




Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 1 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Radiopharmaka; Parenteralia; erlaubnisfreie Herstellung	
Querverweise	AiM 071208; Votum V02004	
erstellt	EFG 12	
CoCP-Relevanz	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
fachlich geprüft	Dr. Dirk Humann (EFG 12)	07.09.2021
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	07.09.2021
Beschlussfassung durch:	<input type="checkbox"/> erstellende EFG <input checked="" type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
beschlossen	EFG 12	- entfällt -
	Humanarzneimittelbereich Dr. Julia Heger, Vorsitzende AG AATB	28.10.2021
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Gerhard Kuhn, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	


Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 2 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis

1	Zweck	4
2	Grundsätze	4
3	Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia	5
3.1	Risikobewertung	5
3.2	Maßnahmen zur Risikominimierung	6
4	Arzneimittelrechtlicher Rahmen	7
4.1	Gesetzliche Vorgaben	7
4.2	Einschlägige Regelwerke	7
5	Allgemein anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung	9
5.1	Grundsätze der pharmazeutischen Qualitätssicherung	9
5.2	Personal und Schulung	10
5.3	Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen	10
5.4	Räume und Einrichtungen	12
5.5	Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring	13
5.6	Besondere Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen	15
5.7	Anforderungen an die Dokumentation	15
5.7.1	Allgemeine Anforderungen	15
5.7.2	Systembezogene Dokumentation	15
5.7.3	Dokumentation der patientenbezogenen Herstellung und Prüfung	17
5.8	Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel	17
5.8.1	Allgemeine Vorgaben	17
5.8.2	Besondere Anforderungen an Wirkstoffe	17
5.8.3	Verwendung von Ausgangsstoffen mit der Einstufung „not for human use“	18
5.8.4	Hilfsstoffe	18
5.8.5	Primärpackmittel	19
5.8.6	Zugelassene Fertigarzneimittel als Ausgangsstoffe	19
5.9	Herstellungsprozess der Parenteralia	19
5.9.1	Prozessvalidierung bei Parenteralia	21
5.9.2	Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel	22
5.9.3	Anforderungen an die Kennzeichnung	22
5.10	Anforderungen an die Lagerung/Stabilität	23
6	Anforderungen, wenn das Arzneimittel nicht in Gesundheitseinrichtungen hergestellt wird	23

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 3 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

7	Literaturhinweise.....	24
7.1	Pharmazeutische Normen	24
7.2	Veröffentlichungen von Fachgesellschaften oder -organisationen	24
7.3	Normen der EN/ISO oder des DIN oder Technische Regeln für Arbeitsstätten (TRGS) 25	
7.4	Empfehlungen der KRINKO.....	25
8	Anlagen und Formulare	25
9	Änderungsgrund	25

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 4 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

Dieses Dokument richtet sich an die pharmazeutischen Überwachungskräfte der Länder und beschreibt die Auslegung der anerkannten pharmazeutischen Regeln, die von ärztlichen Personen bei der Herstellung von sterilen radioaktiven Arzneimitteln zu beachten sind.

Radioaktive Parenteralia können zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken verwendet werden.

Radioaktive Arzneimittel unterliegen der Verschreibungspflicht gem. § 48 Abs. 1 AMG. Demzufolge ist eine Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG durch Heilpraktikerinnen/Heilpraktiker ausgeschlossen.

Strahlenschutzrechtliche Anforderungen bleiben von diesem AiM unberührt.

2 Grundsätze

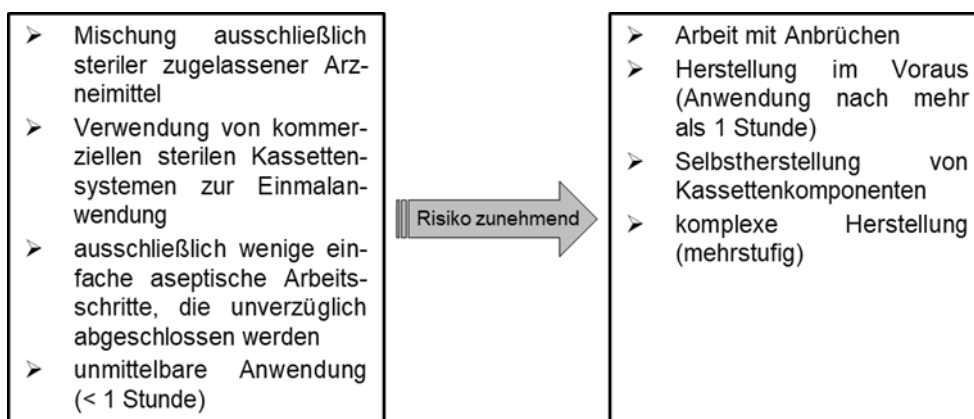
Die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG reicht von einer einfachen Herstellung aus Fertigarzneimitteln direkt vor der Anwendung in der ärztlichen Praxis bis hin zu einer komplexen Herstellung in Einrichtungen, die sich auf die Zubereitung der radioaktiven Arzneimittel spezialisiert haben. Auch die Zusammensetzung der von ärztlichen Personen hergestellten Arzneimittel variiert erheblich. Neben der ausschließlichen Verwendung zugelassener Komponenten (Kits), aus denen durch die Zugabe der radioaktiven Komponente (Radionuklidvorläufer* oder Radionuklidgeneratoreluat¹) der radioaktive Wirkstoff und das radioaktive Arzneimittel entstehen, findet teilweise auch eine vollständige Herstellung beginnend mit der Erzeugung oder Gewinnung des Radionuklids, der Synthese und Reinigung des radioaktiven Wirkstoffs bis hin zur Formulierung der anwendungsbereiten Injektionslösung statt, bei der oftmals Stoffe und Substanzen mit in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannten Wirkungen eingesetzt werden.

Die Ausnahmeregelung des § 13 Abs. 2b AMG beinhaltet, dass ausschließlich Arzneimittel zur „persönlichen Anwendung“ bei einem „bestimmten Patienten“ durch die ärztliche Person erlaubnisfrei hergestellt werden dürfen. Das schließt eine Abgabe des hergestellten Arzneimittels an andere Personen aus. Neben den gesetzlichen Ausnahmen (vgl. § 13 Abs. 2b Satz 2) ist auch eine gemeinsame Herstellung einer Charge des radioaktiven Arzneimittels durch mehrere ärztliche Personen mit dem Ziel, die gemeinsam hergestellte Charge dann auf die einzelnen an der Herstellung beteiligten ärztlichen Personen zu verteilen, ausgeschlossen. § 13 Abs. 2b AMG setzt voraus, dass die Arzneimittel unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einer bestimmten Patientin / einem bestimmten Patienten hergestellt werden. Die Patientin/ Der Patient, für die/ den das nach § 13 Abs. 2b AMG hergestellte Arzneimittel bestimmt ist, muss namentlich bekannt sein, so dass sichergestellt ist, dass die herstellende und anwendende ärztliche Person die Patientin/ den Patienten vorab untersucht und infolgedessen die Indikation für das jeweilige Arzneimittel gestellt hat.

¹ Radionuklidvorläufer und Radionuklidgenerator gelten nach § 4 Abs. 8 AMG als Arzneimittel. Da sie radioaktive Stoffe enthalten, unterliegen sie dem Verkehrsverbot nach § 7 AMG, und sie unterliegen für das in den Verkehr bringen der Zulassungspflicht nach § 2 AMRadV.

Die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG unterliegt der Anzeigepflicht nach § 67 AMG und wird durch die zuständige Behörde überwacht.

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




Auf Grundlage einer schriftlichen Risikobewertung (→ Kap. 3) sind die für die Herstellung jedes Arzneimittels einschließlich deren Umgebungsbedingungen angemessenen Maßnahmen zur Risikominimierung im Rahmen eines pharmazeutischen Qualitätssicherungssystems - QSS (→ Kap. 5.1) festzulegen. Die Eignung dieser Maßnahmen ist nachzuweisen.

3 Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia

3.1 Risikobewertung

Die Risikobewertung ist schriftlich zu dokumentieren und soll die anerkannten pharmazeutischen Regeln (→ Kap. 5) für die Herstellung von Arzneimitteln einschließlich der eingesetzten Materialien sowie den anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik berücksichtigen. Die Wirksamkeit der zur Risikominimierung getroffenen Maßnahmen ist regelmäßig zu kontrollieren, Abweichungen sind zu überprüfen und ggf. Folgemaßnahmen zu ergreifen.

Risikoklasse	Bewertungskriterien - <u>beispielgebend</u>
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung aus sterilen zugelassenen Fertigarzneimitteln/Verwendung von Kits mit bekannter Kompatibilität unmittelbar vor der Anwendung (< 1 h) und Applikation ausschließlich i. v. als Injektion oder Kurzzeitinfusion
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Zubereitungen, bei denen zwischen Herstellung und Anwendung mehr als eine Stunde liegt • mehrstufiger Herstellungsvorgang

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 6 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Risikoklasse	Bewertungskriterien - <u>beispielgebend</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Zubereitungen mit Substanzen, die in der Herkunft und Qualität nicht ausreichend bekannt sind (z. B. Nutzung so genannter Radiochemikalien, „chemical grade“ Vorläufer) • Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind • Kreuzkontaminationsgefahr/besonderes Risiko bei langlebigen Isotopen und/oder therapeutischen Radionukliden


3.2 Maßnahmen zur Risikominimierung

Die Verantwortung für die Qualifizierung der Räume und Einrichtungen im Herstellungsbereich sowie für die Qualifizierung der Lagerbereiche und die Validierung des Warenmanagementsystems liegt bei der herstellenden ärztlichen Person.

Die anerkannten pharmazeutischen Regeln geben vor, dass Maßnahmen zur Risikominimierung im Voraus festzulegen sind und bei der Herstellung von Arzneimitteln ergriffen werden.

Bei der Herstellung von Zubereitungen, die in die obigen Risikoklasse ‚**Niedrig**‘ einzustufen sind, sind die Risiken einer mikrobiellen Kontamination oder einer Fehldosierung z. B. durch folgende Maßnahmen zu minimieren:

- Verwendung von zugelassenen Fertigarzneimitteln als Startmaterialien, wie z. B. Kits
- Verwendung von Ausgangsstoffen aus GMP-Herstellung
- Optimierung der organisatorischen Abläufe, die eine Herstellung unmittelbar vor der Anwendung ermöglichen
- konsequente Herstellung im definierten Arbeitsbereich und unter der Sicherheitswerkbank
- Herstellung in einem separaten Raum mit besonderen Anforderungen an die Hygiene
- ggf. Nutzung eines Reinraums
- definierte Zutrittsregelungen
- klare schriftliche Vorgaben zur Herstellung
- intensive und regelmäßige Fortbildung
- Durchführung einer aseptischen Prozesssimulation (Media Fill)
- angemessene Vorgaben zu Bekleidung und Hygiene bei der Herstellung
- Verwendung von geeignetem Zubehör bei der Herstellung, das einen weitestgehend geschlossenen Herstellungsprozess ermöglicht; Einwegmaterial, wo möglich
- Überprüfung von Berechnungen und anderen kritischen Prozessschritten durch eine zweite Person (4-Augen-Prinzip) und/oder Einsatz einer geeigneten Software

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 7 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Überwachung der Standzeiten und der Qualität, insbesondere nicht-radioaktiver Reagenzien und angesetzter Ausgangslösungen
- Festlegung der patientenbezogenen Kennzeichnung, ggf. mit Unterstützung durch Etikettiersysteme, um Irrtümer zu vermeiden

Bei der Herstellung von Zubereitungen, die in die obige Risikoklasse ‚Hoch‘ einzustufen sind, dient die Einhaltung der Vorgaben der ‚Guten Herstellungspraxis‘ der Risikominimierung, wie sie z. B. im EU-GMP-Leitfaden [4] unter besonderer Berücksichtigung des Anhang 3 oder im PIC/S Dokument PE 10 [2] beschrieben werden. Zum Vorgehen vgl. auch [7].

4 Arzneimittelrechtlicher Rahmen

4.1 Gesetzliche Vorgaben

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, auch der unter Anwendung des § 13 Abs. 2b AMG hergestellten Arzneimittel, sind durch die herstellende ärztliche Person sicherzustellen. Da die Qualität eines Arzneimittels nach § 4 Abs. 15 AMG auch durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird, muss die Herstellung gemäß § 55 Abs. 8 AMG nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur. [1] → Kap. 5) erfolgen.

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

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


Daraus folgt, dass die ärztliche Person die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der hergestellten Arzneimittel in geeigneter Form sicherzustellen hat. Dies schließt den Nachweis der Einhaltung der anerkannten pharmazeutischen Regeln mit ein.

Im Übrigen wird auf das Verkehrsverbot nach § 7 AMG für radioaktive Arzneimittel hingewiesen. Die Ausnahmen und Regelungen der AMRadV sind zu beachten.

Einschlägige Regeln des Strahlenschutzes [15], [16] sind zusätzlich zu beachten. Sofern sich Widersprüche aus den rechtlichen Vorgaben ergeben, sind diese mit den zuständigen Überwachungsbehörden zu klären.

4.2 Einschlägige Regelwerke

Referenz für die Anforderungen an Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Darreichungsformen, die bei der Herstellung und Zubereitung von Arzneimitteln eingesetzt werden, ist die **Ph. Eur. Monographie 2619 „Pharmazeutische Zubereitungen“** [1]. Danach besteht Vorrang für die Anwendung zugelassener Arzneimittel, die unter GMP-Bedingungen hergestellt wurden

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 8 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

und deren Herstellung sowie pharmakologische Eigenschaften im Rahmen einer Zulassung umfassend bewertet wurden.

Weiterhin setzt die Monographie 2619 voraus, dass die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen im Rahmen eines QSS erfolgt. Die Risikobewertung (→ Kap. 3.1) ist Teil eines solchen QSS.

Des Weiteren sind die einschlägigen Monographien des Ph. Eur. zu radioaktiven Arzneimitteln zu beachten. Hierbei sei insbesondere auf die **Ph. Eur. Monographie 5.19 „Unmittelbar vor Abgabe/Anwendung hergestellte radioaktive Arzneimittel“** [1] verwiesen.

Gemäß der **Monographie 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“** [1] sollen validierte Verfahren verwendet werden, die die Sterilität des Arzneimittels sicherstellen. Hierzu gehören Methoden der Sterilisation, insbesondere Dampfsterilisation oder Filtration, oder das vollständige aseptische Arbeiten, wenn keine Sterilisation möglich ist.

Die anerkannten pharmazeutischen Regeln werden beispielhaft ergänzt um:


- die guten Regeln zur Zubereitung oder Herstellung steriler Arzneimittel zur unmittelbaren oder zeitnahen Anwendung in Gesundheitseinrichtungen wie der PIC/S „Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments“ [2] mit seinen Anhängen 1 für sterile und 3 für radiopharmazeutische Zubereitungen
- die Resolutionen des Ministerkomitees des Europarates „On good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use“ [6] sowie „On quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients“ [5]
- die Qualitätsdokumente der Überwachungsbehörden der Länder in Form von Voten, Aide Memoires, FAQ-Papieren zu besonderen Themen wie Radiopharmaka [8]
- die Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals, Gillings et al. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021) 6:8 [9]

Des Weiteren gibt es Empfehlungen des Robert Koch-Institutes (RKI) und der Kommission für Krankenhaushygiene und Intensivprävention (KRINKO)², die auch bei der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen als aktueller Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik ergänzend zu berücksichtigen sind. Sie leiten sich überwiegend aus dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) ab. Insbesondere zählen dazu:

- „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ [17],
- „Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen“ [18],
- „Anforderungen der Krankenhaushygiene und des Arbeitsschutzes an die Hygienebekleidung und persönliche Schutzausrüstung“ [19] und
- „Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik“ [20].

Auf → Kap. 7 mit weiteren Literaturangaben wird verwiesen.

² http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 9 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5 Allgemein anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung

5.1 Grundsätze der pharmazeutischen Qualitätssicherung

Die Herstellung von Parenteralia birgt in einem besonderen Maß das Risiko, Patientinnen/Patienten zu schädigen, sei es durch eine eingetragene Unsterilität der Arzneimittel oder durch ungeeignete Herstellungsbedingungen, durch den Einsatz ungeeigneter Ausgangsstoffe oder eine fehlerhafte Dosierung. Daher ist auch bei der erlaubnisfreien Herstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG ein effektives pharmazeutisches QSS erforderlich.

In Gesundheitseinrichtungen, die bereits ein QSS betreiben, kann das pharmazeutische QSS der ärztlichen Person in das bestehende System unter Einbindung der Leitung der Einrichtung integriert werden.

Je nach Art und Umfang der Herstellungstätigkeiten sind in dem pharmazeutischen QSS mindestens folgende Aspekte zu regeln (im Text **fett** gedruckten Themen werden anschließend näher erläutert):

- Risikomanagement (→ Kap. 3)
- **Erst- und Wiederholungsschulung** des beteiligten Personals
- Festlegung der **Zuständigkeiten** und **Kompetenzen** z. B. in Organigramm und Arbeitsplatzbeschreibungen des beteiligten Personals
- **Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstung** (zweckbestimmte Eignung)
- Festlegungen zur **Ausrüstungsqualifizierung, Prozess- und Methodvalidierung**
- Festlegung von Anforderungen an die **Personalhygiene, geeignete Hygienemaßnahmen (Hygieneplan)**
- **Festlegung von Anforderungen an die Umgebungsbedingungen** bei der Herstellung sowie an Räume, Ausrüstung und Prozesse
- regelmäßige **Kontrolle** der festgelegten Hygienebedingungen (z. B. Partikelzählung, Bestimmung der Keime in der Luft, auf Oberflächen und dem Personal) durch Aufzeichnung (Monitoring) der Umgebungsbedingungen während der Herstellung
- Beschreibung aller relevanten **Prozesse** und Vorgaben zur Herstellung einschließlich Freigabe von Parenteralia mittels geeigneter Anweisungen sowie zu Inprozesskontrollen, soweit diese durchführbar sind
- Aufzeichnung aller durchgeführten Herstellungsschritte (Herstellungs**protokolle**) **inklusive Freigabe** (wird assistierendes Personal eingesetzt, muss die ärztliche Person bei Bedarf einzelne Schritte dokumentiert kontrollieren)
- Nachweis der Qualität
 - der Ausgangsstoffe:
 - Fertigarzneimittel gemäß Fachinformation
 - Wirkstoff (kalter chemischer Vorläufer), Radionuklid (Markerzubereitung) oder ggf. Radionuklidgenerator, Synthesehilfsstoffe, sonstige Bestandteile
 - Primärpackmittel

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 10 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- des hergestellten Arzneimittels

einschließlich der erforderlichen analytischer Prüfungen; **Prüfparameter und deren Akzeptanzkriterien** sind im Voraus zu definieren.

- Nachweis der Eignung des Herstellungsprozesses, insbesondere der Sterilisationsverfahren (ggf. produktbezogen, Prozessvalidierung gemäß **Ph. Eur. Monographie 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“** [1])
- **Kennzeichnung** der hergestellten Arzneimittel, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel hinsichtlich seiner Inhaltsstoffe und ggf. besonderer Risiken eindeutig identifiziert und einem bestimmten Patienten zugeordnet werden kann; Radionuklid, die Gesamtaktivität pro Behältnis bezogen auf einen definierten Kalibrierzeitpunkt und der Verfallszeitpunkt mit Datum und Uhrzeit sind anzugeben
- **systematische Erfassung und Bewertung von Mängeln, Abweichungen oder Fehlern**, sowie Festlegung und Durchführung geeigneter Maßnahmen zur Vermeidung zukünftiger Fehler.
- Erfassung und Bewertung von Änderungen

5.2 Personal und Schulung

Die herstellende ärztliche Person ist für die Qualität, Sicherheit und Unbedenklichkeit der von ihm zubereiteten Arzneimittel verantwortlich und soll über ausreichend Kenntnisse über die Herstellung der jeweiligen Arzneimittel verfügen.

Soweit zutreffend, muss auch unterstützendes Personal mit den Grundsätzen der guten Zubereitungspraxis und dem QSS vertraut sein. Neben der einführenden Ausbildung gehören regelmäßige Fort- und Weiterbildungen dazu. Die Schulungen sind zu dokumentieren, der Schulungserfolg ist zu überprüfen.

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


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

5.3 Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen

Anweisungen zu Hygieneverhalten und geeigneter Kleidung müssen vorliegen. Anforderungen an die Personalhygiene und die Schutzbekleidung richten sich nach dem bestmöglichen Schutz des Produktes vor einer partikulären und mikrobiellen Kontamination.

Es werden angemessene Umkleieräume erwartet. Die Vorgaben zum Kleidungswechsel sollen eine Kontamination der Bereichskleidung durch Straßenkleidung (und umgekehrt) ausschließen.

Personen, die an einer ansteckenden Infektionskrankheit leiden, dürfen nicht an der Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln mitwirken. Sie haben vor Arbeitsaufnahme nach Gesundung nachzuweisen, dass kein Infektionsrisiko mehr besteht. Personen, die kleine offene Wunden an von (Schutz-)Kleidung unbedeckten Körperstellen haben, müssen sachgerechte Schutzmaßnahmen ergreifen.

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 11 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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

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

Maßnahmenkatalog zur Minimierung von Risiken:

Maßnahmen zur Risikominimierung	Risikoklasse	
	Niedrig	Hoch
Bereichskleidung	<ul style="list-style-type: none"> • allgemein übliche Schutzkleidung (z. B. OP-Bekleidung) • geeignete Bereichsschuhe oder Überschuhe 	<ul style="list-style-type: none"> • geeignete Schutzkleidung ohne Faser- oder Partikelabgabe; • lange Ärmel und Hosenbeine mit Bündchen; die Ärmel in die Handschuhe gesteckt • sterilisiertes oder desinfiziertes Schuhwerk
Tragen von Uhren oder Schmuck	nein	nein
Tragen von Make-up, Nagellack, künstliche Fingernägel	nein	nein
Essen, Trinken im selben Raum	nein	nein
geeignete nicht gepuderte Schutzhandschuhe	ja, desinfiziert	ja, steril
Mundschutz	empfohlen	ja
Kopfbedeckung	nein	<ul style="list-style-type: none"> • Haar und ggf. Bart sollen bedeckt sein.

Jede Person, die in einem Raum arbeitet, in dem Arzneimittel der Risikoklasse „hoch“ hergestellt werden, soll bei jedem Betreten des Bereichs saubere geeignete Schutzkleidung anziehen. Die Anforderungen des Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens [4] oder des PIC/S PE 10 Guides [2] enthalten detaillierte Anforderungen an sachgerechte Bekleidung.

Handschuhe sind während eines längerdauernden, aseptischen Arbeitens regelmäßig mit geeigneten Desinfektionsmitteln zu desinfizieren.

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

5.4 Räume und Einrichtungen

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

Die Eignung der Räume und Einrichtungen muss durch die ärztliche Person sichergestellt werden und bedarf ggf. der Absprache mit der Gesundheitseinrichtung. Hier wird erneut auf die Anforderungen des Strahlenschutzes hingewiesen. Bei dem Betrieb eines Isolators sind dessen gerätespezifische Parameter zum Umgang und Betrieb zu beachten.

Maßnahmenkatalog zur Risikominimierung:

Risikobeeinflussende Faktoren	Risikoklasse	
	Niedrig	Hoch
Zugangsbeschränkung	ja	ja
Separater Raum nur für die Herstellung steriler Arzneimittel	nein	ja
Wände, Arbeitsflächen, Fußboden	fugenlos, glatt, leicht zu reinigen und zu desinfizieren und zu dekontaminieren	
Türrahmen, Fenster, Beleuchtung	leicht zu reinigen	flächenbündig eingebaut, reinraumgeeignet
Luft der Qualität der Klasse A des Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens als unmittelbare Herstellungsgebung: LAF-Bank/Isolator oder ggf. OP-Feld	nein	ja, außer bei Verwendung von geschlossenen Systemen
Raumlufttechnische (RLT) Anlage für die Umgebung	nein Raum mit Hygieneanforderungen: z. B. Patientenzimmer auf Station oder in Praxis	ja Umgebung entspricht der Klasse C oder bei einem Isolator mind. der Klasse D
Personalschleuse	nein	ja, stufenweise mit den entsprechenden Reinraumklassen
Materialschleuse	nein	ja

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 13 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Eine Raumluftechnische Anlage (RLT-Anlage) ist immer dann erforderlich, wenn die Umgebungsluft eine definierte Qualität haben soll bzw. muss und daher die Fenster zur Belüftung nicht mehr geöffnet werden dürfen (siehe ASR A 3.6 [14]). Die Belüftung erfolgt dann über eine RLT-Anlage mit geeigneten endständigen H14-Filtern. Bei der Herstellung von Parenteralia orientieren sich die Vorgaben zu Reinräumen und Reinluftanlagen an dem Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens [4] bzw. des PIC/S PE 010-4 Guides [2].

Danach wird in vier Reinraumklassen unterteilt, wobei die Anforderungen an die Reinraumklasse A am höchsten sind. Die erforderliche Luftqualität wird über zwei Kenngrößen definiert:

- die Belastung mit Partikeln definierter Größe (physikalische Kontrolle, Partikelgrößen $< 5 \mu\text{m}$ und $< 0,5 \mu\text{m}$) und
- die Belastung mit luftgetragenen Keimen (mikrobiologische Kontrolle über Sedimentationsplatten und aktive Luftkeimsammlung),

die um definierte mikrobiologische Grenzwerte für die Oberflächen und die Hände der herstellenden Personen ergänzt werden.

Die Messungen zur Qualifizierung der RLT-Anlage erfolgen im Ruhezustand und im Betriebszustand, also auch während der Herstellung von sterilen Arzneimitteln. Hierbei erfolgen die Messungen im Rahmen der Funktionsqualifizierung im Ruhezustand (ohne Personal) und im Zuge der Leistungsqualifizierung im Betriebs- bzw. im Ruhezustand. Während der Herstellung erfolgen die Messungen im Rahmen eines Monitorings der Herstellungsumgebung. Auf die Festlegungen zur Luftqualität und die Grenzwerte zur mikrobiologischen Kontamination in den o. g. Regelwerken wird verwiesen.

Die Qualifizierung der Reinräume und RLT-Anlagen sowie die Überwachung während der Herstellung sind in den o. g. Regelwerken beschrieben.

Die Wirksamkeit der Lüftungsanlage einschließlich der Werkbänke soll mindestens einmal im Jahr gemäß den Vorgaben der EN ISO 14644 [11] überprüft und um regelmäßige Überprüfungen während der Herstellung steriler Arzneimittel ergänzt werden. Diese Vorgehensweise wird in den o. g. Leitfäden hinreichend beschrieben.

Bei der Verwendung von Sicherheitswerkbänken werden weitere Prüfungen gefordert, z. B.:

- DIN EN 12469 Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke [12]
- DIN 12980 Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und andere CMR-Arzneimittel [13]

5.5 Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring

Das mikrobiologische Monitoring soll belegen, dass die Umgebungsluft sowie produktberührende Oberflächen einen angemessenen Reinheitsgrad aufweisen. Bei einem aseptischen Herstellungsprozess sind die Ergebnisse des Monitorings eine wesentliche Grundlage für die Beurteilung der Arzneimittelqualität.

Da die meisten Produkte zur unmittelbaren Anwendung hergestellt werden, wurden sie bereits angewendet, bevor die Ergebnisse des mikrobiologischen Monitorings vorliegen.

Die Ergebnisse des mikrobiologischen Monitorings sind dennoch zu bewerten, um ggf. spezifikationskonforme Ergebnisse festzustellen und Präventivmaßnahmen für künftige Herstellungen zu ergreifen.

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

In Bereichen der unmittelbaren Patientenversorgung wird eine Risikobewertung gemäß → Kap. 3 erwartet und auf deren Grundlage Art und Umfang des mikrobiologischen Monitorings gemäß den anerkannten pharmazeutischen Regeln festzulegen sind.

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


Die Probenahmestellen und die Häufigkeit der Überprüfungen sind für den jeweiligen Arbeitsbereich risikoorientiert festzulegen. Empfohlene Mindesthäufigkeiten für ein mikrobiologisches Monitoring im Risikobereich „hoch“ sollte wie folgt festgelegt werden:

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

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Risikoklasse „Niedrig“ wird das allgemeine Hygienemanagement unter Beachtung der Empfehlungen der KRINKO² für ausreichend bewertet, um eine Kontamination während der Herstellung zu verhindern.

Für die klassifizierten Reinnräume sollen Warn- und Aktionsgrenzen festgelegt werden, die auf den Messdaten eines bestimmten Zeitraums basieren.

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

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 15 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geeignete Nährmedien für das mikrobiologische Monitoring sind zu verwenden. Dies können die in der Ph. Eur. [1] aufgeführten Medien oder vergleichbare, validierte Systeme sein.

5.6 Besondere Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen

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

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

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

5.7 Anforderungen an die Dokumentation

5.7.1 Allgemeine Anforderungen

Die Dokumentation umfasst alle Unterlagen und Aufzeichnungen die bei der Herstellung von Arzneimitteln unter Anwendung des § 13 Abs. 2b AMG relevant sind. Dabei wird zwischen system- (z. B. QS-/QM-Dokumente, Hygieneplan) und herstellungsbezogener Dokumentation unterschieden.

Dokumente und Aufzeichnungen haben zuordenbar, lesbar, zeitnah, original, korrekt, eindeutig und aktuell zu sein sowie in schriftlicher oder elektronischer Form vorzuliegen. Änderungen sind zu datieren und zu unterzeichnen. Sie haben so zu erfolgen, dass der Grund zur Änderung nachvollziehbar ist und die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Elektronische Dokumente sind gegen Datenverlust und unautorisierte Änderungen zu schützen. Sie müssen während der gesamten Aufbewahrungsfrist elektronisch verfügbar sein und in einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können.


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

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

5.7.2 Systembezogene Dokumentation

Zu den wesentlichen systembezogenen Dokumenten gehören:

- die Schulungsdokumentation
- die Verfahrens- und Arbeitsanweisungen des QSS, insbesondere die Herstellungsanweisung, Prüfanweisung und Risikobetrachtungen

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 16 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- der Hygieneplan
- Vorgaben zur Qualifizierung und Wartung von Geräten einschließlich der dokumentiert bewerteten Ergebnisse
- Vorgaben zur Validierung der Herstellung einschließlich der Ergebnisse
- Vorgaben und alle Ergebnisse zum mikrobiologischen Monitoring

Die **Herstellungsanweisung** beschreibt die durchzuführenden Teilprozesse, Art und Menge der einzusetzenden Ausgangsstoffe/Fertigarzneimittel, Art und Menge aller weiteren Bestandteile, nennt einzusetzende Geräte und Verpackungsmaterialien, beschreibt Inprozesskontrollen, soweit diese durchführbar sind und wird um Festlegungen zu herstellendem Personal, erforderlichen Raumanforderungen, Angaben zu Anwendbarkeitsfristen und Lagerungs-/Applikationsbedingungen, die sich aus der Risikobewertung ergeben, ergänzt.

Für eine Prüfung der Qualität des Arzneimittels und/oder der eingesetzten Ausgangsstoffe ist eine **Prüfanweisung** zu erstellen, die die erforderlichen Prüfungen beschreibt (Freigabeprüfung).

Bei zugelassenen Kits zur Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln sind für das radio-markierte Produkt die in der Fachinformation genannten Prüfungen durchzuführen. Bei diesen Prüfungen handelt es sich typischerweise um in kurzer Zeit mit geringem Aufwand durchführbare dünn-schichtchromatographische Tests zum Nachweis des Erfolgs der Radiomarkierung. Aus arzneimittelrechtlicher Sicht ist die in der Fachinformation genannte Prüfung nach jeder Radiomarkierung des Kits und damit Herstellung des anwendungsbereiten radioaktiven Arzneimittels zu fordern.


Analytische Prüfungen, die aufgrund ihrer Methodik und zeitlichen Ablauf das Prüfungsergebnis erst nach der Anwendung liefern können, wie z. B. der Test auf Sterilität und der Test auf Radionuklidreinheit (langlebige Radionuklide), sind in der Freigabespezifikation zu benennen.

Soweit für das jeweilige nicht zugelassene radioaktive Arzneimittel eine Arzneibuchmonographie existiert, ist diese zu berücksichtigen.

Die Herstellungs- und Prüfanweisungen sind durch die herstellende ärztliche Person zu autorisieren und zu verantworten. Die Freigabe zur Anwendung an der Patientin/am Patienten muss ebenfalls durch die herstellende ärztliche Person persönlich unter Berücksichtigung des Herstellungs- und Prüfprotokolls erfolgen.

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

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

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 17 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.7.3 Dokumentation der patientenbezogenen Herstellung und Prüfung

Die Dokumentation der Herstellung muss die vollständige Rückverfolgbarkeit aller hierzu erforderlichen Prozesse gewährleisten sowie **eine eindeutige Zuordnung des Arzneimittels zu einer Patientin/einem Patienten und zu der für die Herstellung arzneimittelrechtlich verantwortlichen Person** sicherstellen.

Die Herstellung von Arzneimitteln nach § 13 Abs. 2b AMG erfolgt immer auf der **Grundlage einer schriftlichen Verordnung der ärztlichen Person für seine Patientin/seinen Patienten**.

Die Herstellung ist ausreichend nachvollziehbar zu protokollieren (**Herstellungsprotokoll**).

Da die Prüfung der Qualität des Arzneimittels und/oder der eingesetzten Ausgangsstoffe erforderlich ist, ist auch das **Prüfprotokoll** Bestandteil dieser Dokumentation. Sämtliche Herstellungstätigkeiten der ärztlichen Person und des ggf. unterstützenden Assistenzpersonals müssen patientenindividuell nachvollziehbar sein.

5.8 Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel

5.8.1 Allgemeine Vorgaben

Pharmazeutische Ausgangsstoffe für Radiopharmaka im Sinne dieser VAW sind Wirkstoffe gemäß der Definition des § 4 Abs. 19 AMG oder Hilfsstoffe.

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

Als Mindestprüfung für Ausgangsstoffe wird auf die nachfolgenden Abschnitte verwiesen.


Vorgaben für die Spezifikation eines Ausgangsstoffes ergeben sich aus der entsprechenden Monographie des Ph. Eur. [1]. Sollte es für einen Ausgangsstoff keine Monographie geben, ist nach Monographie 2034 (→ Kap. 5.8.2) zu verfahren.

Ob vom Lieferanten mitgelieferte Zertifikate (Bescheinigungen über die Qualität) ausreichen oder ob eine vollumfängliche Qualitätsprüfung im Einzelfall erforderlich ist, soll durch eine Risikobewertung ermittelt werden. Bei der Risikobewertung ist der (GMP-) Status des Lieferanten zu berücksichtigen. Im Ergebnis der Risikobewertung ist der periodische Prüfungsumfang festzulegen.

Die Prüfung auf Identität soll in jedem Fall erfolgen, um potentielle Verwechslungen zu erkennen.

5.8.2 Besondere Anforderungen an Wirkstoffe

Wirkstoffe sollen gemäß der **Ph. Eur. Monographie 2034 „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“** [1] GMP-gerecht hergestellt worden sein. Dies kann in der Regel den mitgelieferten Unterlagen entnommen werden.

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 18 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Hinweise zur Einfuhr von Wirkstoffen:

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

5.8.3 Verwendung von Ausgangsstoffen mit der Einstufung „not for human use“

Zur Herstellung radioaktiver Arzneimittel werden in der Praxis auch Ausgangsstoffe eingesetzt, die lediglich als (radioaktive) Chemikalien deklariert sind. Dies kann im Einzelfall zulässig sein, falls kein Arzneimittel mit einem vergleichbaren (radioaktiven) Stoff existiert, der in Deutschland bereits zugelassen ist. In diesem Fall muss jedoch der Hersteller bzw. derjenige, unter dessen Verantwortung die Herstellung erfolgt, die Eignung der Ausgangsstoffe für den Verwendungszweck belegen (Einzelfallprüfung).

Die Einzelfallprüfung an diesen Ausgangsstoffen soll mindestens folgende Kriterien (soweit zutreffend) umfassen: Identität, Radionuklidreinheit, Radiochemische Reinheit, Reinheit von Trägermolekülen, mikrobiologische Belastung (z. B. Keimstatus und Endotoxinbelastung) Belastung mit nicht-radioaktiven Metallkationen. Diese Untersuchungen sind an den Ausgangsstoffen und, sofern diese radioaktiv sind und es sich nicht um radioanalytische Prüfungen handelt, ggf. an den abgeklungenen Lösungen, regelmäßig durchzuführen; die Strukturaufklärung am Trägermolekül (kalter chemischer Vorläufer) ist vor der erstmaligen Verwendung und anschließend in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Werden zur Herstellung radioaktiver Verbindungen die aktiven Isotope mit anderen Substanzen, z. B. Peptiden gekoppelt, ist vor der Verwendung dieser Peptide ebenfalls deren Identität und Reinheit zu belegen. Anforderungen an monoklonale Antikörper, die im Rahmen der Herstellung radioaktiver Arzneimittel als Ausgangsstoffe Verwendung finden, werden hier nicht erfasst.

5.8.4 Hilfsstoffe


Wie die Wirkstoffe fallen auch die Hilfsstoffe unter die Monographie 2034. Ihre Herstellung soll unter angemessenen GMP-Bedingungen erfolgen. Einzelne Substanzen sind zudem bereits in der Ph. Eur. [1] monographiert.

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

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

Hinweise für die Bewertung der Qualität von Hilfsstoffen in Arzneimitteln finden sich in den Leitlinien der Europäischen Union vom 19.03.2015 (2015/C 95/02)³.

³ [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(02\)&from=DE](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(02)&from=DE)

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 19 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.8.5 Primärpackmittel

Primärpackmittel stehen in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel.

Im Herstellungsprozess und für die Primärverpackung von Parenteralia sind sterilisierte Behältnisse erforderlich, z. B. Reaktionsgefäße, Vials oder Einmalspritzen.

Nach der Befüllung sind die Gefäße zusätzlich nach den Strahlenschutzvorgaben abzuschirmen.

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

Verwendete Primärpackmittel haben der jeweiligen Ph. Eur. Monographie des Kapitels 3.2 „Behältnisse“ [1] und den Vorgaben der Arzneibuchmonographie des jeweiligen Arzneimittels zu entsprechen. Durch eine Risikobewertung ist zu ermitteln, ob Prüfungen bei Wareneingang erforderlich sind. Vor Einsatz ist eine visuelle Prüfung auf Unversehrtheit durchzuführen.

Primärpackmittel sind von geeigneten Lieferanten zu beziehen. Auf Zertifikate über Sterilität und Endotoxinfreiheit ist zu achten.

5.8.6 Zugelassene Fertigarzneimittel als Ausgangsstoffe

Zugelassene Fertigarzneimittel sind unter Beachtung des Vertriebsweges gemäß §§ 43ff. AMG zu beziehen. Geeignete Lagerbedingungen sind sicherzustellen, zu überwachen und die Ergebnisse zu dokumentieren.

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


Bei Zubereitungen in Mehrfachdosenbehältnissen, hergestellt durch die ärztliche Person aus Kits zur Herstellung eines radioaktiven Arzneimittels, sind die Angaben der Packungsbeilage strikt zu beachten. Die Verwendung stellt ein erhöhtes Risiko für eine mikrobiologische Kontamination dar, so dass auf die Verwendung keimfreier Arbeitsmittel und keimarme Oberflächen zu achten ist.

5.9 Herstellungsprozess der Parenteralia

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

Entsprechend den oben beschriebenen Risikoklassen werden folgende Nachweise erwartet:

Nachweise zur Kontrolle der Risiken	Risikoklasse	
	Niedrig	Hoch
Qualifizierung von eingesetzten kritischen Geräten	empfohlen	ja
Aseptische Prozessvalidierung (Nährmedienabfüllung, Media Fill)	nein	ja
Validierung des eigentlichen Herstellungsverfahrens	nein	ja, bei Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich zugelassene Fertigarzneimittel oder die unsteril sind
Mikrobiologisches Monitoring während der Herstellung	nein	ja
Mikrobiologische Kontrolle bzw. Prüfung auf Sterilität – ggf. über die tägliche Nährmediensimulation	nein	ja
Endotoxintest, Pyrogenfreiheit	nein	ja, bei Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich zugelassene Fertigarzneimittel oder die unsteril sind
visuelle Prüfung auf partikuläre Verunreinigungen, Verfärbungen, andere Inkompatibilitäten	ja	ja
weitere Qualitätskontrollprüfungen, ggf. Gehaltsbestimmung (gemäß Monographie)	nein	gemäß Monographie
weitere Qualitätskontrollprüfungen, ggf. Gehaltsbestimmung bei Substanzen ohne Monographie	gemäß Vorgaben der Fachinformation	nach Risikobewertung in Anlehnung an Ph. Eur.

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 21 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.9.1 Prozessvalidierung bei Parenteralia

Alle eingesetzten Verfahren der Herstellung sind in Fällen der Risikoklasse „Hoch“ nach Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren, wenn die Herstellung aus Ausgangsstoffen erfolgt, die nicht ausschließlich zugelassene Fertigarzneimittel oder die unsteril sind.

Die notwendige Voraussetzung für die Durchführung der Validierung ist die Qualifizierung aller Gerätschaften, d. h. der Nachweis, dass die eingesetzte Ausrüstung und die verwendeten Geräte für die vorgesehene Aufgabe geeignet sind.

Aseptische Prozessvalidierung

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

Die Validierung des Herstellungsverfahrens mittels Nährmedienabfüllung (auch Media Fill oder Prozesssimulation genannt) wird gemäß Ph. Eur. [1] zum Nachweis der Produktsicherheit gefordert. Auf Basis des Prozesswissens sollen die Prozesse im Media Fill so genau wie möglich simuliert werden, so dass die aseptische Arbeitsweise sichergestellt werden kann. Dies schließt die Umgebungsbedingungen, die verwendeten Geräte und das Personal mit ein. Der Prozessvalidierung vorangestellt ist eine entsprechende Risikobewertung. Insbesondere soll hierbei auf offene Prozessschritte geachtet werden, die eine mikrobielle Kontamination des Produktes nicht ausschließen (Nachweis der Prozessstauglichkeit); vgl. u. a. [3].

Die umfassende Prozessvalidierung über Nährmedienabfüllung ist im Fall der Herstellung von radioaktiven Zubereitungen der Risikoklasse „Hoch“ immer erforderlich. Für die Risikoklasse „Niedrig“ soll sie wann immer möglich erfolgen.

Hierbei kann auch das Verfahren des sicheren, aseptischen Konnektierens verwendet werden (vgl. ADKA-Leitlinie [10] Beispiel 1).

Bei der Erstvalidierung werden drei aufeinanderfolgende erfolgreiche Nährmedienabfüllungen von jedem Herstellenden (ärztliche Person und Assistenzpersonal) erwartet. Für die im Falle einer wiederkehrenden Herstellung erforderliche regelmäßige Revalidierung werden üblicherweise zwei Media Fills pro Jahr und herstellende Person erwartet.

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

Vorgaben zum Verfahren finden sich in der Literatur (→ Kap. 7).

Sterilfiltration

Bei der Sterilfiltration werden die Mikroorganismen aus dem Sterilisiergut durch Filtration abgeschieden. Als Filter werden Membranen mit einem Porendurchmesser von 0,22 µm verwendet. Nach erfolgter Sterilfiltration ist nach Ph. Eur. [1] die Integrität des Filters nachzuweisen und zu dokumentieren. Der Filterintegritätstest soll vor der Anwendung des radioaktiven Arzneimittels durchgeführt werden. Er muss validiert sein und regelmäßig revalidiert werden.

Über die Dokumentation muss der eingesetzte Filter rückverfolgbar sein.

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 22 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.9.2 Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel

Basierend auf der Risikobewertung (→ Kap. 3) sind Art und Umfang von Qualitätskontrolluntersuchungen (Qualitätsprüfungen) festzulegen. Die Prüfungen sind entsprechend den Ph. Eur. Monographien für radioaktive Arzneimittel [1] vorzusehen. Sofern für einzelne Arzneimittel noch keine eigene Monographie existiert, sollen sich die Prüfungen an vergleichbaren Monographien orientieren. Werden im Einzelfall bestimmte Qualitätsprüfungen nicht durchgeführt, sind die Gründe dafür zu dokumentieren. Art und Umfang der schriftlich festzulegenden Qualitätskontrollen richten sich nach der Komplexität und der Risikoklasse, in die die herzustellenden Arzneimittel einzustufen sind.

Die Qualitätskontrolle umfasst in der Regel:

- Überprüfung des Herstellungsprotokolls mit der Herstellungsanweisung oder mit der Verschreibung
- Prüfungen gemäß Ph. Eur. [1] und ggf. eigener Festlegung gemäß Prüfanweisung
- Überprüfung der Ergebnisse des regelmäßigen mikrobiologischen Monitorings inklusive Partikelmessung
- Beurteilung und Risikobewertung der ggf. aufgetretenen Abweichungen von den Vorgaben

Der Nachweis zur Einhaltung der Qualitätsparameter ist von der ärztlichen Person in geeigneter Weise zu führen (→ Kap. 0).

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


Bei patientenindividuellen Zubereitungen zum sofortigen oder zeitnahen Verbrauch kann die Prüfung auf Sterilität gemäß der **Ph. Eur. Monographie 2.6.1. „Prüfung auf Sterilität“** [1] auch durch den Nachweis mit Nährmedium als Surrogat (sog. „Dummy“) am Ende eines Arbeitstages erbracht werden [10]. Hier können gleichartige, der Monographie adäquate Methoden eingesetzt werden, deren Eignung bestätigt ist.

Alle eingesetzten Methoden zur Qualitätskontrollprüfung sind ausreichend zu validieren.

5.9.3 Anforderungen an die Kennzeichnung

Das dauerhaft angebrachte Etikett soll enthalten:

- Name des Patienten
- Bezeichnung des Arzneimittels sowie ggf. des Wirkstoffs
- Stärke und Applikationsart
- die Gesamtaktivität pro Behältnis bezogen auf einen definierten Kalibrierzeitpunkt
- Verfallszeitpunkt mit Datum und Uhrzeit
- Lagerungshinweis, soweit erforderlich
- Name der nach § 13 Abs. 2b AMG herstellenden Person (ärztliche Person)

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 23 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- das enthaltene Volumen

Kennzeichnungspflichten des Strahlenschutzes sind zu beachten.

5.10 Anforderungen an die Lagerung/Stabilität

Zu Zubereitungen von radioaktiven Arzneimitteln, hergestellt vom Anwender aus als Arzneimittel zugelassenen Kits zur Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln, sind in der Fachinformation des Kits die Anforderungen hinsichtlich Lagerung und Haltbarkeitsdauer nach Radiomarkierung festgelegt.


Bei radioaktiven Arzneimitteln, die nicht aus zugelassenen Kits hergestellt werden, sind auf der Grundlage von Haltbarkeitsstudien, insbesondere hinsichtlich der (radio-)chemischen und physikalischen Stabilität, geeignete Haltbarkeitszeiträume festzulegen.

Hinsichtlich der mikrobiologischen Stabilität ist zu beachten, dass radioaktive Arzneimittel nur in Ausnahmefällen mikrobiologische Stabilisatoren enthalten. Daher sollte aus mikrobiologischer Sicht die Injektionslösung möglichst sofort nach ihrer Herstellung verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Radiomarkierung/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

6 Anforderungen, wenn das Arzneimittel nicht in Gesundheitseinrichtungen hergestellt wird

Grundsätzlich ist bei Herstellung außerhalb der eigenen Gesundheitseinrichtung mit der zuständigen Behörde zu klären, inwieweit das Modell den rechtlichen Rahmenbedingungen entspricht. Es gelten dieselben anerkannten pharmazeutischen Regeln für die sog. externe Betriebsstätte, wie wenn das Arzneimittel in der eigenen Praxis/Station hergestellt werden würde. Insbesondere ist zu beachten:

- Wenn bei der Herstellung Ausgangsstoffe zum Einsatz kommen, die keine zugelassenen Fertigarzneimittel sind, so ist deren sachgerechte Herstellung und Qualität in geeigneter Weise nachzuweisen. Dabei ist zu beachten, dass Wirkstoffe nur dann für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden dürfen, wenn die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe nachweislich erfüllt worden sind und ihre Qualität nachgewiesen wurde. Die entsprechenden GMP-Zertifikate und Analysenzertifikate sind wichtiger Bestandteil der Dokumentation bei der Herstellung und dienen dem Nachweis der Erfüllung dieser Anforderungen gegenüber den zuständigen Behörden.
- Die Qualität steriler Zubereitungen ist entsprechend den Vorgaben des Ph. Eur. [1] nach der Herstellung zu überprüfen. Handelt es sich nicht um eine Zubereitung aus Fertigarzneimitteln, so sind Anforderungen an die Qualität des Arzneimittels in der Spezifikation festzulegen und durch geeignete Qualitätsuntersuchungen zu belegen.
- Da die Erlaubnisfreiheit nach § 13 Abs. 2b AMG die unmittelbare fachliche Verantwortung der ärztlichen Person voraussetzt, muss diese dem eingesetzten Personal gegenüber weisungsbefugt sein.
- Jede ärztliche Person soll ihr eigenes QSS haben. Sie kann das QSS mit Kolleginnen/Kollegen gemeinsam nutzen, was schriftlich zu dokumentieren ist.

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 24 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Auch wenn ärztliche Personen unabhängig voneinander gleiche Räume und Einrichtungen nutzen, ist jedoch jede einzelne dieser Personen selbst vollumfänglich für deren Eignung bzw. Qualität verantwortlich, auch in Hinblick auf die eigene Produkthaftung.
- Über die Nutzung der Räume und Einrichtungen soll es einen Verantwortungsabgrenzungsvertrag (VAV) oder eine entsprechende Vereinbarung geben, der/die alle Einzelheiten klärt. Der VAV/Die Vereinbarung soll insbesondere das Bereitstellen und Betreiben der Herstellungsräume regeln. Dazu gehören auch die Bereitstellung und der Betrieb der RLT-Anlagen, der Werkbänke oder Isolatoren, der Hygieneplan einschließlich steriler Bekleidung und das umfassende Monitoringprogramm. Vor der ersten Herstellung hat eine Inaugenscheinnahme der Gegebenheiten durch die ärztliche Person zu erfolgen.
- Für den Fall der Inspektion durch die zuständige Behörde geht das Hausrecht auf die herstellende ärztliche Person über, da die Herstellungsräume wesentlicher qualitätsbestimmender Bestandteil bei sterilen Zubereitungen sind.


7 Literaturhinweise

7.1 Pharmazeutische Normen

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

7.2 Veröffentlichungen von Fachgesellschaften oder -organisationen

- [8] Siehe ZLG <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem.html>
- [9] Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals, Gillings et al. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021) 6:8
- [10] ADKA-Leitlinie Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. Krankenhauspharmazie 2013; 34:93 – 106

Aide-Mémoire 07123301	Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG	Seite 25 von 25
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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

- [11] EN ISO 14644 Reihe „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche“ (Teil 1 bis 7)
- [12] DIN EN 12469 Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke
- [13] DIN 12980 Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und andere CMR-Arzneimittel
- [14] ASR A3.6 Lüftung (<https://www.baua.de>)
- [15] DIN 6844 Reihe „Nuklearmedizinische Betriebe“ (Teil 1 - 3)
- [16] DIN 25425-1 „Radionuklidlaboratorien – Teil 1: Regeln für die Auslegung“

7.4 Empfehlungen der KRINKO

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

8 Anlagen und Formulare

keine

9 Änderungsgrund

entfällt, Ersterstellung