

**Herstellung und Einsatz von sterilen Flüssigkeiten**

Stand: Mai 2014

Abteilung Gesundheit  
Dezernat Krankenhaushygiene  
Dezernat Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle

Seite 1 von 6

Ansprechpartner:  
Dr. Poldrack  
Dr. SchieweckTelefonnummer:  
03834 / 890-201  
0385 / 588-59390E-Mail Adresse:  
rosmarie.poldrack@lagus.mv-regierung.de  
andreas.schieweck@lagus.mv-regierung.de**Gliederung****Einleitung / Geltungsbereich**

- 1 Eigenherstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung
  - 1.1 Allgemeines
  - 1.2 Rekonstitution von Fertigarzneimitteln zur sofortigen Anwendung
  - 1.3 Über die Rekonstitution hinausgehende Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung
- 2 Einsatz von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung
- 3 Zubereitungen zur Inhalation
- 4 Zubereitungen zur Anwendung am Auge

**Einleitung / Geltungsbereich**

Diese Vorgaben wurden durch die AG Krankenhaushygiene M-V unter Beteiligung des Dezernats Arzneimittelüberwachungs- und -prüfstelle des LAGuS M-V erarbeitet.

Das Papier dient als Handlungsanweisung für Ärzte und medizinisches Personal. Es beinhaltet Aussagen zu arzneimittelrechtlichen und zu krankenhaushygienischen Aspekten.

Die Vorgaben gelten für die Herstellung von Arzneimitteln nur insoweit, als dass die Herstellung unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben des § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) ohne Herstellungserlaubnis unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung der Person, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde beim Menschen befugt ist, zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten erfolgt.

**1 Eigenherstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung****1.1 Allgemeines**

Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

Die Vorgaben des gültigen Europäischen Arzneibuchs sind gesetzlich verbindlich.

In der entsprechenden Monografie „Parenteralia“ (aktuell 7.0/0520) sind u.a. Vorschriften zur Herstellung, zu den einzusetzenden Behältnissen, zur Konservierung und zur Prüfung enthalten. So muss Wasser, das für die Herstellung von Parenteralia verwendet wird, den Anforderungen der Monographie Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectiones, WFI) entsprechen.

## Herstellung und Einsatz von sterilen Flüssigkeiten

Stand: Mai 2014

Abteilung Gesundheit  
Dezernat Krankenhaushygiene  
Dezernat Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle

Seite 2 von 6

Wässrige Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen müssen, falls die Zubereitung selbst keine ausreichenden antimikrobiellen Eigenschaften hat, ein geeignetes Konservierungsmittel in angemessener Konzentration enthalten. Werden Parenteralia in Mehrdosenbehältnissen in Verkehr gebracht, sind die bei der Anwendung und ganz besonders die bei der Lagerung zwischen den einzelnen Entnahmen zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen anzugeben und einzuhalten.

Zubereitungen, die für eine Anwendung bestimmt sind, bei denen aus medizinischen Gründen der Zusatz eines Konservierungsmittels unzulässig ist (z.B. bei intrazisternaler, epiduraler oder intrathekaler Verabreichung oder bei jedem anderen Weg in die Cerebrospinalflüssigkeit sowie bei intra- oder retrokulärer Verabreichung), müssen in Einzeldosenbehältnissen abgefüllt sein.

Die Verschlüsse müssen ausreichend dicht sein, um ein Eindringen von Mikroorganismen zu verhindern. Sie sollen die Entnahme eines Teils oder des ganzen Inhalts des Behältnisses ohne Entfernen des Verschlusses ermöglichen. Die Materialien, die zur Herstellung des Verschlusses verwendet werden, müssen geeignet sein, um das Durchstechen mit einer Nadel ohne nennenswertes Ausstanzen von Teilchen zu ermöglichen. Die Verschlüsse für Mehrdosenbehältnisse müssen einen Wiederverschluss der Durchstichstelle nach Herausziehen der Nadel gewährleisten.

Die Sterilität und die Einhaltung der Grenzwerte für Bakterien-Endotoxine/Pyrogene sind nachzuweisen. Lösungen zur Infusion oder Injektion müssen, unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft, klar und praktisch frei von Teilchen sein. Darüber hinaus müssen auch die Vorgaben des Arzneibuchs in Bezug auf die Kontamination mit „Nicht sichtbaren Partikeln“ (erfasst werden nur die „nicht sichtbaren Partikel“ ab einer Größe von 10 µm) erfüllt sein.

### 1.2 Rekonstitution von Fertigarzneimitteln zur sofortigen Anwendung

Teilweise ist es erforderlich, Fertigarzneimittel vor der Anwendung erst in die anwendungsfähige Form zu überführen (z.B. Auflösen von Lyophilisaten). Dies wird im Arzneimittelbereich als „Rekonstitution“ bezeichnet und darf erst unmittelbar vor der Anwendung erfolgen (vgl. § 4 Abs. 31 Arzneimittelgesetz). Die Rekonstitution hat entsprechend der Angaben in der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans zu erfolgen.

Als Lösungsmittel sind die in der Packungsbeilage genannten Zubereitungen zu nutzen. Diese sind entweder Bestandteil des jeweiligen Fertigarzneimittels (extra Behältnis). Alternativ wird auf andere Fertigarzneimittel verwiesen (z.B. Wasser für Injektionszwecke oder geeignete Injektions- oder Infusionslösungen). Dies muss schriftlich festgelegt werden.

## Herstellung und Einsatz von sterilen Flüssigkeiten

Stand: Mai 2014

Abteilung Gesundheit  
Dezernat Krankenhaushygiene  
Dezernat Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle

Seite 3 von 6

Bei der Zubereitung und Anwendung sind die Anforderungen der Hersteller, der Krankenhaushygiene und der Infektionsprävention einzuhalten.

Nach Zubereitung ist die sofortige Anwendung sicherzustellen. Die Zeitspanne vom Beginn der Zubereitung bis zur Anwendung ist durch entsprechende Organisation soweit wie möglich zu verkürzen. Wird die Zeitspanne unnötig verlängert oder beträgt diese mehr als eine „knappe Stunde“, so handelt es sich um „einen erheblichen und leichtfertigen Verstoß gegen die ärztlichen Sorgfaltspflichten“ (Urteil des BGH vom 03.11.1981 – V/ZR 119/80).

### 1.3 Über die Rekonstitution hinausgehende Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

Die Eigenherstellung ist nur unter Beachtung der Vorgaben des gültigen Europäischen Arzneibuchs zulässig.

Dies betrifft u.a. die Monografien:

- Pharmazeutische Zubereitungen (2619)
- Parenteralia (0520),
- Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen (50101)

Die Mindestforderungen für die aseptische Herstellung von Arzneimitteln lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Sicherstellung geeigneter Umgebungsbedingungen für die Herstellung unter Berücksichtigung der Vorgaben von Anhang 1 EG-GMP-Leitfaden (z.B. Arbeitsraum zur aseptischen Zubereitung von Medikamenten mit LAF-Werkbank entsprechend der DIN 12980 Typ H),
- Sicherstellung geeigneter Bekleidung des Personals (u.a. Handschuhwechsel zur Gewährleistung der erforderlichen Keimfreiheit),
- Sicherstellung der erforderlichen Keimfreiheit kritischer Oberflächen durch geeignete Desinfektionsverfahren,
- Einsatz steriler Ausgangsmaterialien,
- Einsatz geeigneter Behältnisse/Verschluss-Kombinationen zur Sicherstellung der Sterilität über den festgelegten validierten Haltbarkeitszeitraum,
- Durchführung der Herstellung mit einer vor Ort validierten Methode (regelmäßige Prozessvalidierung mit Hilfe von Verfahrenssimulationen mit mikrobiologischen Nährmedien),
- Hygienisch-mikrobiologisches Monitoring (Sedimentationsplatten, Abklatsch behandschuhte Hand), Festlegung von Aktions- und Warngrenzen für GMP-Bereiche
- Sterilitätstestung von Arzneimitteln nach Eur Pharm Kapitel 6.1.
- Beachtung der ADKA-Leitlinie „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Arzneimittel“
- Berücksichtigung des Arbeitsschutzes z.B. für Arzneistoffe, die als F´Gefahrstoffe gemäß GefStoffV einzuordnen sind.

## Herstellung und Einsatz von sterilen Flüssigkeiten

Stand: Mai 2014

Abteilung Gesundheit  
Dezernat Krankenhaushygiene  
Dezernat Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle

Seite 4 von 6

Eine Ausnahme bildet lediglich die Herstellung von Mischinfusionen aus zugelassenen Fertigarzneimitteln zur sofortigen Anwendung (Zeitspanne vom Beginn der Zubereitung bis zur Anwendung beträgt maximal eine knappe Stunde, vgl.1.2).

Bei der Zubereitung und Anwendung sind in diesen Fällen jedoch zumindest die Anforderungen der Krankenhaushygiene und Infektionsprävention einzuhalten (u.a. KRINKO-Empfehlung „Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen, Bundesgesundheitsblatt 11/2002, Punkt 8.4 Infusionslösungen).

### 2 Einsatz von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

Wie bereits unter Punkt 1 dargestellt, sind die im medizinischen Bereich hergestellten Arzneimittel zumeist zur sofortigen Anwendung bestimmt. Alternativ sind die ausreichende Konservierung sowie die festgelegte Haltbarkeit durch entsprechende Validierungsstudien zu belegen.

Für anwendungsfertig bezogene Fertigarzneimittel gelten die gleichen Anforderungen. Bei Mehrdosenbehältnissen sind die Hinweise zur Haltbarkeit nach Anbruch und die Lager- und Anwendungshinweise zu beachten.

Die Eignung der Zubereitung als Mehrdosenbehältnis ist immer in der Fachinformation angegeben. Dies setzt jedoch eine vollständige Einhaltung der Vorgaben zur Zubereitung und Entnahme aus dem Behältnis voraus.

Bei der Vorbereitung von Punktionen und Injektionen sind die Empfehlungen der KRINKO am RKI (u.a. Anforderung an Mini-Spikes KRINKO - Empfehlung „Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen“, Bundesgesundheitsblatt 11/2002, Punkt 8.6 Mehrdosisbehälter: Luftfilter, Kontaminationsschutzhülle und Verschlusskappe. und KRINKO-Empfehlung „Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen“, Bundesgesundheitsblatt 2011, Punkt 6 Vorbereitung von Punktionen und Injektionen) zu beachten.

Grundsätzlich sind die Anforderungen an die Händehygiene und die Standardhygiene einzuhalten.

Reine Arbeitsflächen zur Vorbereitung müssen vor Umgebungskontaminationen wie z.B. Spritzwasser geschützt sein (Kat. II). Bei Neubau von reinen Arbeitsflächen ist drauf zu achten, dass kein Ausguss integriert ist. Ein ausreichender Sicherheitsabstand zum Waschbecken oder eine Trennwand ist erforderlich.

Um der Übertragung und Ausbreitung von nosokomialen Infektionen vorzubeugen, sollten bevorzugt Eindosenbehältnis verwendet werden (Kat. IB).

## Herstellung und Einsatz von sterilen Flüssigkeiten

Stand: Mai 2014

Abteilung Gesundheit  
Dezernat Krankenhaushygiene  
Dezernat Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle

Seite 5 von 6

Das Gummiseptum ist mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel zu desinfizieren. Ausnahmen stellen Gummisepten dar, bei denen der Hersteller die Sterilität unter der Abdeckung garantiert. Entsprechende Angaben sind mit Gutachten vom Hersteller zu belegen.

Die Entnahme von Teilmengen hat stets mit einer neuen Spritze und Kanüle zu erfolgen (Kat. II).

Bei der Nutzung von Mehrfachentnahmekanülen (Spike) für die Entnahme aus Mehrdosenbehältnissen mit unkonservierten Lösungen ist für jede Entnahme eine neue Spritze zu verwenden (Kat. II). Die Dauer der Nutzung von Spikes richtet sich nach den Herstellerangaben.

Mehrdosenbehälter mit Spikes sind grundsätzlich stehend zu lagern, da es bei liegender Lagerung zur Durchfeuchtung des Luftfilters kommt.

Angebrochene Mehrdosenbehälter müssen mit dem Anbruchdatum und der Verwendungsdauer beschriftet werden (Kat. IV).

Das Personal ist regelmäßig in den hygienischen Arbeitstechniken zu schulen. Der Erfolg der Schulungen sollte durch Beobachtungen und Bewertungen z.B. durch das Hygienefachpersonal überprüft werden (Kat. II).

## Ergänzende Hinweise:

- Für **unkonservierte** Injektionslösungen sind stets die **kleinsten Behältnisse** anzuwenden.
- Aus einem Behältnis mit **unkonservierter** Injektionslösung können **mehrfach nacheinander innerhalb eines Entnahmevorgangs** mehrere Teilportionen bei hygienisch einwandfreier Handhabung entnommen werden.
- Die Zubereitung und das Aufziehen von Medikamenten zur Injektion soll **unmittelbar vor der geplanten Applikation** (laut BGH Urteil von 1981 eine knappe Stunde) erfolgen.
- Bei Mehrfachentnahme einer unkonservierten Injektionslösung ist diese **sofort zu applizieren**; in Ausnahmefällen ist die **Applikation eine knappe Stunde nach Anbruch der unkonservierten Injektionslösung** (Erstentnahme) aufschiebbar.
- Das Anbruchdatum und die Uhrzeit sind auf dem Entnahmebehältnis zu vermerken.

**Herstellung und Einsatz von sterilen Flüssigkeiten**

Stand: Mai 2014

Abteilung Gesundheit  
Dezernat Krankenhaushygiene  
Dezernat Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle

Seite 6 von 6

**3 Zubereitungen zur Inhalation**

An die Herstellung und Anwendung von Zubereitungen zur Inhalation werden ähnliche Anforderungen wie für Parenteralia gestellt.

Bei der Herstellung von Inhalationslösungen (Inhalate) sind die Anforderungen an die hygienische Händedesinfektion und die Standardhygiene einzuhalten.

Konservierte Inhalate sind entsprechend der Herstellerangaben zu nutzen.

Inhalate aus unkonservierten Lösungen sind zum alsbaldigen Gebrauch bestimmt. Verlängerte Standzeiten können unter Beachtung des Infektionsrisikos vom Krankenhaushygieniker und dem Hygieneteam festgelegt werden.

Inhalationen, die mittels Vernebler anzuwenden sind, müssen entsprechend der gültigen Arzneibuchmonografie steril sein. Sie werden in der Regel unkonserviert in Eindosenbehältnissen vertrieben.

**4 Zubereitungen zur Anwendung am Auge**

Für diese Zubereitungen gelten die für Parenteralia definierten Anforderungen. Bei Mehrdosenbehältnissen sind die Hinweise zur Haltbarkeit nach Anbruch zu beachten. Auf den Behältnissen sind Anbruchdatum und Verwendungsdauer zu vermerken.

**Hinweise an:**

AG KHH M-V

Landesamt für Gesundheit und Soziales M-V,

Außenstelle Greifswald

Tel.: 03834/890201, Fax: 03834/890210

E-mail: Rosmarie.Poldrack@lagus.mv-regierung.de