gemäß § 3 Abs. 5a–c ApBetrO vorgenommen werden. Die Freigabe der Herstellung obliegt ausschließlich Apotheker*innen. Für die ordnungsgemäße Herstellung, Prüfung und Abgabe tragen zuständige Apotheker*innen sowie die Apothekenleitung die Verantwortung. Nicht-pharmazeutisches Personal darf das pharmazeutische Personal im Rahmen der pharmazeutischen Tätigkeiten unterstützen (§ 3 Abs. 5a ApBetrO) [2].

VI. Verfahren

Die Herstellung in einer Apotheke kann nach einer ärztlichen Verschreibung als Einzelanfertigung oder Anfertigung für eine Patient*innengruppe hergestellt und unmittelbar danach abgegeben oder im Voraus aufgrund häufiger Verordnungen auf Vorrat hergestellt werden (Ph. Eur. 2619). Bei der Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke 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. DAC/NRF [7, 8], Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken [9], BP [10] oder USP [11]) hergestellt werden.

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

Eine Qualitätskontrolle von nicht-standardisierten (Einzel-) Herstellungen ist aufwendig, kann jedoch durch das Sammeln der Ergebnisse von Inprozesskontrollen und nicht-zerstörenden Endkontrollen sowie durch Untersuchungen an zusätzlich angefertigten Zubereitungen erfolgen.

Folgende allgemeine Regeln sollten bei der Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln 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 defekturenmäßige 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/Rückstellmuster zubereitet werden.
- Wegen der begrenzten Möglichkeiten einer Endkontrolle ist bei Einzelanfertigungen den Inprozesskontrollen eine besondere Beachtung zu schenken. Als kritisch identifizierte Teilprozesse sollten einer besonderen Beachtung unterliegen und dokumentiert werden. Im Vergleich zur Produktion auf Vorrat ist bei der Einzelanfertigung eine intensive Überwachung der Herstellung anzuraten.
- Die Freigabe von Rezepturarzneimitteln und Defekturarzneimitteln sollte im Idealfall von einer nicht an der Herstellung beteiligten zweiten Person ausgeführt werden.

VI.1 Qualitätssicherung und -management

Ein Qualitätssicherungssystem ist die Summe aller in der Apotheke ergriffenen Maßnahmen von Grundsätzen, Methoden, Protokollen und Verfahren, die die gleichbleibende Qualität von hergestellten Arzneimitteln sicherstellen.

Das Qualitätssicherungssystem umfasst ein Qualitätsmanagementsystem (z. B. DIN ISO 9001, PICS/PE 010-04) sowie eine Qualitätskontrolle. Die entsprechenden Vorschriften des Arzneimittel- und Apothekenrechts, die Leitlinien beispielsweise 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 ApBetrO, 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, Qualifizierungen und Validierungen durchgeführt werden,

- das Endprodukt nach Herstellungs- und Prüfanweisung angefertigt und geprüft wird,
 - die Freigabe der Arzneimittel unter Verantwortung von Apotheker*innen erfolgt (s. Kapitel VI.3 und Kapitel VI.9),
 - Arzneimittel so gelagert und gehandhabt werden, dass die Qualität während des deklarierten Haltbarkeitszeitraums erhalten bleibt, und
 - eine regelmäßige Selbstinspektion erfolgt.
- Die Teilnahme an externen Prüfungen wird empfohlen (z. B. ZL-Ringversuche). Die Apothekenleitung ist für die lückenlose Dokumentation verantwortlich.

Allgemeine Anforderungen

Alle Herstellungs- und Prüfvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen getätigt und überprüft. Sie sind geeignet, Arzneimittel herzustellen, die die erforderliche gleichbleibende Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen.

- Als kritisch identifizierte Herstellungsschritte sind klar definiert und nach Möglichkeit validiert.
- Es stehen geeignete Einrichtungen und Geräte, qualifiziertes Personal und Anweisungen für die Probenahme, Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Endprodukten und gegebenenfalls für die Überwachung der Umgebung zur Verfügung.
- 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.
- Anweisungen sind in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefasst und gelten speziell für die vorhandenen Geräte und Verfahren. Vor der Herstellung und Prüfung werden diese durch Apotheker*innen freigegeben.
- Es werden Protokolle über die Prüfung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Endprodukten angefertigt; die Ergebnisse werden mit den Anforderungen der Spezifikation verglichen. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der jeweiligen Herstellungsdocumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren.
- Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Endprodukten werden von der Qualitätskontrolle zugehörigem Personal und nach festgelegten Methoden gezogen.

- Das Apothekenpersonal ist entsprechend geschult und wird regelmäßig auf die besonderen Gegebenheiten der Herstellung hingewiesen.
- Die Herstellungs- und Prüfprotokolle sind so zu erstellen, dass ersichtlich wird, ob alle Schritte tatsächlich durchgeführt worden sind. Alle wesentlichen Abweichungen sind aufzuzeichnen und zu kommentieren.
- Herstellungs- und Prüfprotokolle sind in zugänglicher Form mindestens fünf Jahre aufzubewahren (§ 22 Abs. 1 ApBetrO).
- Beanstandungen werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich fehlerhafter Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiederauftreten der Fehler zu verhindern (Corrective and Preventive Action, CAPA).
- Rückstellmuster von Defekturarzneimitteln werden risikobasiert in ausreichender Menge aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Das Produkt wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt.
- Es besteht ein System, mit dem jede Produktcharge zurückgerufen werden kann.

VI.2 Qualitätsrisikomanagement

Ein Qualitätsrisikomanagement ist nach ICH Q9 ein systematischer Prozess zur Bewertung, Kontrolle, Kommunikation und Überprüfung der Qualitätsrisiken eines Arzneimittels über den gesamten Produktlebenszyklus. Dies schließt verschiedene Aspekte pharmazeutischer Qualität in Entwicklung, Herstellung, Abgabe, Inspektion, Herstellungsverfahren sowie Wirkstoffen, Arzneimitteln, Rohstoffen und Packmitteln ein.

Das Qualitätsrisikomanagement soll sicherstellen, dass

- die Bewertung des Risikos für die Qualität auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen basierend in Zusammenhang mit dem Schutz der Patient*innen gebracht wird,
- der Grad des Aufwandes, der Förmlichkeit und der Dokumentation des Qualitätsrisikomanagements in Anbetracht des Risikograds angemessen ist.

Qualitätsrisikomanagement wird üblicherweise durch abteilungsübergreifende Teams in der Apotheke (z. B. Herstellung, QK, QMB) durchgeführt.

Allgemeinen Anforderungen

Das Qualitätsrisikomanagement sollte einen systematischen Prozess zur Koordination, Erleichterung und Verbesserung auf Basis einer wissenschaftlichen Entscheidungsfindung in Anbetracht des Risikos beinhalten. Es sollte Probleme/Fehlermöglichkeiten und Risiken abfragen, Hintergrundinformationen und -daten zu potenziellen gesundheitlichen Gefahren darstellen, eine Führungs-

position, notwendige Ressourcen und einen Zeitrahmen zur Entscheidungsfindung definieren.

Das Verfahren des Qualitätsrisikomanagements setzt sich folgendermaßen zusammen:

- Die *Risikobeurteilung* beinhaltet die Identifizierung von Gefahren sowie die Analyse und Bewertung der daraus resultierenden Risiken. Drei klare Fragen sind hierbei hilfreich: Welcher Fehler kann auftreten? Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens? Was sind die Folgen?
 - Die *Risikoidentifizierung* umfasst eine systematische Nutzung von Informationen zum Erkennen der Gefahr oder Problembeschreibung. Genutzte Informationen können historische Daten, theoretische Analysen und fundierte Meinungen sein.
 - Die *Risikoanalyse* ist die Einschätzung des Risikos der identifizierten Gefahren. Die Risikoanalyse verbindet die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Risikos mit dem Ausmaß des potenziellen Schadens.
 - Die *Risikobewertung* vergleicht die identifizierten und bewerteten Risiken mit definierten Risikokriterien unter Berücksichtigung der drei oben aufgeführten Ausgangsfragen. Das Ergebnis wird in qualitativer (z. B. „hoch“, „mittel“, „niedrig“) oder quantitativer Schätzung in Form einer numerischen Wahrscheinlichkeit verwendet.
- Die *Risikosteuerung* befasst sich mit der Reduktion bzw. Akzeptanz von Risiken anhand eines definierten Scores der Risikobewertung. Fragen: Liegt das Risiko oberhalb eines akzeptablen Niveaus? Wie kann das Risiko reduziert oder entfernt werden? Wie sieht eine adäquate Abwägung zwischen Nutzen, Risiken und Ressourcen aus? Folgen aus bereits identifizierten Risiken neue Risiken?
 - Die *Risikoreduzierung* fokussiert sich auf die Verringerung und Vermeidung von Qualitätsrisiken, wenn diese ein vorher definiertes akzeptables Niveau überschreiten. Maßnahmen können die Verringerung des Ausmaßes und die Wahrscheinlichkeit eines Schadens sein.
 - Die *Risikoakzeptanz* ist die Entscheidung, ein Risiko anzunehmen. Wenn ein Risiko trotz geeigneter Strategien im Qualitätsrisikomanagement nicht vollständig vermieden werden kann, kann ein für Qualitätsrisiken akzeptables Niveau definiert werden.
- Die *Risikokommunikation* umfasst die gemeinsame Nutzung von Informationen zu Risiken und Risikomanagement zwischen den Entscheidungsträger*innen und anderen Beteiligten über das komplette Qualitätsrisikomanagement-Verfahren. Das Ergebnis des Verfahrens ist angemessen zu kommunizieren und zu dokumentieren.
- Die *Risikoüberwachung* berücksichtigt die kontinuierliche Überprüfung und Überwachung von Ereignissen. Im Idealfall ist der Mechanismus im Qualitätsmanagement

implementiert. Die Häufigkeit wird anhand der Risikostufe definiert. Durch die Risikoüberwachung kann eine Neubewertung der Risikoakzeptanz erforderlich werden.

Methodik

Systematische Methoden unterstützen die Identifizierung und Bewertung von Beanstandungen, Qualitätsmängeln und Abweichungen. Nachfolgend sind beispielhafte Instrumente dargestellt. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit:

- Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA)
- Fehlermöglichkeits-, Einfluss- und Kritikalitätsanalyse (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, FMECA)
- Fehlerbaumanalyse

Anwendungsgebiete

Die Auswahl der einzusetzenden Instrumente hängt von individuellen Faktoren und Umständen ab. Nachfolgende Beispiele sollen potenzielle Anwendungsgebiete des Qualitätsrisikomanagements aufzeigen:

- **Validierung:** Ausmaß und Umfang der Validierung von beispielsweise Analysenmethoden, Prozessen, Ausrüstung, Reinigungsmethoden und Folgeaktivitäten wie Revalidierung
- **Qualifizierung:** Ausmaß und Umfang der Qualifizierung von z. B. Anlagen, Laborgeräten (einschließlich geeigneter Kalibrierverfahren)
- **Qualitätsmängel:** Identifizierung, Bewertung und Kommunikation der Auswirkung, z. B. eines vermuteten Qualitätsmangels, einer Beschwerde, eines Ergebnisses außerhalb der Spezifikation
- **Kalibrierung:** Festlegung einer geeigneten Kalibrierungs- und Wartungsfrequenz
- **Dienstleister/Lieferanten:** Bewertung von Risiken in Bezug auf Qualität oder Verfügbarkeit (z. B. von Rohstofflieferanten, externen Dienstleistern)
- **Schulungen:** Beurteilung von Erst-/Fortbildungsmaßnahmen auf Basis von Ausbildung, Erfahrung, Arbeitsgewohnheiten des Personals und Beurteilung regelmäßiger Kontrollen vorheriger Schulungsmaßnahmen
- **Änderungsmanagement:** Auswirkungen von Änderungen in Herstellungsprozessen, Ausrüstung, Materialien und Festlegung geeigneter Maßnahmen wie Qualifizierung und Validierung bzw. Requalifizierung und Revalidierung
- **Entwicklung:** Bewertung kritischer Eigenschaften von Rohstoffen, Hilfsstoffen oder Verpackungsmaterialien und Reduzierung der Variabilität von Produktmerkmalen (z. B. Verringerung von Produkt-, Material- und Herstellungsfehlern)
- **Hygiene:** Schutz des Produktes vor umweltbedingten Einflüssen, einschließlich chemischer, mikrobieller und

physikalischer Gefahren (z. B. Schutzkleidung, Hygienefragen) und Schutz der Umwelt vor dem Produkt (z. B. Personal, Kreuzkontamination)

- **Audits:** Festlegung von Frequenz, Geltungsbereich, Inhalt und Art (z. B. rechtliche Anforderungen, beobachtete Qualitätsmängel, Erst- oder Folgeaudit)

VI.3 Personal

Allgemeine Anforderungen

- Die Krankenhausapotheke 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 Krankenhauses. Die dem einzelnen Mitarbeitenden zugewiesenen Verantwortungsbereiche sollten so bemessen sein, dass sich daraus keine Qualitätsrisiken ergeben.
- Das Personal darf nur in Bereichen eingesetzt werden, die den jeweiligen Ausbildungen und Kenntnissen entsprechen. Regelmäßige Schulungen auf dem Gebiet des Qualitätsmanagements und zu den jeweiligen Gegebenheiten vor Ort in der Herstellung und Qualitätskontrolle sind erforderlich (insbesondere bezüglich der dort verwendeten Geräte, Materialien, Wirk- und Hilfsstoffe). Nicht-pharmazeutisches Personal darf das pharmazeutische Personal sowohl bei der Herstellung als auch bei der Prüfung von Arzneimitteln unterstützen.
- Die Krankenhausapotheke muss eine Organisationsstruktur mit festgelegten Verantwortlichkeiten besitzen. Die Verantwortungsbereiche des für die Herstellung und Prüfung zuständigen Personals müssen lückenlos sein.

Personal in Schlüsselstellungen

- Die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle sollten von zwei unabhängigen Apotheker*innen wahrgenommen werden. 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 einer Apothekerin/eines Apothekers ist möglich.
- Einzelne Aufgaben der Qualitätskontrolle können unter den Voraussetzungen der gesetzlichen Vorgaben extern an eine qualifizierte Person oder Institution vergeben werden. Die Aufgaben und Verantwortungsbereiche sollten schriftlich festgelegt werden.

Der/die für die Herstellung verantwortliche Apotheker*in hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten in der Abteilung:

- Sicherstellung der vorschriftsmäßigen Produktion und Lagerung der Produkte, um die erforderliche Qualität zu erhalten

- Durchführung von Plausibilitätsprüfungen zur Beurteilung der ärztlichen Anforderungen nach pharmazeutischen Gesichtspunkten
 - Erstellung und Genehmigung von Herstellungsanweisungen und Herstellungsprotokollen sowie Sicherstellung der Einhaltung der Vorgaben
 - Kontrolle der lückenlosen Dokumentation der Herstellung
 - Sicherstellung der Wartung und Qualifizierung der Räumlichkeiten und der Ausrüstungsgegenstände
 - Durchführung der notwendigen Validierungen der Prozesse
 - Sicherstellung der anfänglichen und fortlaufenden Schulung des Personals entsprechend dem Schulungsplan
- Der/die für die Qualitätskontrolle verantwortliche Apotheker*in hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten in der Abteilung:
- Freigabe oder Ablehnung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Endprodukten
 - Erstellung und Genehmigung von Prüfanweisungen und Prüfprotokollen sowie Sicherstellung der Einhaltung der Vorgaben
 - Auswertung der Chargenprotokolle hinsichtlich wiederkehrender Probleme und Erstellung von Trendanalysen (Batch Record Review)
 - Kontrolle der vollständigen Durchführung der Prüfungen
 - Zustimmung zur Beauftragung sowie Überwachung von externen Laboren, die im Lohnauftrag arbeiten
 - Sicherstellung der Wartung und Qualifizierung der Räumlichkeiten und der Ausrüstungsgegenstände
 - Durchführung der notwendigen Validierungen der Prozesse
 - Sicherstellung der anfänglichen und fortlaufenden Schulung des Personals entsprechend dem Schulungsplan

Schulung

- Das zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln eingesetzte Personal muss entsprechend den zugewiesenen Aufgaben geschult werden. Es sollte ein Einarbeitungsplan erstellt werden. Darüber hinaus sollte eine fortlaufende Unterweisung entsprechend dem Schulungsplan durchgeführt und deren Umsetzung in der Praxis periodisch bewertet werden (Erfolgskontrolle). Aufzeichnungen über die Unterweisungen müssen aufbewahrt werden.
- 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), müssen eine spezielle mündliche Schulung gemäß § 14 Abs. 2 GefStoffV erhalten. Die Schulung ist zu dokumentieren.

Die Aufbewahrungszeiten der Dokumentation sind dem § 14 der GefStoffV zu entnehmen.

- Fremdes oder ungeschultes Personal sollte die Produktions- und Qualitätskontrollbereiche meiden und diese nur unter Beaufsichtigung und nach vorheriger Unterweisung, insbesondere über die Personalhygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung, betreten dürfen.
- Im Rahmen der Unterweisung sollten das Konzept der Qualitätssicherung und alle Maßnahmen, die deren Verständnis und Anwendung verbessern können, ausführlich besprochen werden.

Personalhygiene

- Es sollen Hygienepläne in Abstimmung mit den Hygienebeauftragten und unter Beachtung der Hygienevorschriften des Krankenhauses erstellt werden. Die erfolgte Durchführung der Hygienemaßnahmen soll in Hygieneprotokollen regelmäßig dokumentiert werden.
- Das Personal sollte in die Hygienemaßnahmen eingeführt und regelmäßig geschult werden.
- Das Personal sollte die Händehygiene gemäß Hygieneplan und den Hautschutz gemäß Hautschutzplan durchführen.
- Im Herstellungsbereich ist eine angemessene Hygiene- bzw. Schutzkleidung zu tragen.
- Kopfhaut, Mundschutz und weitere Bereichskleidung sollen gemäß Hygieneplan gewechselt werden. Beispielhafte Empfehlungen zu Reinraumbekleidung findet man in der ADKA-Leitlinie „Aseptische Zubereitung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia in der Krankenhausapotheke“ (<https://www.adka.de/wissenschaft/standards-leitlinien>, Kap. VI.4 „Personal“, Tabelle 1)
- Der direkte Hautkontakt des Beschäftigten mit dem offenen Produkt und mit produktberührenden Ausrüstungsgegenständen sollte vermieden werden.
- Essen, Trinken, Kauen oder Rauchen sowie die Aufbewahrung von Speisen, Getränken, Tabakerzeugnissen oder Arzneimitteln für den persönlichen Gebrauch sowie das Tragen von Uhren, Schmuck, Ringen, Make-up sowie sonstigen Gegenständen an unbedeckten Körperstellen sollten in den Produktionsbereichen verboten sein.
- Allgemein sollte jedes unhygienische Verhalten innerhalb der Herstellungsbereiche oder in jedem anderen Bereich unterlassen werden, in dem das Produkt beeinträchtigt werden könnte.
- Es sollte in der Arzneimittelherstellung kein Personal beschäftigt werden, das an einer ansteckenden Krankheit leidet oder offene Verletzungen an unbedeckten Körperstellen aufweist. Es sollte festgelegt sein, dass die Beschäftigten bedeutende Änderungen des Gesundheitszustandes melden müssen.

VI.4 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, ausgelegt, ausgeführt, nachgerüstet und instandgehalten 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. Empfehlungen zu mikrobiologischen und physikalischen Anforderungen an Reinräume sind im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens, Kap. 4 [4] beschrieben. Wesentliche Veränderungen der Größe und Lage oder der Ausrüstung der Betriebsräume oder ihrer Nutzung sind nach § 4 Abs. 6 ApBetrO der zuständigen Behörde vorher anzuzeigen.

Räumlichkeiten

- Sie sollten möglichst so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den Reinheitsklassen.
- Sie sollten so gelegen sein, dass das umgebungsbedingte Kontaminationsrisiko für Material oder Produkte unter Einhaltung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimal ist.
- Alle Oberflächen müssen für die regelmäßige Reinigung und Desinfektion geeignet sein. In Räumlichkeiten, in denen Ausgangsstoffe, primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, müssen die Innenflächen (Wände, Fußböden, Decken) glatt und frei von Rissen sein. Sie sollten praktisch keine Partikel abgeben.
- Ausreichend große Arbeits- und Lagerflächen im Produktionsbereich sollten die ordnungsgemäße und folgerichtige Aufstellung der Ausrüstung und Bereitstellung oder Aufbewahrung von Materialien ermöglichen. Damit wird das Risiko von Verwechslungen verschiedener Arzneimittel oder ihrer Bestandteile minimiert und Kreuzkontaminationen vermieden. Die Gefahr, Produktions- oder Kontrollschritte auszulassen oder falsch anzuwenden, wird verringert.
- Beleuchtung, Temperatur, Feuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung, Prüfung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Räume und Ausrüstung nachteilig beeinflussen.
- Produktionsbereiche sollten gut beleuchtet sein, besonders dort, wo prozessbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.

- Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Schädlingen gewährleistet ist (Pest-Control).
- Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so ausgelegt und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen.
- Bodenabflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappen versehen sein (Pharma-Bodenablauf).
- Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um Unbefugten den Zutritt zu verwehren (z. B. elektronische Zugangsbeschränkungen).
- Produktions-, Lagerungs- und Qualitätskontrollbereiche sollten von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden.

Ausrüstung

- Die Apotheke muss so mit Geräten ausgestattet sein, dass alle üblichen Darreichungsformen – auch sterile Arzneimittel – hergestellt werden können.
- Die Apotheke muss so mit Geräten und Prüfmitteln ausgestattet sein, dass die in der Apotheke hergestellten Arzneimittel nach anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft werden können.
- Es müssen ausreichend Abzüge mit Absaugvorrichtung (Laborabzug) vorhanden sein.

Weitere Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstung

- Produktbeeinflussende Umgebungsbedingungen sollten in den entsprechenden Räumen definiert (Alarm und Grenzwerte), überwacht und dokumentiert werden.
- Die Räumlichkeiten sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.
- Herstellungsprozesse und geeignete Reinigungsmaßnahmen sollten gewährleisten, dass keine Kreuzkontaminationen oder Gefährdungen für das Personal auftreten können.
- Geräte sollten regelmäßig in ihrer Funktionalität überprüft werden (Requalifizierung). Geräte, die der Ermittlung von Messwerten dienen, sollten regelmäßig kalibriert werden. Der Laborabzug sollte regelmäßig einmal jährlich (TRGS 526 Laboratorien) durch eine befähigte Person überprüft werden. Bei Kühlgeräten sollte ebenfalls mindestens alle drei Jahre ein Temperaturmapping durchgeführt werden. Zur Sicherstellung der Anzeige der korrekten Temperatur sollte jährlich intern eine Überprüfung mittels externer Temperaturlogger erfolgen.

VI.5 Dokumentation

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 zu jeder Zeit eine Nachvollziehbarkeit und Rückverfolgung eines hergestellten Produkts.

Allgemeine Anforderungen

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

- Spezifikationen beschreiben im Einzelnen die Anforderungen an Ausgangsstoffe, Packmittel und Endprodukte. Sie sollten auch für Zwischen- oder Bulkprodukte verfügbar sein.
- Produktspezifische Anweisungen beinhalten alle eingesetzten Ausgangsmaterialien, legen alle Verarbeitungs-, Verpackungsvorgänge sowie Inprozesskontrollen (Herstellungsanweisung) und Endkontrollen (Prüfanweisungen) sowie Freigabeverfahren fest. Sie enthalten die Durchführung gewisser Arbeitsgänge unter Berücksichtigung der Arbeitssicherheit (Gefährdungsbeurteilung), Arbeitsplatzvorbereitung (Reinigung, Desinfektion, technisch-organisatorische Maßnahmen), Bereichskleidung sowie Umgebungskontrollen, Probenahmen, und den Einsatz von Geräten.
- Protokolle gemäß § 8 ApBetrO (Herstellungs- und Prüfprotokolle) dokumentieren den Werdegang jedes Produkts sowie alle anderen Sachverhalte, die für die Qualität des Endprodukts von Belang sind (z. B. Datum/Zeit, Mitarbeitende, Umgebungsmonitoring, Inprozesskontrollen, Prüfergebnisse).
- Des Weiteren können ergänzende Unterlagen den Verlauf und die Qualität einer Herstellung dokumentieren. Beispiele dafür sind Kalibrierzertifikate, Daten vom Umgebungsmonitoring oder Schulungsnachweise.
- Anweisungen und Protokolle können auch zu einem Dokument zusammengefasst werden.

Allgemeine Vorgaben zur Dokumentation von Spezifikationen, Anweisungen und Protokollen

Die Dokumente sind von berechtigten Personen zu genehmigen, zu unterzeichnen und zu datieren.

- Der Inhalt der Dokumente muss eindeutig sein: Titel, Dokumentenart, Zweckbestimmung und Version sollten klar bezeichnet sein. Sie sind übersichtlich und leicht verständlich zu gestalten. Die Erstellung von Kopien der Originale als Arbeitsunterlagen darf nicht zu Fehlern führen (z. B. veraltete Version).
- Sie sind regelmäßig zu überprüfen und/oder zu revidieren. Wenn ein Dokument überarbeitet wurde, muss die

versehentliche Verwendung der alten Fassung durch geeignete Maßnahmen verhindert werden (Archivierung).

- Eintragungen sind eindeutig, gut lesbar und dokumentenecht vorzunehmen. Für solche Eintragungen sollte genügend Platz zur Verfügung stehen. Notwendige Anhänge und Fotodokumentation sollten im Protokoll definiert werden.
- Jede Korrektur einer Eintragung in einem Dokument ist abzuzeichnen und zu datieren. Im Fall einer Korrektur muss die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Der Grund für die Korrektur sollte nachvollziehbar sein und gegebenenfalls protokolliert werden.
- Protokolle sind zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs so anzufertigen oder zu vervollständigen, dass sich aus dem Inhalt des Protokolls alle wichtigen Tätigkeiten zurückverfolgen lassen.
- Die Protokolle sind vollständig und mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums des Endprodukts, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren.

Bei einer Dokumentation mittels EDV sollten nur berechnete Personen Daten eingeben oder ändern können. Änderungen und Löschungen sollten protokolliert werden (Audit-Trail). Der Zugang zum System sollte durch ein Kennwort oder auf andere Weise geschützt sein.

Daten können gemäß EU-GMP-Leitfaden elektronisch, fotografisch oder auf andere zuverlässige Weise archiviert werden. Es ist sicherzustellen, dass die Daten während der Aufbewahrungspflicht verfügbar sind und kurzfristig lesbar gemacht werden können. Wird die Archivierung über einen externen Dienstleister durchgeführt, ist ein schriftlicher Vertrag notwendig, der Lagerungssicherheit gegen Einbruch, Brand-, Wasserschaden, Lagerschließung sowie Zugangsbeschränkung, Möglichkeit der Auditierung und Zugriffsgeschwindigkeit sicherstellt. Rechtlich bindend ist § 22 ApBetrO. Darüber hinaus kann als weiterführende Information § 20 AMWHV genutzt werden.

Spezifikationen/Protokollinhalte

Für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien ist ein Verweis auf standardisierte Spezifikationen (Arzneibücher, DAC) bzw. die Bezugnahme auf Spezifikationen des Herstellers/Lieferanten möglich. Für Endprodukte sollten entsprechende Monographien (NRE, Arzneibücher) bzw. von dem/der verantwortlichen Apotheker*in genehmigte und datierte Spezifikationen vorliegen. Die jeweilige Aktualität der Spezifikation ist mit anzugeben.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial sollten in den Prüfprotokollen eine Beschreibung des Materials beinhalten mit:

- Bezeichnung, Charge und Verfalldatum oder Nachtestdatum
- Bezugnahme auf eine Arzneibuchmonographie, falls vorhanden
- Angabe der Lieferanten, bei Wirkstoffen des Herstellers und der GMP-Konformität
- Qualitative und quantitative Anforderungen laut Monographie oder Lieferantenspezifikation (i. d. R. Identität, Reinheit, Gehalt)
- Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen

Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware

Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware müssen zur Verfügung stehen, wenn diese als solche bezogen oder bereitgestellt werden. Die Spezifikationen haben denen für Ausgangsstoffe, Endprodukte bzw. Verpackungsmaterialien zu entsprechen.

Spezifikationen für Endprodukte

Die Spezifikationen für Endprodukte sollten in den Prüfprotokollen beinhalten:

- Den Produktnamen mit Charge
- 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

Herstellungsanweisungen können produkt- oder für Rezepturen auch arzneiformbezogen (z. B. Standardarbeitsanweisung) erstellt werden.

Es muss sichergestellt sein, dass für jede patient*innenindividuelle Herstellung oder bei einer neuen Defekturherstellung eine Plausibilitätsprüfung gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO durchgeführt wurde.

Vor Herstellungsbeginn muss eine schriftliche, von einer Apothekerin/einem Apotheker unterschriebene Herstellungsanweisung vorliegen (§§ 7 Abs. 1a und 8 Abs. 1 ApBetrO).

Die produktbezogene Herstellungsanweisung soll enthalten:

- Produktname
- Beschreibung der Darreichungsform und die Stärke des Arzneimittels
- Chargengröße/Ansatzgröße

- Angaben zu Ausgangsstoffen mit den jeweiligen Mengen, bezeichnet mit den eindeutigen Namen und gegebenenfalls zugehörigen Monographiebezeichnungen, Einwaagekorrekturfaktoren oder Kennzahlen
- Angaben zu Primärpackmitteln
- relevante Ausrüstungsgegenstände
- 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 und Verfalldatum
- 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 und wie Primär- und Sekundärpackmittel zu kennzeichnen sind
- Angaben zur Gesamtausbeute (Soll-Ist-Vergleich) bzw., soweit zutreffend, die Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen
- Festlegungen zur Freigabe (z. B. Freigabe durch herstellungsverantwortliche/n Apothekerin/Apotheker und Prüfung der Anweisung durch eine/n zweite/n Apotheker*in). Werden Defekturarzneimittel weiterverarbeitet (Bulk), liegt kein Inverkehrbringen vor. In diesem Fall ist in der Herstellenanweisung deutlich zu machen, dass die hergestellten Bulkarzneimittel nicht als solche in Verkehr gebracht werden dürfen.

Herstellungsprotokoll

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 (Line Clearance). Gemäß Herstellungsanweisung ist das Vorgehen während der Herstellung von der herstellenden Person zu dokumentieren. Prinzipiell sollte die Herstellung im Vier-Augen-Prinzip durchgeführt werden. Auf eine zweite Person kann immer dann verzichtet werden, wenn Herstellschritte durch eine geeignete Software oder Hardware dokumentiert werden können.

Das Herstellungsprotokoll soll enthalten:

- Name des Produkts

- Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- Herstellungsdatum und Chargenbezeichnung
- Verfalldatum
- Einwaagen oder Volumina der eingesetzten Ausgangsstoffe und deren Chargenbezeichnungen oder Prüfnummern
- Ergebnisse von Inprozesskontrollen und die Namenszeichen der Person(en), die sie ausgeführt haben
- Die Menge der erzielten Gesamtausbeute (Soll-Ist-Abgleich) bzw. Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen
- Wägausdrucke und sonstige durch Software/Hardware generierte herstellungsrelevante Ausdrücke
- Namenszeichen der die jeweilige Verarbeitungsstufe durchführenden Person
- Gegebenenfalls Namenszeichen der Person, die die Arbeitsgänge der herstellenden Person kontrolliert hat (z. B. das Wiegen ohne Ausdruck)
- 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 von der/dem für die Herstellung verantwortlichen Apothekerin/Apotheker zu prüfen, zu datieren und zu unterzeichnen. Bei Defekten ist das Ergebnis der Freigabeprüfung der Qualitätskontrolle durch eine/n Apothekerin/Apotheker zu dokumentieren. Eine Produktfreigabe erfolgt nach Unterschrift durch eine/n Apothekerin/Apotheker.

Verfahrensbeschreibungen und weitere Dokumentation

Probenahme

Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme und über die Methoden der Probenahme vorliegen. Die Probenmengen und Prüfmethode ergeben sich aus den Monographien und Spezifikationen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, um eine Verunreinigung des Materials oder sonstige Qualitätsminderung zu vermeiden (s. Kapitel VI.8).

Prüfung

Es müssen schriftliche Prüfanweisungen und -protokolle für Materialien und Produkte vorliegen, in denen die Prüfmethode und die einzusetzende Ausrüstung angegeben sind. Die ausgeführten Prüfungen sind zu protokollieren (s. Kapitel VI.8).

Sonstiges

- Es sollten Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produk-

ten einschließlich dringlichen vorläufigen Freigaben zur Verfügung stehen.

- Die Abgabe der Produkte sollte durch das Warenwirtschaftsprogramm nachvollziehbar sein.
- Eine Zusammenarbeit mit den Abteilungen Gerätewirtschaft und Hygiene, z. B. im Hinblick auf Montage, Wartung und Reinigung sowie Kleidungswechsel, Umgebungskontrollen und Schädlingsbekämpfung ist möglich und anzustreben. Die endgültige Entscheidung und Verantwortung obliegt dem Apotheker/der Apothekerin.
- Für die wichtigsten Teile der Herstellungs- und Prüfausrüstung sollten klare Bedienungsanweisungen zur Verfügung stehen.
- Für Geräte, die entscheidende Herstellungsschritte (z. B. Waagen, Autoklav, Abfüllgeräte) oder Prüfungen (z. B. HPLC, Titrator) vollziehen, sollte ein Logbuch geführt werden. Qualifizierungen, Kalibrierungen, Wartungs-, und Reparaturarbeiten sind mit Datum und Angabe der Personen, die diese Tätigkeiten ausgeführt haben, zu vermerken.

Computergestützte Systeme für den Herstellungsbereich

Computergestützte Systeme (CS) sind die Kombination aus Software- und Hardwarekomponenten gegebenenfalls mit Benutzerführung.

Die Datenerfassung von Prozessparametern erfolgt durch Anbindung von:

- Waagen
- Messgeräten
- Kameras
- KI-unterstützte Bild- und Texterkennung
- TPE-Misch-Pumpen
- Monitoringsystemen z. B. für Raum- oder Medienparameter

Die Anwendungssoftware sollte validiert und die IT-Infrastruktur qualifiziert sein.

Die Kommunikation zwischen unterschiedlichen Programmen sollte über bidirektionale Schnittstellen erfolgen. Wenn mit der Herstellungssoftware auch eine Verordnungssoftware kombiniert ist, die zu Diagnose- oder therapeutischen Zwecken verwendet wird, ist das Medizinproduktrecht zu berücksichtigen.

Bei Verwendung von CS sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus (Life-Cycle) des CS durch Software-Risiko-Kategorien entsprechend ISPE GAMP 5 2nd Edition: 2022 [12]
- Risikostufen von 1 aufsteigend (5 höchste Risikostufe):
- **Kategorie 1:** Standardsoftware mit weltweiter Verbreitung (z. B. Betriebssysteme)
- **Kategorie 2:** gestrichen

- **Kategorie 3:** Nicht individuell konfigurierte Produkte; Standardkonfiguration vom Hersteller wird von vielen Anwender*innen angewandt, Anpassung über Parameter möglich (z. B. Waage)
- **Kategorie 4:** Konfigurierte Produkte; bereits bestehende Software-Module werden mit anwenderspezifischen Prozessen kombiniert und angepasst, Software-Quellcode selbst ist Standard (z. B. Excel-Makros)
- **Kategorie 5:** Kundenspezifische Produkte (z. B. Herstellungssoftware für Rezeptur und Defektur); neu (selbst programmierte Software)

Qualifizierungsaufwand entsprechend Risikoeinstufung: Folgende Unterlagen sollten vom Lieferanten soweit möglich eingefordert werden:

- Spezifikationsanforderungen
- Definition des Life-Cycle (Entwicklung, Design, Validierung, Update, Löschen)
- Installationsqualifizierung IQ (FAT: IQ1, OQ1, von Lieferanten durchgeführte Tests und Validierungen anfordern und verwenden, doppelte Tests vermeiden)
- Operationsqualifizierung OQ (SAT: IQ2, OQ2), von Lieferanten durchgeführte Tests und Validierungen anfordern und verwenden, doppelte Tests vermeiden)
- Darstellung von Prozess- und Datenfluss
- Informationen zur Prozessqualifizierung PQ entsprechend der eingesetzten Konfiguration (bei Risikokategorie 4)
- Überprüfung des Quellcodes und Designs (bei Risikokategorie 5)

Betrieb: folgende Punkte müssen erfüllt sein:

- Datenschutz und -sicherheit (mechanische, elektronische und über zugangsbeschränkende Systeme)
- Datenrichtigkeit (möglichst Überprüfung von manuell eingegebenen Daten durch zweite/n Anwender*in oder validierte elektronische Methode)
- Audit-Trails (Signatur und Zeitstempel bei jeder Änderung bzw. Eingabe am System)
- Datensicherung (regelmäßig Sicherungskopie und Wiederherstellbarkeit über die geforderte Archivierungszeit)
- Elektronische Unterschrift, Audit-Trail (z. B. persönlicher Login, gleiche Bedeutung wie handschriftliche Signaturen, dauerhaft mit Datum und Uhrzeit mit dem Dokument verbunden)
- Change-Control: Änderungs- und Konfigurationsmanagement (Planung und Dokumentation aller Änderungen am System)

VI.6 Produktion

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

Allgemeine Anforderungen

- Das zur Herstellung eingesetzte Personal muss den Vorgaben der ApBetrO entsprechen. Herstellen darf nur pharmazeutisches Personal, unterstützende Tätigkeiten für die Herstellung darf auch nicht-pharmazeutisches Personal durchführen. Das Personal muss für diese Aufgabe entsprechend qualifiziert sein und zu Anfang und regelmäßig geschult werden.
- Ausgangsstoffe müssen vor der Verwendung mindestens auf Identität geprüft sein (§ 11 ApBetrO).
- Die Herstellung sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen, in denen alle relevanten Prozesse detailliert festgelegt sind, durchgeführt werden. Mindestumfang und -inhalt der Herstellungs- und Prüfanweisung richtet sich nach §§ 7, 8 ApBetrO
- Um Verwechslungen zu vermeiden, sollten alle notwendigen technischen (definierte Räume) und organisatorischen Maßnahmen (z. B. Line Clearance, Stückliste) getroffen werden (§ 6 Abs. 2 ApBetrO).
- Die durchgeführten Prozessschritte sollten dokumentiert/protokolliert werden.
- Alle Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sollten zu jedem Zeitpunkt während der Herstellung identifiziert werden können. Etiketten oder Kennzeichnungen an Behältern und Ausrüstung (z. B. Reinigungsstatus, Standzeit) sollten klar und eindeutig sein.
- Eine Bilanzierung zu Etiketten, Primärpackmitteln und Endprodukten sollte erfolgen und Abweichungen bewertet werden.

Risikobeurteilung und -bewertung (s. auch Kapitel VI.2)

Das Risiko für die Herstellung von Arzneimitteln berücksichtigt das Risiko beim Herstellungsprozess sowie die technologischen und pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes, der fertigen Zubereitung und die Applikationsart bei der Anwendung an Patient*innen.

Die Auswahl und die Prüfung der Ausgangsstoffe, die Arbeitsplatzvorbereitung, die Einwaage, die eigentliche Herstellung (inklusive Herstellungsanweisung und -protokoll) und die Inprozesskontrollen bestimmen maßgeblich die Arzneimittelqualität der Zubereitung.

Eintrittswahrscheinlichkeit eines Fehlers bei der Herstellung bzw. der Anwendung:

- Ist erhöht durch: Fehlen einer Ph.-Eur.- oder einer vergleichbaren standardisierten Monographie, mangelhafte Kontrollmechanismen (z. B. Monitoring, Inprozess- und Endprozesskontrollen) und dadurch ein Nichterkennen von möglichen Fehlern oder Mängeln bei der Herstellung
- Kann minimiert werden durch: strukturierte, prozessgestützte und konsequente Durchführung der Herstel-

lung sowie regelmäßige Schulungen der Mitarbeitenden im Rahmen eines etablierten QM-Systems in der Apotheke.

Die Einschätzung des Gesamtrisikos einer Arzneimittelherstellung sollte durch eine qualifizierte Person erfolgen, welche eine dokumentierte Risikobeurteilung vornimmt. Dazu sollten standardisierte Tools oder Scores verwendet werden, um eine objektive Bewertung zu gewährleisten (s. Anlage 3):

Das Gesamtrisiko wird weiterhin beeinflusst durch:

- Die Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung
 - Das Risiko für das Patient*innenkollektiv steigt mit der Anzahl der in Verkehr gebrachten Einheiten.
- Die Applikationsart und Darreichungsform
 - Reihenfolge mit absteigendem Risiko: Parenteralia, Zubereitungen für die Behandlung am verletzten Auge, Inhalationszubereitungen, sterile orale bzw. sterile vaginal applizierte Zubereitungen, sterile topisch applizierte Zubereitungen, Zubereitungen für die Behandlung am intakten Auge, unsterile orale bzw. unsterile vaginale Zubereitungen, Teemischungen und unsterile Dermatika
- Hinsichtlich der Dosierung, des toxikologischen Potenzials und der Wirkstärke
 - Enge therapeutische Breite, Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, Allergierisiko
 - Risikoerhöhende Faktoren können außerdem sein: niedrige Konzentration eines nicht gelösten Arzneistoffs (fehlerhafte Dosierung durch Inhomogenität), chemische Stabilität und pharmazeutische sowie mikrobiologische Stabilität der Zubereitung bzw. der Ausgangsstoffe vor allem bei längeren Perioden der Lagerung oder des Gebrauchs
- Den Herstellungsprozess
 - Reihenfolge mit absteigendem Risiko: aseptische Abfüllung, Sterilisation im Endbehälter, Befüllung von Kapseln, Gießen von Suppositorien/Ovula, Lösen und Mischen, Verdünnung und unsterile Abfüllung

Das Ergebnis der Risikobeurteilung ist die Risikobewertung. Sie bildet die Grundlage zur Steuerung des Risikos und somit für die Auswahl des geforderten Prüfumfangs (Inprozesskontrollen, Probennahme, Prüfmethode und Art der Prüfungen).

Ausgangsstoffe

- Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen grundsätzlich nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist (§ 11 ApBetrO).
- Ausgangsstoffe sollten nur von Lieferanten bezogen werden, die entsprechend monographierte oder spezifizierte Ware mit Zertifikat entsprechend § 6 Abs. 4 ApBetrO bereitstellen können.

■ Bei Ausgangsstoffen mit zu erwartender hoher Keimlast, z. B. Talkum oder Traganth, sind die Keimzahlen im Prüfzertifikat zu bewerten. Gegebenenfalls ist vor der Verarbeitung ein Verfahren zur Verminderung der Keimzahl anzuwenden.

■ Es ist darauf zu achten, dass die Ausgangsstoffe auch hinsichtlich ihrer galenischen Beschaffenheit für die herzustellende Arzneiform geeignet sind, z. B. geeignete Teilchengröße oder Emulgiervermögen.

■ Schwankt der Gehalt eines Wirkstoffs z. B. chargenbedingt oder aufgrund enthaltener Feuchtigkeit, ist ein Einwaagekorrekturfaktor (s. DAC/NRF) festzulegen.

■ Eingehende Materialien und Endprodukte sollten sofort nach Eingang oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe für Verwendung oder Abgabe klar als noch „nicht freigegeben“ gekennzeichnet und durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative (EDV-)Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.

■ Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe müssen in geeigneter Weise gekennzeichnet sein. Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:

- den Namen des Produkts und die Charge des Lieferanten
- die intern vergebene Prüfnummer
- gegebenenfalls den Status des Inhalts (z. B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen)
- ein Verfalldatum

■ Ausgangsstoffe sollten in Originalbehältnissen gelagert werden. Ein Umfüllen sollte nur nach einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden und ist in der Regel zu unterlassen. Ein Vermischen verschiedener Chargen ist verboten.

■ Das Anbruchdatum sollte auf den Behältnissen vermerkt werden. Auf jeden Fall muss das Aufbrauchdatum ersichtlich sein. Gegebenenfalls muss dieses selbst festgelegt werden.

■ 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 wurden, sollten eindeutig gekennzeichnet werden.

■ Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten bei der Annahme wie Ausgangsstoffe behandelt werden.

■ Abgelaufene oder nicht mehr benötigte Ausgangsstoffe müssen vernichtet werden.

Verpackungsmaterial

■ Zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität sind Primärpackmittel auszuwählen, deren pharmazeutische Qualität durch ein Prüfzertifikat des Herstellers/Lieferanten

nachgewiesen ist und die für den jeweiligen Anwendungszweck (chemisch-physikalisch und mikrobiologisch) geeignet sind. Alternativ muss die Packmittelqualität durch die Apotheke geprüft werden.

- Verpackungsmaterialien sollten kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Verpackung und Verschluss der Behälter unversehrt sind. Schäden an Behältern können die Materialqualität beeinträchtigen. Diese sollten untersucht, dokumentiert und bewertet werden.
- Primärpackmittel müssen gewährleisten, dass das Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt ist.
- Arzneimittel dürfen durch Primärpackmittel (z. B. Art des Materials, Verschlussysteme) nicht negativ in ihrer Qualität beeinträchtigt werden.
- Die Auswahl des Verpackungsmaterials ist anwendungsorientiert und unter Berücksichtigung eventueller Inkompatibilitäten zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel zu treffen.
- 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.
- Wasserhaltige, halbfeste oder photolabile, dermale Zubereitungen sollten vorzugsweise in Tuben aus Aluminium, photostabile Zubereitungen in Tuben oder Spenderdosen abgefüllt werden. Für nicht konservierte, wasserhaltige, halbfeste, dermale Zubereitungen sind ausnahmslos Tuben aus Aluminium oder Spenderdosen zu verwenden.

Herstellungsprozess

- Der Zutritt zu den Produktionsbereichen sollte nur Befugten gestattet sein (Zutrittsbeschränkung und Zutrittsregelung).
- Vor jedem Verarbeitungsvorgang sollte sichergestellt werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber (Standzeiten beachten) und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, oder Unterlagen (z. B. Protokolle, Herstellungsvorschriften vorheriger Herstellungen) sind (Line Clearance).
- Reinigungsschritte und organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollen entsprechend den Vorgaben (s. Kapitel VI.6) erfolgen. 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 (Absaugvorrichtung oder Prozessorganisation).

- Auf jeder Bearbeitungsstufe sollte das Risiko mikrobieller oder anderer Verunreinigung so gering wie möglich gehalten werden und der erforderlichen Qualität der Zubereitung angemessen sein (Ph. Eur. 5.1.4.).
- Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle Materialien, Behälter mit Bulkware und wichtige Ausrüstungsteile eindeutig gekennzeichnet sein.
- 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),
 - von Kapseln,
 - keimarmer und steriler Produkte mittels Keimzahlverminderung,
 - von Dermatika mit Geräten, wie z. B. elektrischen Rührsystemen.
- 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 Herstellungsparameter in der Herstellungsanweisung bzw. im Herstellungsprotokoll aufgeführt und dokumentiert werden.
- Alle festgelegten Inprozess- und eventuell herstellungsbedingte Umgebungskontrollen sollen durchgeführt und protokolliert werden.
- Jede signifikante Abweichung von der erwarteten Ausbeute soll protokolliert und begründet werden.
- Jede Abweichung von Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn Abweichungen vorkommen, sollten sie dokumentiert, begründet und schriftlich vom/von der verantwortlichen Apotheker*in bewertet werden.

Etikettierung

Siehe § 14 ApBetrO.

Vermeidung von Kreuzkontaminationen

- 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 Stoffe und des betroffenen Produkts unterschiedlich groß. Hochwirksame Stoffe wie z. B. 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.

- Geeignete technische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination sind z. B.:
 - Zweckbestimmte Räume und Werkbänke nach Gefährdungspotenzial der eingesetzten Substanzen
 - Absaugvorrichtungen
 - Separate Ausrüstungen (dedicated equipment)
 - Verwendung von Einmalartikeln
 - Maschinelle Reinigung
- Geeignete organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sind z. B.:
 - Vollständiges Entfernen aller vorher verwendeten Produkte und Materialien
 - Kampagnenherstellung (zeitlich getrennt)
 - Bereichsbezogene Schutzkleidung
 - Reinigung und Desinfektion von Flächen und Arbeitsmitteln (geeignete Spülmaschinen, Hygienepläne)
 - Gerätebezogene Reinigungsvorschriften
 - Kontrolle des Reinigungserfolges: zum Beispiel einfacher Nachweis mittels optischer Kontrolle oder durch Messung der Leitfähigkeit des Spülwassers
 - Spezielle Maßnahmen zur Abfallentsorgung, zum Umgang mit kontaminierter Bekleidung oder Ausrüstung
 - Verhaltensüberwachung am Arbeitsplatz als Wirksamkeitskontrolle der Schutz- und Schulungsmaßnahmen
 - Vier-Augen-Prinzip

Einführung oder Änderung von Herstellungsvorschriften

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

- Gegebenenfalls können einzelne Herstellungsschritte auch einer Validierung unterzogen werden.

Zurückgewiesene Materialien/Ausgangsstoffe

Zurückgewiesene Materialien und Produkte sollten klar als solche gekennzeichnet und gesondert gelagert werden (Quarantäne).

Zurückgewiesene Materialien sollten entweder an den Lieferanten zurückgegeben oder vernichtet werden. Die jeweils durchgeführte Maßnahme sollte protokolliert werden.

VI.7 Qualitätskontrolle

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, Kompatibilität sowie physikalische Eigenschaften berücksichtigen und auf einer Risikobeurteilung basieren (s. Kapitel VI.6).

Probenahme und Rückstellmuster

- Die Anzahl der für die Analyse genommenen Proben soll für die Chargengröße angemessen und die Auswahl für den Herstellungsvorgang repräsentativ sein.
- Wenn Endprodukte einer analytischen Kontrolle unterzogen werden, soll risikobasiert gegebenenfalls die Aufbewahrung einer geeigneten Anzahl von Rückstellmustern für mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums gewährleistet sein.
- Die Aufbewahrung soll unter den vorgegebenen Lagerungsbedingungen und im endgültigen Primärpackmittel oder in einer Verpackung aus dem gleichen Material wie das Primärpackmittel erfolgen.

Untersuchung/Prüfung

Prüfen von Primärpackmitteln

Packmittel sind hinsichtlich Unversehrtheit und Sauberkeit zu prüfen. Es sollte ein Zertifikat vom Lieferanten bzgl. der Übereinstimmung mit den Arzneibuchvorgaben vorhanden sein. Gegebenenfalls ist auch ein Zertifikat über die mikrobiologische Qualität notwendig. Bei Medizinprodukten als Primärpackmittel ist die Eignung plausibel zu machen (z. B. Konformitätserklärung/Nachweis über Sterilität der Charge).

Prüfen von Ausgangsstoffen

- 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, einschließlich Kommentare, der Mitgliedstaaten der EU
- Arzneibücher von Drittländern
- Weitere anerkannte Monographiesammlungen, mit Einschränkungen auch ältere Arznei- und Ergänzungsbücher
- Wenn keine Monographie existiert, muss gegebenenfalls eine eigene Prüfvorschrift auf Basis der Literatur ausgearbeitet werden. Ist eine offizielle Prüfvorschrift nicht verfügbar, muss hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität und der zugrunde liegenden Indikation eine Nutzen-Risiko-Abwägung auf Grundlage der aktuellen Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“ (Ph. Eur. 2619) erfolgen.
- Die Risikobeurteilung für die Untersuchung der Ausgangsstoffe sollte berücksichtigen, dass das Bestätigen der Identität jeder Abpackung von besonderer Bedeutung ist. Es kann gemäß § 6 Abs. 4 ApBetrO 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).
- Bis zur Freigabe müssen die Ausgangsstoffe unter Quarantäne gelagert werden.
- Zugelassene 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 (§ 11 Abs. 3 ApBetrO). Kosmetika, Lebensmittel oder Medizinprodukte, die als Ausgangsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden sollen, müssen risikobasiert geprüft werden.

Prüfen von Rezepturarzneimitteln

Die Qualität von Rezepturarzneimitteln muss nicht durch die QK überprüft werden. Sie muss durch das Herstellungsverfahren (inkl. Inprozesskontrollen und nicht zerstörender abschließender Prüfung) gesichert sein (§ 7 Abs. 2 ApBetrO). Dies setzt den Einsatz geprüfter Ausgangsstoffe und Primärpackmittel, Kenntnis zur Kompatibilität und Stabilität, eine detaillierte Herstellungsanweisung und eine lückenlose Dokumentation im Herstellungsprotokoll voraus.

Prüfen von Defekturarzneimitteln

- Für Defekturarzneimittel ist eine Prüfung durchzuführen (§ 8 Abs. 3 und 4 ApBetrO). Die Risikobeurteilung für die Untersuchung der Eigenherstellung sollte beson-

ders die Produkteigenschaften, die Verwendung des Produktes als auch die Risiken, die mit der Herstellung verbunden sind, berücksichtigen (s. Kapitel VI.6).

- Bis zur Freigabe müssen die entsprechenden Chargen unter Quarantäne gelagert werden.

Laborreagenzien für die Prüfung/Untersuchung

- Laborreagenzien, die auf Vorrat hergestellt werden, sollen anhand von Herstellungsanweisung/-protokoll hergestellt und mit dem Herstellungsdatum sowie Verfallsdatum deklariert werden.
- Bei der Verwendung von Referenzstandards sei auf Ph. Eur. 5.12 verwiesen. Als Primärstandards eignen sich in erster Linie die Chemischen Referenzsubstanzen des Ph. Eur. (CRS), die vom EDQM bezogen werden können. Alternativ kann eine Substanz mit bekannter Identität als Sekundärstandard verwendet werden.

Geräte, die zur Prüfung/Untersuchung verwendet werden

- Für jedes Gerät, das zur Prüfung eingesetzt wird, sollte eine Anweisung zur Bedienung vorliegen, die die notwendigen Schritte zum Betrieb, zur Reinigung, Desinfektion, Wartung und gegebenenfalls Kalibrierung darlegt.
- Für jedes Gerät sollte ein Logbuch angefertigt werden (s. Kapitel VI.5).
- Die Anforderungen des Gerätes zu Wartung/Eichung sollen bekannt sein und nach Angaben des Herstellers durchgeführt werden. Wird ein Gerät als wartungsfrei vertrieben, so sollte in regelmäßigen Abständen eine Funktionsprüfung erfolgen und das Ergebnis im Logbuch notiert werden.
- Vor dem Erstgebrauch ist eine gerätebezogene Qualifizierung (IQ/OQ/PQ) durchzuführen und im Logbuch zu dokumentieren. Für den Routineeinsatz muss ein Gerät nach bestandener Prüfung von der verantwortlichen Apothekerin/dem verantwortlichen Apotheker freigegeben werden. Ein Intervall für eine eventuell notwendige Requalifizierung ist festzulegen.
- Die Quelle von Referenzspektren soll nachvollziehbar und begründet sein.

VI.8 Freigabe

- Die Apothekenleitung ist verantwortlich für die Qualität der hergestellten und freigegebenen Arzneimittel. Die Freigabe der Prüfprotokolle sollte durch eine/n Apotheker*in erfolgen, die/der die Prüfung durchgeführt oder beaufsichtigt hat.
- Die Produktfreigabe erfolgt durch die verantwortliche Apothekerin/den verantwortlichen Apotheker und beinhaltet, dass die angefertigten Arzneimittel der Herstellungsanweisung und der Prüfanweisung entsprechen.

VI.9 Externe Dienstleistungen

- Externe Dienstleistungen können Arbeiten beinhalten, die *direkt mit der Herstellung* zu tun haben, wie Auftragsherstellung für TPE oder Verblistern, Verpacken, Sterilisieren, Prüfung von Ausgangsstoffen sowie Qualitätskontrolle von Endprodukten, aber auch Dienstleistungen, die *indirekt einen Einfluss* auf die hergestellten Produkte oder die Ergebnisse der Qualitätskontrolle haben. Dies können unter anderem sein:
 - Wartung der raumluftechnischen Anlage, der Wasseraufbereitung oder anderer Versorgungseinrichtungen
 - Wartung von Isolatoren, Laminar-Air-Flow-Bänken, Sterilisatoren, Waagen, Sterilisation von Verbrauchsmaterialien wie Kleidung, Reinigungsutensilien oder Packmitteln
 - Reinigung, Umgebungsmonitoring und Schädlingskontrolle (Pest-Control)
 - Befundung mikrobiologischer Ergebnisse
 - Transport
 - Abfallentsorgung
- Jeder Tätigkeit, die die Qualität der hergestellten Produkte beeinflussen könnte und an einen externen Dienstleister vergeben wird, sollte ein schriftlicher Vertrag zugrunde liegen.
- Ein schriftlicher Vertrag sollte die Details der Tätigkeiten, die genauen Vorgaben und die Verantwortlichkeiten der Vertragspartner*innen beschreiben.
- Der Vertrag sollte von der Auftragnehmerin/vom Auftragnehmer und der Apothekenleitung unterschrieben werden. Er sollte in beiden Unternehmen vorliegen.
- Sofern externes Personal Aufgaben übernimmt, die die Qualität des Arzneimittels beeinflussen können (Reinigungstätigkeiten), muss dieses im Schulungsplan der Apotheke berücksichtigt und die Schulungen/Eignung dieses externen Personals dokumentiert werden.
- Die Durchführung der übernommenen Dienstleistungen muss nachvollziehbar dokumentiert werden.

Die Apotheke als Auftraggeber

- Die Apotheke muss sich vergewissern, dass die Auftragnehmerin/der Auftragnehmer qualifiziert und – wenn nötig – autorisiert ist, die Dienstleistung erfolgreich auszuführen.
- Eine Lieferantenqualifizierung soll vor Vergabe einer Dienstleistung an externe Dienstleister durchgeführt werden. Dies kann anhand einer Checkliste als Papieraudit oder eventuell auch anhand eines Audits vor Ort erfolgen.
- Im Vertrag sollte die Apotheke genau beschreiben, welche Leistungen mit welchen Spezifikationen benötigt werden.

- Alle Ergebnisse der Auftragnehmernden sollten formal überprüft und durch die Apotheke mit den erforderlichen Spezifikationen verglichen und als übereinstimmend anerkannt werden. Diese Prüfung und formale Anerkennung sollten im Qualitätsmanagementsystem näher beschrieben werden und festgelegt sein, welche Mitarbeitenden dazu autorisiert sind.
- Die Verantwortung für die Qualität bleibt bei der Apotheke.

Die Auftragnehmerin/der Auftragnehmer

- Jede Tätigkeit sollte in Übereinstimmung mit dem Vertrag und gegebenenfalls gültigen Vorgaben (z. B. Prüfplan) ausgeführt werden.
- Leistungen oder Ergebnisse, die nicht der erforderlichen Spezifikation entsprechen, sollten der verantwortlichen Apothekerin/dem verantwortlichen Apotheker und der/dem Vertragspartner*in unverzüglich mitgeteilt werden.
- Ohne Rücksprache und Einverständnis der Auftraggeberin/des Auftraggebers darf die Auftragnehmerin/der Auftragnehmer keine ihr/ihm anvertrauten Aufgaben an Dritte weitergeben.
- Datenschutz und Verschwiegenheit müssen entsprechend der vertraglichen Vereinbarung eingehalten werden.

Herstellung durch eine Apotheke im Auftrag

Eine Herstellung durch eine Apotheke im Auftrag ist gemäß § 11a ApBetrO und § 11 Abs. 3 ApoG nur für Zytostatikazubereitungen gesetzlich erlaubt.

In dringenden Fällen aber kann ein hergestelltes Rezepturarzneimittel 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 („kollegiale Notfallhilfe“). Die Notwendigkeit der Herstellung sollte schriftlich dokumentiert werden. Dies sollte aber stets eine Ausnahmesituation darstellen.

- Eine Apotheke darf eine Arzneimittelherstellung erst in Auftrag geben, wenn ihr für das betreffende Arzneimittel eine Verordnung einer Ärztin/eines Arztes vorliegt.
- Die Verantwortung für die Qualität des hergestellten Arzneimittels sowie für die Information und Beratung der verordnenden Ärztin/des verordnenden Arztes verbleibt bei der auftraggebenden Apotheke.

VI.10 Nachhaltigkeit

Die vorhandenen Ressourcen (Energie und Material) sollen so geplant werden, dass eine klimaschonende und energiesparende Produktion umgesetzt werden kann. Zur Umsetzung von nachhaltigen Prozessen können die folgenden Ansätze verwendet werden.

Energie

- Verwendung von grünem Strom, Fernwärme, Nutzung der Nacht- und Wochenendabsenkung der Lüftung in Reinräumen/Sicherheitswerkbank/Laminar-Air-Flow
- Verwendung von energiesparenden Materialien (LED-Beleuchtung, Energieeffiziente Geräte und Anlagen)

Umweltschutz

- Auswahl geeigneter umweltzertifizierter Lieferanten
- Auswahl der Einmalmaterialien (Verpackungsmüll)
- Warentransport auf kurzen Wegen und mit klimaneutralelem Antrieb, Mülltrennung

Personal

- Digitalisierung (papierlose Dokumentation, qualifizierte Unterschrift) und Automatisierung
- Vereinfachung der Arbeitsprozesse

VI.11 Ausfallkonzept

Für den Herstellungsbereich sollte ein umfassendes Ausfallkonzept erstellt werden. Dabei sollten die risikoreichsten Punkte der Herstellung identifiziert und bewertet werden.

Ausfällen können:

- Energie/Medienversorgung, z. B. Heizung/Kühlung, Strom, Wasser, Druckluft
- EDV-gestützte Herstellungsprozesse oder Steuerungen von Maschinen durch Defekte, fehlerhafte Updates oder Cyberangriffe
- Räumlichkeiten durch Brand- oder Wasserschäden
- Personal durch Krankheit oder Personalmangel am Arbeitsmarkt

Betroffene Prozesse: Auswirkung von nicht nutzbaren Räumlichkeiten, defekter Ausstattung und/oder fehlendem Personal auf die Versorgung ermitteln.

Lüftungstechnik: weitestgehende redundante Auslegung

Netzwerk: Regelmäßiges Backup, gesonderte und redundante Absicherung der Herstellungssoftware (Zugänglichkeit Quellcodes, Absicherung des Supports über mind. 10 Jahre)

Maschinen: Umstellung auf manuelle Herstellung
Allgemein zur Sicherstellung der Versorgung z. B.:

- Ausreichende Lagerbestände
- Gegebenenfalls Herstellung im unsterilen Herstellungsbereich, wenn möglich (z. B. Augentropfen)

VI.12 Beanstandungen und Produktrückruf

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 ge-

gebenenfalls Produkte mit erwiesenen oder vermuteten Mängeln schnell und wirkungsvoll von den Stationen zurückgerufen werden können.

Beanstandungen

- Es sollte eine verantwortliche Person (z. B. Leitung der Qualitätskontrolle) benannt werden, die die Beanstandungen bearbeitet und die einzuleitenden Maßnahmen bestimmt.
- Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorliegen, die im Falle einer Beanstandung wegen eines möglichen Produktmangels eine vorläufige Bewertung der Risikoklasse anhand des Rapid Alert Systems (RAS) beinhalten und risikoabhängig die zu treffenden Maßnahmen beschreiben, und wann gegebenenfalls ein Rückruf durchzuführen ist.
 - RAS I: potenziell lebensbedrohend
 - RAS II: kann Fehlbehandlung verursachen
 - RAS III: kein signifikantes Risiko für Gesundheit
- Jede Beanstandung wegen eines Produktmangels sollte mit allen verfügbaren Informationen dokumentiert und gründlich untersucht werden. Die Leitung der Qualitätskontrolle sollte in der Regel an der Untersuchung solcher Probleme beteiligt sein.
- 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.
- Alle aufgrund einer Beanstandung getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen sollten dokumentiert und abschließend bewertet werden.
- Die Aufzeichnungen über Beanstandungen sollten 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. Es kann dann ein Verfahren für Korrektur und Vorbeugungsmaßnahmen (CAPA) eingeleitet werden. Mit Korrekturmaßnahmen werden akute Fehler behoben. Vorbeugungsmaßnahmen sollen zukünftige Probleme verhindern, indem die Ursachen der Abweichungen analysiert werden.

Rückrufe

- Es sollte eine Person benannt werden, die für die Durchführung und Koordination von Rückrufen verantwortlich ist.
- Es sollten schriftliche, regelmäßig überprüfte und falls erforderlich, aktualisierte Verfahrensbeschreibungen zur

Verfügung stehen, um für einen eventuellen Rückruf vorbereitet zu sein.

- Rückrufe sollten unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können.
- Die Stationsanforderungen und/oder Ausgangslieferzscheine (auch in elektronischer Form) sollten der (den) für Rückrufe verantwortlichen Person(en) zeitnah zur Verfügung stehen.
- Zurückgerufene Produkte sollten als solche gekennzeichnet sowie getrennt und gesichert gelagert werden, bis eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen ist.
- Der Ablauf der Rückrufaktion sollte aufgezeichnet werden. Ein Abschlussbericht sollte erstellt werden, der eine Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Produktmengen enthält.
- Rückrufe von Eigenherstellungen sind der zuständigen Überwachungsbehörde zu melden (§ 21 Abs. 3 ApBetrO).

VI.13 Selbstinspektion

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

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 dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen.

Es sollte ein Vorgehen etabliert werden, das Art und Umfang der ausgeführten Herstellungstätigkeiten berücksichtigt und einen jährlichen Selbstinspektionsplan mit Berichten über Mängel, deren Korrekturen und der Kontrolle der Umsetzung der Maßnahmen enthält.

VII. Verabschiedung

Verabschiedet vom ADKA-Vorstand am 28.04.2025.

VIII. Literatur

1. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PIC/S Guide PE 010-4: Guide to Good Practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Stand: März 2014. <https://picscheme.org/docview/3443> (Zugriff am 13.08.2025).
2. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO). Stand: Dezember 2023. www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/index.html (Zugriff am 29.10.2023).
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, 3. Nachtrag (Ph. Eur. 11.3). Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag/Eschborn: Avoxa, 2024.
4. European Commission – Enterprise and Industry Directorate General – Consumer goods – Pharmaceuticals. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Stand: August 2022. https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf (Zugriff am 29.10.2023).
5. Bundesapothekenkammer (BAK). Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekenkammer zur Qualitätssicherung. Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel. Stand der Revision: 23.11.2022.
6. Bundesapothekenkammer (BAK). Leitlinie der Bundesapothekenkammer zur Qualitätssicherung. Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe. Stand der Revision: 09.05.2023.
7. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF). Rezepturhinweise-Datenbank. www.dac-nrf.de (Zugriff am 29.10.2024).
8. DAC/NRF-Kommission, ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF) 2024-1 Ergänzungslieferung. Eschborn: Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2024.
9. Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken: Formularium hospitalis. 1. Aufl. inkl. 6. Akt.fg. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2005.
10. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2025 (BP 2025). TSO, London, 2025.
11. United States Pharmacopoeia Commission. U.S. Pharmacopeia (USP). 2024.
12. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). ISPE GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (Second Edition). 2022.
13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Resolution CM/Res(2016)1 – Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients, Stand: Juni 2016.
14. Diedrich R. Selbstinspektion in Apotheken. 11., überarb. Auflage. Eschborn: Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2023.
15. Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Formular 071201_F01_03. Überwachung von Arzneimittelherstellern – optionale Berichtsvorlage. 2021.

IX. Abkürzungsverzeichnis

(s. folgende Seite)

X. Anlagen

(Die Anlagen 1 bis 9 finden Sie bei den Online-Anlagen zu dieser Publikation unter <https://www.krankenhauspharmazie.de/adka-publikationen.html> bzw. bei den Daten zu Ausgabe 10/2025 der *Krankenhauspharmazie*.)

Anlage 1: CAPA Korrektur und Vorbeugemaßnahmen

Anlage 2: Rezepturherstellungsprotokoll

Anlage 3: Risikobeurteilung für Defekturarzneimittel (modifiziert nach Resolution CM/ResAP(2016)1 [13] des Europarats)

Anlage 4: Prüfprotokoll für Ausgangsstoffe

Anlage 5: Prüfanweisung Defektur

Anlage 6: Prüfprotokoll für Packmittel einschließlich Verschlüsse und Applikationshilfen

Anlage 7: Beanstandung von Arzneimittel-Qualitätsmängeln der Eigenherstellung (2 Seiten)

Abkürzungsverzeichnis

ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V.
AMWHV	Arzneimittel-Wirkstoff- und Hersteller-Verordnung
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ApoG	Apothekengesetz
BAK	Bundesapothekerkammer
CAPA	Corrective and Preventive Action
CRS	Chemische Referenzsubstanzen
CS	Computergestützte Systeme
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DIN	Deutsches Institut für Normung
EDQM	European Directorate For The Quality Of Medicines & Healthcare Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
FAT	Factory Acceptance Test
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse
FMECA	Failure Mode, Effects and Criticality Analysis Fehlermöglichkeits-, Einfluss- und Kritikalitätsanalyse
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice Gute Automatisierte Herstellungspraxis
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
GMP	Good Manufacturing Practice Gute Herstellungspraxis
HPLC	High Performance Liquid Chromatography Hochleistungsflüssigchromatographie
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQ	Installation Qualification Installationsqualifizierung
ISO	International Organization for Standardization
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
KI	Künstliche Intelligenz
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
OQ	Operational Qualification Funktionsqualifizierung
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia Europäisches Arzneibuch
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PQ	Performance Qualification Leistungsqualifizierung
QK	Qualitätskontrolle
QM	Qualitätsmanagement
QMB	Qualitätsmanagementbeauftragter
RAS	Rapid Alert System
SAT	Site Acceptance Test
TPE	Totale parenterale Ernährung
ZL	Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V.

Anlage 8: Checkliste Rückruf einer Eigenherstellung

Anlage 9: Selbstinspektion – Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapothek
(5 Seiten)

Anlage 10: Rezeptursammlungen
(s. folgende Seite)

Anlage 11: Recherchequellen

Bezeichnung	Herausgeber	Zugang	Kosten
Stabilis	Jean Vigneron	https://www.stabilis.org/	Kostenfrei
Kinderformularium	Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik	https://kinderformularium.de/	Kostenfrei
Trissel's Stability of Compounded Formulations	American Pharmacists Association	Physisches Grundwerk	Kostenpflichtig
UpToDate	Wolters Kluwer	https://www.upToDate.com/	Kostenpflichtig
Micromedex	Merative	https://www.micromedexsolutions.com/	Kostenpflichtig
Pharmatrix	Universitätsklinikum Tübingen	http://www.pharmatrix.de/	Kostenfrei (DocCheck)
Arzneibuch-Kommentar	Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart	DVD/Physisches Werk	Kostenpflichtig
PÄD i. v. STABIL AM-Info	ADKA	https://www.adka-aminfo.de/	Kostenpflichtig

Anlage 10: Rezeptursammlungen

Bezeichnung	Herausgeber	Zugang	Kosten
Deutscher Arzneimittel-Codex/ Neues Rezeptur-Formularium	Avoxa	https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/	Kostenpflichtig
Folia Ichthyolica	Ichthyol Gesellschaft	https://www.ichthyol.de/folia-ichthyolica/	Kostenfrei (DocCheck)
Compounding Today	International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC)	https://compoundingtoday.com/	kostenpflichtig
Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz	Clau Deplazes et al.	https://www.pharmawiki.ch/wiki/documents/DMS_2010_DE.pdf	Kostenfrei
US Pharmacopeia	The United States Pharmacopeial Convention	https://www.usp.org/	Kostenpflichtig
Fagron Formulary	Fagron	https://fagron.com/formulary	Kostenfrei (Login notwendig)
Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken – Formularium hospitalis	ADKA	Physisches Werk	Kostenpflichtig
European Paediatric Formulary (PaedForm)	EDQM	https://paedform.edqm.eu/home	Kostenfrei (Login notwendig)
European Drug Shortages Formulary	EDQM	https://www.edqm.eu/en/edqm-initiatives-on-medicine-shortages	Kostenfrei
Extemporaneous Formulations for Pediatrics, Geriatrics, and Special	ASHP	Physisches Werk	Kostenpflichtig
Stabilitätsdaten in Grundlage "Inorpha(r)"	Inresa	https://inresa.de/produkte/inorpha/	Kostenfrei (Login notwendig)
Stabilitätsdaten in Grundlage "Ora-Sweet/Ora-Plus/Ora-Blend"	Samix	https://samix.com/service	Kostenfrei
Standardzulassungen und Standardregistrierungen für Fertigarzneimittel	Deutscher Apotheker Verlag	Physisches Werk	Kostenpflichtig
JUNIORMED – Altersgerechte magistrale Arzneimittel	Österreichische Apothekerkammer	http://juniormed.at/kompendium.php	Kostenfrei
USP	The United States Pharmacopeial Convention	https://login.usp.org/ bzw. Physisches Werk	Kostenpflichtig
Informationen zu Eigenherstellungen für öffentliche Apotheken	Apotheke der Uniklinik Heidelberg	https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/organisation/zentrale-einrichtungen/apotheke/leistungen/fuer-oeffentliche-apotheken/geschuetzter-bereich	Kostenfrei (DocCheck)
Informationen für öffentliche Apotheken	Apotheke der Uniklinik Erlangen	https://www.apotheke.uk-erlangen.de/informationsportal/informationen-fuer-oeffentliche-apotheken/	Kostenfrei (DocCheck)
SickKids	The Hospital for Sick Children, Toronto	https://www.sickkids.ca/en/care-services/for-health-care-providers/compounding-service/	Kostenfrei
Apothekenrezeptur und -defektur (Thoma/Daniels)	Deutscher Apotheker Verlag	Physisches Werk	Kostenpflichtig
Excipial® Fachkreis	Galderma Deutschland	https://www.excipial.de/fachkreise/	Kostenfrei (DocCheck)