

17.1 Allgemeine Anforderungen an die Herstellung von Formula-Arzneimitteln

Abkürzungen und Begriffe

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung), SR 812.212.22
BetmKV	Verordnung über die Betäubungsmittelkontrolle (Betäubungsmittelkontrollverordnung), SR 812.121.1
Formula-Arzneimittel	Nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a, b, c und c ^{bis} HMG hergestellte verwendungsfertige Arzneimittel
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), SR 812.21
INN	Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
VAM	Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung), SR 812.212.21

12/17.01.01

17.1.1 Einführung

Gemäss Heilmittelgesetz (Art. 1 Abs. 1 HMG) müssen in Verkehr gebrachte Arzneimittel sicher, wirksam und qualitativ hochstehend sein. Dies gilt auch für Formula-Arzneimittel. In diesem Zusammenhang kommt den in der Pharmakopöe beschriebenen Qualitätsanforderungen eine besondere Bedeutung zu. Durch sie wird bei Formula-Arzneimitteln eine angemessene Qualität sichergestellt.

Die Qualität eines Formula-Arzneimittels muss im Hinblick auf dessen Verwendung festgelegt und durch eine eindeutig beschriebene und geeignete Produktion erzeugt werden. Analytische Qualitätskontrollen dienen dazu, allfällige Mängel der Ausgangsstoffe, des Produktionsprozesses oder des Fertigprodukts zu erkennen.

Um das Erreichen der festgelegten Qualität sicherzustellen, sind die Vorschriften der Pharmakopöe einzuhalten (Art. 8 HMG).

17.1.2 Anforderungen an Ausgangsstoffe und damit hergestellte Fertigprodukte

Die zur Herstellung eines Formula-Arzneimittels eingesetzten Ausgangsstoffe müssen geeignet sein und den in der Pharmakopöe aufgeführten Anforderungen entsprechen.

Das damit hergestellte Fertigprodukt muss den in der Pharmakopöe aufgeführten Anforderungen entsprechen. Die Herstellung muss gemäss den in Kapitel 20 beschriebenen und in Kapitel 21 erläuterten Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen erfolgen.

Bei Formula-Arzneimitteln, die nach einer Präparate-Monographie gefertigt werden, darf nur die herzustellende Menge angepasst werden, wobei das Herstellungsprinzip nicht verändert werden darf.

Sofern die Pharmakopöe keine anderen Grenzwerte festlegt, muss der Wirkstoffgehalt in Formula-Arzneimitteln bis zum Verfallsdatum, und gegebenenfalls bis zum Ende einer Aufbrauchsfrist, mindestens 90 und höchstens 110 Prozent des deklarierten Gehalts betragen. In ausreichend begründeten Fällen sind Abweichungen von dieser Anforderung möglich.

Bei Formula-Arzneimitteln zur pädiatrischen Anwendung sind Hilfsstoffe zu verwenden, die sich für Patienten der betreffenden Altersgruppe eignen.

Formula-Arzneimitteln zum Einnehmen in Mehrdosenbehältnissen muss eine geeignete Vorrichtung zum Abmessen des vorgeschriebenen Volumens zur Verfügung gestellt werden [zum Beispiel ein Becher mit Volumenangabe oder eine Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Oraldispenser)].

12/17.01.03

12/17.01.04

17.1.3 Anforderungen an die Verpackung

Damit die Qualität des hergestellten Produkts gewahrt bleibt, ist ein geeignetes Behältnis (inkl. Verschluss) zu verwenden, das den Inhalt wirksam gegen nachteilige äussere Einflüsse schützt (zum Beispiel Feuchtigkeit, Licht, Staub, Kontamination mit Mikroorganismen oder Fremdstoffen) und eine sichere Verwendung gewährleistet (zum Beispiel durch einen Verschluss mit Kindersicherung, falls erforderlich). Es muss – falls anwendbar – den Anforderungen unter "Behältnisse" (Ph. Eur. Kapitel 3.2 und Unterabschnitte) entsprechen.

Die zur Herstellung des Behältnisses verwendeten Materialien müssen geeignet und mit dem Inhalt verträglich sein, so dass die Stabilität des Produkts nicht beeinträchtigt wird. Sie müssen – falls anwendbar – den Anforderungen unter "Material zur Herstellung von Behältnissen" (Ph. Eur. Kapitel 3.1 und Unterabschnitte) entsprechen.

17.1.4 Anforderungen an die Beschriftung

Behältnisse, die dazu bestimmt sind, Formula-Arzneimittel aufzunehmen, müssen so beschriftet werden, dass eine unmissverständliche Identifizierung des Inhalts möglich ist und alle qualitätsrelevanten Informationen ersichtlich sind. Falls erforderlich, ist die Beschriftung mit patientenspezifischen Angaben zu ergänzen (zum Beispiel mit einer Gebrauchsanweisung mit Angaben zur individuellen Dosierung).

Die Beschriftung auf dem Behältnis muss in gut lesbarer Form erfolgen.

Es gelten die Anforderungen und Empfehlungen der Ph. Eur. an die Beschriftung sowie die Anforderungen in Tabelle 1.

17.1 Allgemeine Anforderungen an die Herstellung von Formula-Arzneimitteln

Tabelle 1: Beschriftung von Formula-Arzneimitteln

	Grundanforderungen	Besondere Anforderungen an komplementärmedizinische Formula-Arzneimittel ohne Indikationsangabe¹⁾
Kennzeichnung	Angabe, um welche Art Formula-Arzneimittel es sich handelt (Formula magistralis, Formula officinalis, Eigene Formel oder Formula hospitalis) in mindestens Schriftgrösse 7 Punkt (vgl. Art. 39 Abs. 1 VAM).	
Bezeichnung ²⁾	Eindeutiger Präparatename, falls erforderlich mit Angabe der Dosisstärke	In den Standardwerken der betreffenden Therapierichtung verwendete Bezeichnung (z.B. Name gemäss homöopathischer Fachliteratur oder Pin-Yin-Name) Hinweis zur Therapierichtung (z.B. homöopathisches Arzneimittel, spagyrisches Arzneimittel, anthroposophisches Arzneimittel, Arzneimittel auf Grundlage anthroposophischer Erkenntnis, biochemisches Arzneimittel nach Dr. Schüssler, Funktionsmittel nach Dr. Schüssler, Biochemische Mineralstoffe Dr. Schüssler, Arzneimittel der Gemmotherapie, traditionelles chinesisches Arzneimittel, traditionelles tibetisches Arzneimittel oder traditionelles ayurvedisches Arzneimittel)
Darreichungsform	Bezeichnung der galenischen Form (sofern nicht bereits aus der Bezeichnung ersichtlich)	
Mengenangabe des Inhalts	Mengenangabe des gesamten Inhalts eines Behältnisses Falls in einer Packung mehrere Behältnisse enthalten sind, so ist zusätzlich anzugeben, wie viele Behältnisse die Packung enthält.	
Zusammensetzung ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> — quantitative Angabe von Wirkstoffen — qualitative Angabe von Hilfsstoffen von besonderem Interesse gemäss Anhang 3a AMZV — bei Parenteralia: quantitative Angabe von Wirkstoffen, quantitative Angabe von Hilfsstoffen von besonderem Interesse und qualitative Angabe aller übrigen Hilfsstoffe <p>Wirkstoffe müssen derart deklariert werden, dass zweifelsfrei erkennbar ist, wie viel Wirkstoff in welcher Form in einem Präparat enthalten ist. Die Angabe erfolgt unter Verwendung des Internationalen Freinamens (INN).</p> <p>Bei Wirkstoffen, für die kein INN vergeben wird (zum Beispiel bei Wirkstoffen in pflanzlichen Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen) kann die Angabe einer anderen unmissverständlichen Kurzform erfolgen.</p> <p>Bei Hilfsstoffen von besonderem Interesse soll zusätzlich auch die E-Nummer angegeben werden, sofern eine solche existiert. Alternativ kann auch nur die E-Nummer angegeben werden.</p> <p>Mengenangaben erfolgen je Einheit oder für ein bestimmtes Volumen oder Gewicht unter Verwendung von international anerkannten Masseinheiten (zum Beispiel Milligramm, Milliliter, Milligramm je Milliliter); auf die Konzentrationsangabe in Prozent sollte möglichst verzichtet werden.</p> <p>Bei Parenteralia wird die Wirkstoffmenge üblicherweise je Gesamtvolumen angegeben (zum Beispiel x mg/y ml bei einer Ampulle, die eine Einzeldosis von x mg Wirkstoff in y ml Injektionslösung enthält).</p>	<p>Die quantitative Angabe von Wirkstoffen erfolgt bei homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln ohne Indikationsangabe und Arzneimitteln der Gemmotherapie ohne Indikationsangabe mittels</p> <ul style="list-style-type: none"> — quantitativer Angabe aller wirksamen Bestandteile unter Angabe der Konzentration (Urtinktur oder Potenz) sowie des zugrunde liegenden Arzneibuchs und/oder der angewandten Herstellungsvorschrift (z.B. Anthoxantum odoratum e planta tota D4 HAB 3a) <p>Die quantitative Angabe von Wirkstoffen erfolgt bei Arzneimitteln der traditionellen chinesischen, traditionellen tibetischen oder traditionellen ayurvedischen Medizin ohne Indikationsangabe mittels</p> <ul style="list-style-type: none"> — quantitativer Angabe aller wirksamen Bestandteile unter Angabe der pharmazeutischen Bezeichnung, gegebenenfalls ergänzt durch die Pin-Yin-Bezeichnung.
Abgabestelle	Eindeutige Identifikation der Abgabestelle	

Beachten Sie den Hinweis auf «Allgemeine Monographien» zu Anfang der Ph. Eur., Seite B

Chargenbezeichnung	Eindeutige Bezeichnung (vgl. Kapitel "20.1.B Begriffsbestimmungen")
Anwendung	Angaben zur Anwendung (zum Beispiel Gebrauchsanweisung mit Angaben zur Dosierung), gegebenenfalls ergänzt durch die Angabe von zusätzlichen Hinweisen, die dazu dienen, eine korrekte Handhabung sicherzustellen (z.B. „vor Gebrauch schütteln“) oder die Gefahr einer Fehlanwendung oder anderer Risiken zu minimieren (z.B. Angabe des Applikationswegs). Bei Parenteralia muss der Applikationsweg angegeben werden.
Verfallsdatum	Angabe des Datums, nach dem das Arzneimittel nicht mehr verwendet werden darf. Bei einer Haltbarkeit bis zu 24 Stunden: Angabe von Tag, Monat und Jahr, Stunden und Minuten Bei einer Haltbarkeit von bis zu 6 Monaten: Angabe von Tag, Monat und Jahr Sonst: Angabe von Monat und Jahr
Aufbewahrung	Zur Sicherstellung der einwandfreien Qualität erforderliche Bedingungen
Aufbrauchsfrist	Angabe des Zeitraums, in dem ein Arzneimittel verwendet werden darf, das nach dem Öffnen nur sehr begrenzt haltbar ist. Form: Bei einer Haltbarkeit bis zu 24 Stunden: in Stunden Sonst: in Tagen, Wochen oder Monaten
Zusätzliche Angaben	Ergänzende Angaben sind nur zulässig, soweit sie mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen, der gesundheitlichen Aufklärung dienen und nicht irreführend sind, sowie den vorliegenden Anforderungen nicht widersprechen. Gegebenenfalls verwendete Abbildungen dürfen nicht irreführend sein. Nicht zulässig ist auch das Anbringen von Werbung, die zu einem übermässigen, missbräuchlichen oder unzweckmässigen Einsatz von Arzneimitteln verleiten kann.

¹⁾ Die in der Spalte „Besondere Anforderungen an komplementärmedizinische Formula-Arzneimittel ohne Indikationsangabe“ erwähnten Anforderungen beziehen sich auf Arzneimittel nach Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{quater} HMG. Für komplementärmedizinische Arzneimittel mit Indikationsangabe (Arzneimittel nach Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{ter} HMG) und Phytoarzneimittel (Arzneimittel nach Art. 4 Abs. 1 Bst. a^{quinquies} HMG) gelten die Grundanforderungen.

²⁾ Arzneimittel, die ausschliesslich zur Anwendung am Tier bestimmt sind, sind mit dem Vermerk „Tierarzneimittel“ (oder „ad us. vet.“) zu kennzeichnen. Zudem ist die Zieltierart, der Applikationsweg und gegebenenfalls die Absetzfrist anzugeben.

³⁾ Für Arzneimittel, die ausschliesslich zur Anwendung am Tier bestimmt sind, gelten grundsätzlich die gleichen Anforderungen wie für Humanarzneimittel. Konservierungsmittel, Antioxidantien und alle übrigen für die sichere Anwendung des Arzneimittels relevanten Bestandteile gelten als Hilfsstoffe von besonderem Interesse.

Falls das Behältnis aus technischen Gründen nicht mit allen geforderten Angaben beschriftet werden kann (zum Beispiel, weil das Behältnis zu klein ist), muss eine Lösung gefunden werden, die geforderten Angaben trotzdem vollständig zur Verfügung zu stellen.

Folgende Angaben sind zwingend auf dem Primärbehältnis anzugeben:

- Bezeichnung
- Darreichungsform
- Mengenangabe des Inhalts
- Chargenbezeichnung

17.1 Allgemeine Anforderungen an die Herstellung von Formula-Arzneimitteln

— Verfallsdatum.

Bei Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung sind zudem zwingend auf dem Primärbehältnis anzugeben:

- Applikationsweg
- Wirkstoffmenge je Volumen (üblicherweise je Gesamtvolumen, falls sinnvoll je Volumeneinheit)
- Aufbewahrungshinweis, sofern von Raumtemperatur (15 bis 25° C) abweichend.

12/17.02.00

17.2 Erläuterungen zu den Allgemeinen Anforderungen an die Herstellung von Formula-Arzneimitteln

Dieses Kapitel dient zur Information

Abkürzungen

EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
GMP	Good Manufacturing Practice
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), SR 812.21
INN	Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica

12/17.02.01

17.2.1 Einführung

Der Abschnitt «Einführung» weist auf die Wichtigkeit einer anforderungskonformen Qualität eines Formula-Arzneimittels und die besondere Bedeutung der in der Pharmakopöe beschriebenen Qualitätsanforderungen hin.

Die Festlegung der erforderlichen Qualität eines Formula-Arzneimittels muss stets im Hinblick auf dessen Verwendung erfolgen. Hierbei gilt es insbesondere auch, praxisbezogene Aspekte zu berücksichtigen. So kann beispielsweise bei einer dosierkritischen Tropflösung durch die Wahl einer geeigneten Formulierung eine Viskositätserhöhung erzielt werden, die dafür sorgt, dass die Lösung ohne Probleme dosiert werden kann. Mit der Festlegung einer geeigneten Verpackung wird der Inhalt vor unerwünschten Einflüssen geschützt oder gegebenenfalls auch eine unbeabsichtigte Entnahme erschwert (zum Beispiel durch Wahl eines Behältnisses mit Verschluss mit Kindersicherung, wo sinnvoll). Weiter trägt eine unmissverständliche Beschriftung zur Reduktion des Risikos von Fehlanwendungen bei.

Um eine gleichbleibende Qualität zu erzielen, muss die Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, Zwischenprodukten und verwendungsfertigen Arzneimitteln nach systematischen qualitätssichernden Grundregeln, den Regeln der Guten Herstellungspraxis, erfolgen. Dies ist erforderlich, da der Produktionsprozess einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität hat und letztere nicht nur alleine durch eine nachträgliche analytische Überprüfung sichergestellt werden kann. Analytische Qualitätskontrollen sind zwar bedeutend, aber nicht die einzigen zu treffenden qualitätssichernden Massnahmen. Eine Fokussierung auf die rein analytische Überprüfung ist gegebenenfalls in hinreichend begründeten und dokumentierten Ausnahmefällen denkbar.

Die Pharmakopöe enthält deshalb nicht nur analytische, sondern auch produktionsbezogene Vorgaben, zum Beispiel die allgemeinen Anforderungen an die Herstellung von Formula-Arzneimitteln im Kapitel 17.1, die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen im Kapitel 20 oder auch die Abschnitte «Herstellung» in den Präparatemonographien.

Der Einsatz von Formula-Arzneimitteln mit Wirkstoffen, die auf dem Markt nicht in einer GMP-konformen Qualität erhältlich oder die nicht in der Pharmakopöe beschrieben sind, sollte nur im begründeten Ausnahmefall und unter Beachten der anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften erfolgen. Die Begründung sollte sich aus einer dokumentierten Risikobeurteilung ableiten.

Auch die Herstellung von pharmazeutischen Hilfsstoffen sollte nach qualitätssichernden Grundsätzen erfolgen. Neben den Regeln der Guten Herstellungspraxis ist hierbei auch die Anwendung anderer Qualitätskonzepte denkbar, wie beispielsweise des HACCP-Konzepts (Hazard Analysis and Critical Control Point) für Hilfsstoffe, die auch im Lebensmittelbereich angewendet werden.

An dieser Stelle sei zudem auf die Wichtigkeit hingewiesen, nicht nur ein qualitativ hochstehendes Arzneimittel herzustellen, sondern auch nach erfolgter Freigabe mit Qualitätssicherungsmaßnahmen für die richtige Aufbewahrung sowie eine sichere Abgabe und Anwendung des Arzneimittels zu sorgen.

12/17.02.02

17.2.2 Anforderungen an Ausgangsstoffe und damit hergestellte Fertigprodukte

Wenn entsprechende Vorschriften in der Pharmakopöe enthalten sind, müssen sowohl die zur Herstellung verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe als auch das daraus hergestellte Fertigprodukt den Anforderungen der Pharmakopöe (Ph. Eur. und Ph. Helv.) entsprechen.

Zu den Pharmakopöeanforderungen an zur Herstellung eines Formula-Arzneimittels eingesetzte Ausgangsstoffe gehören zum Beispiel:

- die allgemeine Monographie **Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (Corpora ad usum pharmaceuticum)** oder andere allgemeine Monographien
- spezifische Monographien, falls vorhanden.

Zu den Pharmakopöeanforderungen an damit hergestellte Fertigprodukte gehören zum Beispiel:

- die allgemeine Monographie **Pharmazeutische Zubereitungen (Pharmaceutica)**
- allgemeine Monographien zu Monographiegruppen
- Monographien zu Darreichungsformen
- spezifische Präparate- oder Fertigprodukt-Monographien, falls vorhanden.

Fertigprodukte, die in einer Präparate-Monographie der Ph. Helv. beschrieben sind, dürfen nur unter der in der Monographie verwendeten Bezeichnung abgegeben werden, wenn sie allen dort aufgeführten Vorgaben entsprechen.

Eine Ausnahme bilden hierbei die in den Präparate-Monographien angegebenen absoluten Mengen, die Beispielcharakter haben und angepasst werden können, solange die Mengenverhältnisse der Bestandteile gleich bleiben und das Herstellungsprinzip nicht verändert wird. Wird jedoch eine andere Zusammensetzung verwendet, ein anderes relatives Mengenverhältnis oder ein anderes als das in der Monographie angegebene Verhältnis gewählt, so ist das Fertigprodukt nicht mehr pharmakopöekonform.

Für Ausgangsstoffe, die auch als Fertigprodukt verwendet werden können und die auch in Lebensmittelqualität angeboten werden, wie zum Beispiel Teedrogen, bedeutet dies, dass diese beim Einsatz als Arzneimittel den Anforderungen der Pharmakopöe entsprechen müssen. So muss beispielsweise Pfefferminztee bei einer Abgabe in der Apotheke oder Drogerie der Monographie Pfefferminzblätter (*Menthae piperitae folium*) der Ph. Eur. und nicht der Schweizerischen Lebensmittelgesetzgebung entsprechen.

Sowohl der Herstellungsprozess als auch die Analysenmethode weisen einen gewissen Fehler auf. Bei Formula-Arzneimitteln wird hierbei ein Gesamtfehler von ± 10 Prozent akzeptiert. Deshalb wird ein Wirkstoffgehalt von mindestens 90 und höchstens 110 Prozent des deklarierten Gehalts gefordert. In begründeten Ausnahmefällen kann von dieser Anforderung abgewichen werden, beispielsweise bei Arzneimitteln, die pflanzliche Drogen oder Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen enthalten, wo der Wirkstoffgehalt aufgrund des natürlichen Ursprungs oft grösseren Schwankungen unterliegt.

Der Metabolismus bei Neugeborenen beziehungsweise Kleinkindern kann sich von jenem Erwachsener unterscheiden. Die daraus resultierende andersartige Pharmakokinetik von Stoffen kann zu unerwünschten Wirkungen führen. Da dies nicht nur für Wirk- sondern auch für Hilfsstoffe gilt, fordert der Regeltext bei Formula-Arzneimitteln zur pädiatrischen Anwendung Hilfsstoffe zu verwenden, die für die entsprechende Altersgruppe als sicher und unbedenklich gelten.

Formula-Arzneimittel zum Einnehmen in Mehrdosenbehältnissen werden oftmals über ein bestimmtes Volumen dosiert. Den betreffenden Formula-Arzneimitteln ist eine Messvorrichtung zur Verfügung zu stellen (zum Beispiel ein Becher mit Volumenangabe oder eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Oraldispenser)). Auf die Verwendung von nicht graduierten Messlöffeln oder Pipettenflaschen sollte verzichtet werden.

12/17.02.03

12/17.02.04

17.2.3 Anforderungen an die Verpackung

Die Anforderungen an die Verpackung betreffen Behältnisse, die dazu bestimmt sind, Formula-Arzneimittel aufzunehmen, zum Beispiel Flaschen, Kapseldosen, Salbentuben oder Durchstechflaschen.

Die Verpackung beeinflusst stark die Stabilität des Arzneimittels und die Sicherheit bei der Anwendung. Sie ist auf das enthaltene Arzneimittel und die vorgesehene Anwendung abzustimmen. In der Ph. Eur. sind Anforderungen an Behältnisse und an Materialien zur Herstellung von Behältnissen aufgeführt. Diese sind, falls anwendbar, auch für Verpackungen von Formula-Arzneimitteln einzuhalten.

Gibt die Pharmakopöe Hinweise auf das Verpackungsmaterial, so wurden die Stabilitätsdaten nur für dieses Behältnis erhoben.

Beispiele:

- *Methadonhydrochlorid-Lösung 10 mg/ml zum Einnehmen* Ph. Helv. (CH 304): Glas und Polypropylen
- *Dopaminhydrochlorid-Injektionslösung 25 mg/ml* Ph. Helv. (CH 305): Glasbehältnis Typ I

Wird das Formula-Arzneimittel in ein Behältnis aus anderen Materialien abgefüllt, ist das Verfallsdatum neu zu bestimmen.

17.2.4 Anforderungen an die Beschriftung

Aus Gründen der Patientensicherheit und um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, ist eine unmissverständliche Beschriftung, die eine eindeutige Identifizierung des Inhalts erlaubt und die vorliegende Qualität klar ausweist, ein wesentlicher Beitrag.

Besteht ein Verwechslungsrisiko zwischen Arzneimitteln mit ähnlicher Bezeichnung oder ähnlicher Gestaltung, wird empfohlen, risikominimierende Massnahmen zu treffen, wie zum Beispiel das Verwenden von Grossbuchstaben in einem Teil der Bezeichnung oder die unterschiedliche grafische Gestaltung.

Für die Beschriftung von Formula-Arzneimitteln gelten die Kennzeichnungsvorschriften in Art. 39 Abs. 1 VAM sowie die Anforderungen der Ph. Eur. an die Beschriftung.

Zu den Anforderungen der Ph. Eur. an die Beschriftung gehören zum Beispiel:

- allgemeine Monographien zu Monographiegruppen wie **Allergenzubereitungen (Producta allergenica)**, **Extrakte aus pflanzlichen Drogen (Plantarum medicinalium extracta)** oder **Radioaktive Arzneimittel (Radiopharmaceutica)**
- Monographien zu Darreichungsformen.

Das Kapitel 17.1.4 führt konkrete Anforderungen an die Beschriftung von Formula-Arzneimitteln auf. Damit die Beschriftung auf dem Behältnis gut lesbar ist, wird eine Mindestschriftgröße von 7 Punkt und die Verwendung einer Schriftart ohne Serifen empfohlen. Die Mindestschriftgröße sollte nur in begründeten Fällen unterschritten werden, so z. B. wenn ansonsten die notwendigen Angaben nicht auf der Etiketle aufgebracht werden können. Das Kapitel 17.1.4 stellt zudem klar, welche Angaben in jedem Fall auf dem Primärbehältnis angegeben werden müssen und welche Angaben auf andere Weise zur Verfügung gestellt werden können, wenn es aus technischen Gründen nicht möglich ist, alle geforderten Angaben direkt auf dem Primärbehältnis anzubringen. Die Anforderungen lassen bewusst offen, wo und in welcher Form Angaben zur Verfügung gestellt werden sollen, die nicht auf der Primärverpackung erfolgen können, und begrenzt diese nicht auf eine Angabe auf einer Sekundärverpackung. So wird eine grösstmögliche Flexibilität bei der Art der Umsetzung gegeben und auch die Verwendung von sinnvollen Lösungen mit heute noch nicht oder wenig gebräuchlichen Technologien nicht blockiert. Falls Angaben nicht direkt auf dem Primärbehältnis angebracht werden können, ist darauf zu achten, dass sie vom Anwender gelesen und dem Formula-Arzneimittel eindeutig zugeordnet werden können.

Im Folgenden werden die in der Tabelle 1 des Kapitels 17.1.4 aufgeführten Anforderungen an die Beschriftung von Formula-Arzneimitteln näher erläutert.

Bezeichnung

Falls die Dosisstärke Teil der Bezeichnung ist, sollte die Wirkstoffmenge in der gebräuchlichen Form angegeben werden. Dies kann sowohl die freie Säure/Base als auch die Salz-Form des Moleküls sein. Bei der Angabe der Wirkstoffmenge gibt es unterschiedliche Praxen. So wird beispielsweise die Wirkstoffmenge von Ibuprofen-Präparaten normalerweise auf die Base bezogen, jene von Diclofenac-Präparaten auf die Salzform (z.B. Diclofenac-

17.2 Erläuterungen zu den Allgemeinen Anforderungen an die Herstellung von Formula-Arzneimitteln

Natrium). Mit den beispielhaft genannten Wirkstoffen hergestellte Formula-Arzneimittel könnten dementsprechend als Ibuprofen 100 mg Kapseln oder Diclofenac-Natrium 12,5 mg Suppositorien bezeichnet werden.

Neben dem Vermeiden von verwechselbaren Bezeichnungen bei der Namensgebung von Formula-Arzneimitteln (zum Beispiel Vermeiden von ähnlich klingenden Namen unterschiedlich eingesetzter Arzneimittel), gilt es bei der Bezeichnung auch regulatorische Beschränkungen zu beachten. So ist die Berechtigung zum zulassungsfreien Inverkehrbringen eines Arzneimittels nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG an die Abgabekompetenz der für die Herstellung verantwortlichen Person geknüpft. Deshalb darf ein solches Arzneimittel nicht auf eine Indikation hinweisen, die ausserhalb der Abgabekompetenz liegt. So wäre beispielsweise für ein Arzneimittel, dessen Abgabe in die Kompetenz einer öffentlichen Apotheke fällt, keine Bezeichnung statthaft, die auf eine Indikation hinweist, welche eine vorgängige ärztliche Diagnose und Verschreibung erfordert (zum Beispiel "Diabetestropfen").

Unzulässig sind auch Phantasienamen, die ein nicht belegbares Heilversprechen implizieren oder eine Werbeaussage enthalten.

Bei Formula-Arzneimitteln, deren Herstellung auf einer Pharmakopöe oder einem Formularium basiert, ist die Quelle anzugeben (zum Beispiel Bitterorangenschalensirup Ph. Helv.). So können in der Pharmakopöe monographierte Präparate sofort als solche identifiziert und von Präparaten unterschieden werden, die Ähnlichkeiten zu monographierten Präparaten aufweisen, sich jedoch beispielsweise in der Wirkstoffkonzentration unterscheiden oder andere Hilfsstoffe enthalten und somit nicht der Pharmakopöe-Monographie entsprechen.

Darreichungsform

Für die Angabe der galenischen Form sollten die in den Monographien der Ph. Eur. zu Darreichungsformen aufgeführten Bezeichnungen verwendet werden. Dadurch wird auch klargestellt, welche allgemeinen Anforderungen an das Präparat gelten. Sollte die Bezeichnung des Arzneimittels bereits eindeutig sein (zum Beispiel Hustensirup), kann auf eine zusätzliche Angabe der Darreichungsform verzichtet werden.

Mengenangabe des Inhalts

Die Mengenangabe des Inhaltes bezeichnet den gesamten Inhalt eines Behältnisses (zum Beispiel 100 Kapseln, 50 g Kühlsalbe). Bei Parenteralia wird die Mengenangabe des Inhaltes häufig Gesamtvolumen genannt.

Zusammensetzung

Die Deklaration der Wirkstoffe sollte klar und eindeutig sein, damit zweifelsfrei erkennbar ist, wie viel von welchem Wirkstoff ein Arzneimittel enthält und zum Beispiel auch eine patientenspezifische Kinderdosierung fehlerfrei berechnet werden kann. Wenn nicht klar ist, ob sich die deklarierte Menge auf das eingewogene Salz oder die freie Form bezieht, kann das zu Problemen bei der Berechnung führen und Fehldosierungen zur Folge haben.

Um Missverständnisse zu vermeiden, sollte die konkret in der Formulierung vorliegende Form (beispielsweise Salz, Ester, idealerweise mit der offiziellen Pharmakopöebezeichnung) und die Menge des eingesetzten Wirkstoffes angegeben werden, zum Beispiel 5,7 mg Codeinphosphat-Hemihydrat oder 0,147 g Calciumchlorid-Dihydrat je 1000 ml. Ergänzende Angaben zum aktiven Teil des Wirkstoffs sind denkbar, zum Beispiel 125 mg Mag-

nesiumcitrat (entsprechend 10 mg Mg^{2+}) oder 13,6 mg Codeinphosphat hemihydricus (entspr. 10,6 mg Codein-Base).

Bei Wirkstoffen, für die kein INN vergeben wird (zum Beispiel bei Wirkstoffen in pflanzlichen Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen), ist die Angabe einer anderen unmissverständlichen Kurzform möglich. Hierbei können die Wegleitungen für zugelassene Arzneimittel als Orientierungshilfe dienen (zum Beispiel die Swissmedic-Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel HMV4). Ist beispielsweise ein Baldrian-trockenextrakt enthalten, würde die vollständige Angabe wie folgt lauten: "Trockenextrakt aus Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), Droge-Extrakt-Verhältnis 3 - 6 : 1, Auszugsmittel Ethanol 70% V/V". Dies kann beispielsweise in folgender Kurzform angegeben werden: "Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (3 - 6 : 1)".

Konzentrationen sollten möglichst nicht in Prozent (V/V oder m/m), sondern in einer anwendungsbezogenen Einheit je Volumen oder Masse (zum Beispiel mg/ml oder mg/g) angegeben werden.

Für Parenteralia wird empfohlen, üblicherweise die Wirkstoffmenge je Gesamtvolumen anzugeben. Diese Empfehlung erfolgt aus Sicherheitsüberlegungen. Die Angabe der Wirkstoffmenge je Gesamtvolumen ermöglicht es dem Anwender, ohne Umrechnung zu erkennen, welche Dosis verabreicht würde, wenn das Gesamtvolumen injiziert wird. Im Einzelfall kann jedoch auch eine Angabe der Wirkstoffmenge je Volumeneinheit sinnvoll sein. Damit es möglich ist von der empfohlenen Form der Angabe abzuweichen, fordert der Regeltext lediglich, dass die Wirkstoffmenge bei Parenteralia üblicherweise je Gesamtvolumen angegeben werden soll.

Bei Elektrolyten werden die Ionenkonzentrationen in der rekonstituierten Lösung in g/l oder mmol/l angegeben. Bei energetisch verwerteten Bestandteilen (zum Beispiel Glucose) ist eventuell auch eine kJ- oder kcal- Angabe vorzusehen.

Die Beschriftungsvorgaben gelten auch für alle in einem Formula-Arzneimittel enthaltene Hilfsstoffe, einschliesslich solche, die in einem verwendungsfertigen Arzneimittel enthalten sind, das als Ausgangsstoff verwendet wird.

Es gilt zu beachten, dass neben den allgemeinen Anforderungen in Kapitel 17.1.4 in weiteren Pharmakopöetexten zusätzliche Beschriftungsvorgaben enthalten sein können [zum Beispiel spezifische Angaben zu Radiopharmazeutika im Kapitel 20.3 der Ph. Helv. oder eine quantitative Angabe des Ethanolgehalts gemäss der allgemeinen Monographie **Extrakte aus pflanzlichen Drogen (Plantarum medicinalium extracta)** der Ph. Eur.].

Der im Regeltext verwendete Begriff "Hilfsstoffe von besonderem Interesse (gemäss Anhang 3a AMZV)" bezeichnet Hilfsstoffe (wie zum Beispiel Ethanol oder Lactose), bei denen es besondere potenzielle Risiken zu beachten gilt. Die betreffenden Hilfsstoffe und deren Risiken sind im Anhang 3a der AMZV aufgeführt. Es obliegt der Abgabestelle, im Rahmen ihrer Sorgfaltspflicht auf Risiken aufmerksam zu machen, die mit enthaltenen Wirkstoffen oder Hilfsstoffen von besonderem Interesse einhergehen und im Einzelfall relevant sein können (zum Beispiel ein Interaktions- oder Nebenwirkungspotenzial).

Abgabestelle

Die Abgabestelle, die für die Freigabe des hergestellten Formula-Arzneimittels und dessen Abgabe verantwortlich ist, muss in eindeutiger Art und Weise angegeben werden. Üblicherweise erfolgt hierzu eine Angabe von Name und Ort. Wenn es mehrere Orte mit gleichem Namen gibt, ist eine zusätzliche Präzisierung

angezeigt (zum Beispiel mittels Angabe der Postleitzahl oder der Kantonsabkürzung). Falls die Abgabestelle alleine mit ihrem Namen eindeutig identifizierbar ist (zum Beispiel "Universitätsspital des Kantons XY"), kann die gesonderte Angabe des Ortes auch ausnahmsweise entfallen. Bei einer Lohnherstellung kann zusätzlich der Hersteller angegeben werden.

Anwendung

Um eine sichere Anwendung zu gewährleisten, sind Formula-Arzneimittel mit allen Angaben zu versehen, die es dem Patienten (gegebenenfalls auch einer betreuenden Drittperson) erlauben, das Formula-Arzneimittel korrekt anzuwenden und die Gefahr einer Fehlanwendung oder anderer Risiken zu minimieren.

Zu den anwendungsbezogenen Angaben gehören insbesondere:

- Angaben zur Einnahme oder Applikation, beispielsweise:

Gebrauchsanweisung mit Angaben zur Dosierung (zum Beispiel «3 mal täglich 1 Kapsel», Angaben wie "bei Bedarf" ohne weitere Konkretisierungen sind zu vermeiden)

Besondere Einnahmehinweise (zum Beispiel «1 Stunde vor dem Essen einnehmen»)

Angaben zur Indikation, sofern diese von besonderer Bedeutung sind

Angaben zur maximalen Tagesdosis oder zur maximalen Anwendungsdauer, sofern diese von besonderer Bedeutung sind

Angaben zur Kontraindikation, sofern eine besondere Gefährdung des Patienten besteht (zum Beispiel «Achtung: Bei Schwangerschaft verboten! Missbildungsgefahr!»)

Informationen, die auf Besonderheiten der Therapie hinweisen (zum Beispiel «zur einmaligen Anwendung»).

- Informationen, die sich aus der Art des Arzneimittels ergeben, beispielsweise:

Bezeichnung des Applikationswegs (sollte den Standard Terms des EDQM⁽¹⁾ entsprechen, zum Beispiel «zur intravenösen Anwendung» oder «zur subkutanen Anwendung» und kann in abgekürzter Form erfolgen, zum Beispiel «i.v.», «s.c.»)

Hinweise zur korrekten Handhabung (zum Beispiel «Vor Gebrauch schütteln» bei Suspensionen oder Emulsionen, «Nicht Einnehmen» bei Flüssigkeiten zur äusseren Anwendung oder «Nicht unverdünnt injizieren» bei Konzentraten von Parenteralia, die als Zusatz zu Infusionslösungen oder nur verdünnt parenteral verabreicht werden dürfen).

Hierbei gilt es zu beachten, dass die betreffenden Angaben in einer dem Anwender verständlichen Sprache und Ausdrucksweise verfasst werden und gegebenenfalls auch besonderen Umständen Rechnung tragen, beispielsweise dass das Formula-Arzneimittel zum ersten Mal angewendet wird, dass die Dosierung von der allgemeinen Dosieranleitung oder einer früher verwendeten Dosierung abweicht oder dass das Formula-Arzneimittel Teil eines komplexen Therapieschemas ist und gleichzeitig mit diversen anderen Arzneimitteln angewendet werden muss.

Verfallsdatum

Für die Angabe des Verfallsdatums werden folgende Formate empfohlen:

- bei einer Haltbarkeit bis zu 24 Stunden: TT.MM.JJJJ, hh:mm
- bei einer Haltbarkeit von bis zu 6 Monaten: TT.MM.JJJJ
- bei einer Haltbarkeit von mehr als 6 Monaten: MM.JJJJ.

Bei Platzmangel kann das Jahr auch in einem verkürzten Format angegeben werden (JJ statt JJJJ).

Aufbewahrung

Formula-Arzneimittel sollen stets vor dem Zugriff von Kindern geschützt aufbewahrt werden, ein entsprechender Warnhinweis wird empfohlen. Wird ein Formula-Arzneimittel vor dem Zugriff Unbefugter geschützt aufbewahrt (zum Beispiel in Stationsdispensarien von Spitälern) und dem Patienten direkt verabreicht, kann auf den Warnhinweis verzichtet werden. Besondere Aufbewahrungsbedingungen dienen zudem der Sicherstellung einer einwandfreien Qualität.

- Wenn ein Formula-Arzneimittel bei Raumtemperatur aufbewahrt werden soll, müssen keine Aufbewahrungsbedingungen angegeben werden, allerdings wird eine Angabe in der Form „bei Raumtemperatur (15 bis 25 °C) aufzubewahren“ empfohlen.
- Wenn eine Aufbewahrungstemperatur erforderlich ist, die von der Raumtemperatur (15 bis 25 °C) abweicht, müssen die konkret einzuhaltenden Bedingungen – unter Angabe einer konkreten Temperatur – angegeben werden, zum Beispiel: „tiefgekühlt (unterhalb von -15 °C) aufbewahren“, „im Kühlschrank (2 bis 8 °C) aufbewahren“ oder „bei 15 bis 30 °C aufbewahren“.
- Ebenfalls verpflichtend anzugeben sind besondere, zur Sicherstellung der einwandfreien Qualität erforderliche Bedingungen, wie zum Beispiel „vor Licht schützen“ oder „nicht einfrieren“. Aufbrauchsfrist.

Aufbrauchsfrist

Die Angabe einer Aufbrauchsfrist ist von besonderer Bedeutung für Arzneimittel, die nach dem Öffnen nur sehr begrenzt haltbar sind, weil beispielsweise ein besonderes Kontaminations- oder Stabilitätsrisiko besteht.

Zusätzliche Angaben

Angaben, die über die in Kapitel 17.1.4 geforderten Angaben hinaus gehen, sind nur statthaft, wenn sie in direktem Zusammenhang mit der Anwendung des betreffenden Arzneimittels stehen und der gesundheitlichen Aufklärung dienen. So wären Angaben, wie sie in Packungsbeilagen zugelassener Arzneimittel enthalten sind, zulässig, nicht jedoch irreführende Aussagen oder Werbebotschaften, die zu einem übermässigen Gebrauch animieren.

⁽¹⁾ <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>