

20 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel

20.1	Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen	191	20.2	Regeln der Guten Herstellungspraxis für Zytostatika in kleinen Mengen (Zytostatika-Anhang)	203
20.1.A	Einführung	191	20.2.A	Einführung	203
20.1.B	Begriffsbestimmungen	191	20.2.B	Begriffsbestimmungen	203
20.1.1	Qualitätssicherungssystem	193	20.2.1	Qualitätssicherungssystem	204
20.1.2	Personal	194	20.2.2	Personal	204
20.1.3	Räumlichkeiten und Ausrüstung	195	20.2.3	Räumlichkeiten und Ausrüstung	205
20.1.4	Dokumentation	196	20.2.4	Dokumentation	207
20.1.5	Produktion	199	20.2.5	Produktion	207
20.1.6	Qualitätskontrolle	200	20.2.6	Qualitätskontrolle	208
20.1.7	Herstellung im Lohnauftrag	201	20.2.7	Herstellung im Lohnauftrag	209
20.1.8	Beanstandung	202	20.2.8	Beanstandung	209
20.1.9	Selbstinspektion	202	20.2.9	Selbstinspektion	210

20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Abkürzungen

AMBV	Verordnung über Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung), SR 812.212.1
EPK	Eidgenössische Pharmakopöekommission (bis 31.12.2001)
EU	Europäische Union
GMP	Good Manufacturing Practice
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), SR 812.21
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme

11.0/20.01.A

20.1.A Einführung

20.1.A.1 Zweck

Der Text umschreibt die anerkannten Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen im Bereich der Ad-hoc-Herstellung und der defekturenmässigen Herstellung.

20.1.A.2 Geltungsbereich

Die vorliegenden Regeln gelten für alle in kleinen Mengen hergestellten Arzneimittel, die gemäss Artikel 9 Absatz 2 Buchstabe a, b, c und c^{bis} des Heilmittelgesetzes nicht der Zulassungspflicht unterstehen. Die Begriffsbestimmungen für Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a, b, c und c^{bis} HMG sind im Kapitel 20.1.B aufgeführt.

Sie gelten nicht für die Zubereitung (im Sinne dieser Regeln; siehe Begriffsbestimmungen).

20.1.A.3 Beziehung zum GMP-Leitfaden der PIC/S und der EU

Die vorliegenden Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen sind entsprechend dem GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU aufgebaut, der in 9 Hauptkapitel unterteilt ist.

20.1.B Begriffsbestimmungen

Weitere allgemeine Begriffsbestimmungen befinden sich in der Ph. Helv.

Arzneimittel mit erhöhtem Risikopotential

Als Arzneimittel mit erhöhtem Risikopotential gelten im Sinne dieser Regeln Arzneimittel, die an sich ein erhöhtes Risiko beinhalten oder infolge von Qualitätsmängeln zu gesundheitlichen Schädigungen führen können.

Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG

Arzneimittel, die in einer öffentlichen Apotheke oder in einer Spitalapotheke in Ausführung einer ärztlichen Verschreibung für eine bestimmte Person oder einen bestimmten Personenkreis oder für ein bestimmtes Tier oder einen bestimmten Tierbestand hergestellt werden (*Formula magistralis*); gestützt auf eine solche Verschreibung kann das Arzneimittel in der öffentlichen Apotheke oder der Spitalapotheke *ad hoc* oder defekturenmässig hergestellt, aber nur auf ärztliche Verschreibung hin abgegeben werden.

Hinweis: Mit der Herstellung von Arzneimitteln darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2^{bis} HMG).

Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. b HMG

Arzneimittel, die in einer öffentlichen Apotheke, einer Spitalapotheke, einer Drogerie oder in einem anderen Betrieb, der über eine Herstellungsbewilligung verfügt, nach einer speziellen Präparate-Monographie der Pharmakopöe oder eines andern vom Institut anerkannten Arzneibuchs oder Formulariums *ad hoc* oder defekturenmässig hergestellt werden und die für die Abgabe an die eigene Kundschaft bestimmt sind (*Formula officinalis*).

Hinweis: Mit der Herstellung von Arzneimitteln darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2^{bis} HMG).

Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die in einer öffentlichen Apotheke, einer Spitalapotheke, einer Drogerie oder in einem anderen Betrieb, der über eine Herstellungsbewilligung verfügt, im Rahmen der Abgabekompetenz der für die Herstellung verantwortlichen Person gemäss Artikel 25 nach einer eigenen oder in der Fachliteratur veröffentlichten Formel *ad hoc* oder defekturenmässig hergestellt werden und die für die Abgabe an die eigene Kundschaft bestimmt sind.

Hinweis: Mit der Herstellung von Arzneimitteln darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2^{bis} HMG).

Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c^{bis} HMG

Arzneimittel, für die nachweislich kein alternativ anwendbares und gleichwertiges Arzneimittel zugelassen oder verfügbar ist, die in einer Spitalapotheke gemäss einer spitalinternen Arzneimittelliste defekturenmässig hergestellt werden und für die Abgabe an die eigene Kundschaft bestimmt ist.

Hinweis: Mit der Herstellung von Arzneimitteln darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2^{bis} HMG).

20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Aufbrauchsfrist

Aufbrauchsfrist ist die Zeitspanne, innerhalb derer ein Arzneimittel nach Öffnen der Packung respektive nach erster Entnahme einer Dosis eingenommen/angewendet werden darf.

Ausgangsstoff

Ausgangsstoff ist ein für die Herstellung eines Arzneimittels verwendeter Stoff, wobei Verpackungsmaterial ausgenommen ist.

Bulkware

Bulkware ist jedes Produkt, das ausser der Endverpackung alle Verarbeitungsstufen durchlaufen hat.

Charge

Charge ist eine in einem Arbeitsgang oder in einer Reihe von Arbeitsgängen gefertigte, als homogen zu erwartende definierte Menge an Ausgangsstoff, Verpackungsmaterial oder Produkt.

Chargenbezeichnung

Chargenbezeichnung ist eine charakteristische Kombination von Zahlen, Zeichen und/oder Buchstaben, die eine Charge eindeutig bezeichnet.

Fachtechnisch verantwortliche Person

Fachtechnisch verantwortliche Person ist eine gemäss behördlicher Bewilligung für die Herstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen verantwortliche Person, die über die erforderliche wissenschaftliche und technische Grundausbildung und Erfahrung verfügt.

Fertigprodukt

Fertigprodukt ist ein verwendungsfertiges Arzneimittel, das alle Produktionsstufen, einschliesslich der Verpackung in den endgültigen Behälter durchlaufen hat.

Fertigung

Fertigung ist der galenische Teil der Herstellung eines Arzneimittels.

Hersteller

Hersteller ist der Betrieb, der die Herstellungstätigkeiten ausübt.

Herstellung

Herstellung umfasst im Geltungsbereich der vorliegenden Regeln alle Arbeitsgänge wie Beschaffung von Material und Produkten, Produktion, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und Auslieferung von Arzneimitteln und die dazugehörigen Kontrollen. Die vorliegenden Regeln unterscheiden zwischen der Ad-hoc-Herstellung und der defekturemässigen Herstellung.

Herstellung, Ad-hoc-

Herstellung von Arzneimitteln zur unmittelbaren Abgabe.

Herstellung, defekturemässige

Herstellung von Arzneimitteln zur Lagerhaltung und späteren Abgabe.

Kreuzkontamination

Kreuzkontamination ist die Verunreinigung eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt.

Produktion

Produktion ist ein Teil der Herstellung eines Arzneimittels. Sie umfasst alle Prozesse und Verfahrensabläufe der Herstellung im engeren Sinn, vom Materialeingang über die galenische Fertigung und die Verpackung bis zum Fertigprodukt.

Qualifizierung

Qualifizierung ist der auf einer Risikobetrachtung basierende, systematische und dokumentierte Nachweis, dass Anlagen, Räume oder Ausrüstungsgegenstände für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind.

Quarantäne

Quarantäne ist der Status von Ausgangsstoffen oder Verpackungsmaterial, von Material und Stoffen, von Zwischen-, Bulk- oder Fertigprodukten, die getrennt gelagert oder durch andere geeignete Massnahmen von der Verwendung, Auslieferung oder Abgabe ausgeschlossen werden, solange die Entscheidung über ihre Freigabe oder Zurückweisung aussteht.

Risikopotential

Siehe Begriff «Arzneimittel mit erhöhtem Risikopotential».

Validierung

Validierung ist der auf einer Risikobetrachtung basierende systematische und dokumentierte Nachweis, dass ein definiertes Verfahren bei Einsatz der festgelegten Materialien und Ausrüstung tatsächlich reproduzierbar zu einem Produkt führt, das die erwartete und erforderliche Qualität aufweist.

Verfallsdatum

Verfallsdatum ist das vom Hersteller in unverschlüsselter Form angegebene Datum, nach dem ein Arzneimittel nicht mehr eingenommen/angewendet werden darf.

Verpackung

Verpackung umfasst alle Arbeitsgänge, einschliesslich Abfüllen und Kennzeichnen, die eine Bulkware durchlaufen muss, um zu einem Fertigprodukt zu werden.

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

Verpackungsmaterial

Verpackungsmaterial ist jedes für die Verpackung eines Ausgangsstoffs, eines Zwischen- oder Fertigprodukts verwendete Material, ausgenommen die für den Transport oder Versand verwendete äussere Umhüllung. Je nachdem, ob das Verpackungsmaterial direkten Kontakt mit dem Arzneimittel hat oder nicht, wird es als primär oder sekundär bezeichnet.

Verwendbarkeitsfrist

Verwendbarkeitsfrist ist die Zeitspanne, innerhalb derer ein Ausgangsstoff, Zwischenprodukt oder Reagenz unter Einhaltung der vorgeschriebenen Lagerung verwendet werden darf. Nach Ablauf der Verwendbarkeitsfrist dürfen sie nur noch verwendet werden, wenn sie bei erneuter Prüfung den gestellten Anforderungen entsprechen.

Wirkstoff, pharmazeutischer

Stoff oder Stoffgemisch, der beziehungsweise das für die Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden soll und der oder das bei ihrer Verwendung in der Arzneimittelproduktion ein wirksamer Bestandteil des Arzneimittels wird.

Zubereitung (im Sinne dieser Regeln)

Vorbereitung (Rekonstitution) eines zugelassenen, verwendungsfertigen Arzneimittels gemäss konkreter Anweisungen in der Fachinformation zur Applikation (Verabreichung, Anwendung) an einer Patientin oder einem Patienten durch eine hierzu berechnete Person.

Zwischenprodukt

Zwischenprodukt ist ein teilweise bearbeitetes Material, das noch weitere Produktionsstufen durchlaufen muss.

20.1.1 Qualitätssicherungssystem

20.1.1.1 Grundsätze

Die Arzneimittel sind so herzustellen, dass sie sich für den vorgesehenen Gebrauch eignen und qualitativ in gleichbleibendem Mass den vorgeschriebenen Anforderungen entsprechen. Um das Ziel zuverlässig zu erreichen, muss der Betrieb über ein Qualitätssicherungssystem verfügen, mit dem die Regeln der Guten Herstellungspraxis umfassend umgesetzt werden. Die Gute Herstellungspraxis umfasst ihrerseits die Qualitätskontrolle. Das Qualitätssicherungssystem muss im vorgeschriebenen Mass dokumentiert sein und seine Funktionstüchtigkeit muss überwacht werden.

20.1.1.2 Qualitätssicherung

¹ Die Qualitätssicherung stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Massnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen. Sie ist einer regelmässigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung zu unterziehen.

² Die Qualitätssicherung gewährleistet, dass

- a. Arzneimittel entsprechend dem aktuellen Stand des Wissens hergestellt werden
- b. Produktions- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis angewandt werden
- c. Arzneimittel erst abgegeben werden, wenn sie nach festgelegten Verfahren produziert, geprüft, gelagert und freigegeben wurden
- d. Ausreichende Vorkehrungen bestehen, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel so gelagert, abgegeben und anschliessend gehandhabt werden, dass die Qualität während der Verwendbarkeitsfrist oder während der Verbrauchsfrist oder bis zum Verfallsdatum erhalten bleibt.

20.1.1.3 Gute Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel

¹ Die Gute Herstellungspraxis ist der Teil des Qualitätssicherungssystems, der gewährleistet, dass Produkte nach Qualitätsstandards in gleichbleibender Qualität hergestellt werden.

² Um Arzneimittel gleichbleibender Qualität hervorzubringen, müssen insbesondere folgende grundlegenden Anforderungen erfüllt sein:

- a. Das Personal muss der Funktion angemessen qualifiziert und geschult sein. Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten müssen klar geregelt sein.
- b. Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen geeignet sein.
- c. Sämtliche qualitätssichernde Prozesse sind auf ihre Eignung zu prüfen und in geeigneten Anweisungen und Verfahren zu beschreiben.
- d. Die Prozesse im Rahmen der Herstellung sind unter Einhaltung der Regeln der Guten Herstellungspraxis durchzuführen. Aus Protokollen muss hervorgehen, dass alle erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden. Die Herstellungsdocumentation muss eine vollständige Rückverfolgung der Geschichte eines hergestellten Arzneimittels erlauben.

- e. Die Qualität von hergestellten Produkten muss den Anforderungen entsprechen. Zur Qualitätsbewertung gehören insbesondere, falls zutreffend:
 - Eine Überprüfung und Beurteilung der Produktionsdokumentation
 - Eine Prüfung
 - Ein Vergleich der Prüfergebnisse mit den Spezifikationen
 - Eine Bewertung eventueller Abweichungen
- f. Chargen werden nur für die Verwendung freigegeben, wenn deren Übereinstimmung mit den spezifizierten Anforderungen bescheinigt wurde.
- g. Ausgangs- und Verpackungsmaterialien müssen derart gehandhabt und gelagert werden, dass ihre Qualität während der Verwendbarkeitsfrist erhalten bleibt.
- h. Verwendungsfertige Arzneimittel müssen derart gehandhabt und gelagert werden, dass ihre Qualität bis zum Verfallsdatum beziehungsweise bis zur Aufbrauchsfrist erhalten bleibt.
- i. Beanstandungen von Produkten werden überprüft, die Ursache von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Massnahmen bezüglich der fehlerhaften Herstellung ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiedereintreten der Fehler zu verhindern.

20.1.1.4 Qualitätskontrolle

Qualitätskontrolle ist der Teil der Guten Herstellungspraxis, der sich mit Probenahme, Spezifikation und Prüfung sowie Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren befasst. Sie gewährleistet, dass die jeweils notwendigen Prüfungen tatsächlich durchgeführt und Ausgangs- und Verpackungsmaterialien sowie Zwischen- und Fertigprodukte nur freigegeben werden, wenn ihre Qualität den Anforderungen genügt.

20.1.2 Personal

20.1.2.1 Grundsätze

Der Aufbau und die Erhaltung eines zufriedenstellenden Qualitätssicherungssystems und die einwandfreie Herstellung von Arzneimitteln hängen wesentlich vom Personal ab. Daher muss qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl vorhanden sein, um alle in der Verantwortung des Herstellers liegenden Aufgaben auszuführen. Die individuellen Verantwortungsbereiche müssen aufgezeichnet und von jedem Einzelnen klar verstanden sein. Alle Mitarbeitenden müssen mit den Grundsätzen des Qualitätssicherungssystems vertraut sein und zu Beginn ihrer Tätigkeit sowie fortlaufend geschult werden. Die Schulung muss auch die jeweils notwendige Hygieneunterweisung umfassen.

20.1.2.2 Allgemeine Anforderungen

¹ Die für die Herstellung fachtechnisch verantwortliche Person ist für die Einhaltung der vorliegenden Regeln und für die Qualität der hergestellten Arzneimittel verantwortlich. Die Stellvertretung der fachtechnisch verantwortlichen Person durch Fachleute ausreichender Qualifikation muss sichergestellt sein. Teilaufgaben können an fachlich entsprechend qualifizierte Personen delegiert werden.

² Der herstellende Betrieb muss über qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen, damit die Beschaffung, Lagerung, Produktion, Kontrolle und Freigabe von pharmazeutischen Präparaten vollumfänglich und einwandfrei gewährleistet ist.

³ Der Ausbildungsstand des Personals richtet sich nach den Aufgaben und den Anforderungen des jeweiligen Betriebs.

⁴ Die Aufgaben und Verantwortungsbereiche des Personals sind in einem Funktions- oder Stellenbeschrieb festzulegen. Die Verantwortlichkeiten, Kompetenzen und Stellvertretungsaufgaben sind klar umschrieben.

20.1.2.3 Schulung und Fortbildung

¹ Neueintretendes Personal muss beim Eintritt und danach fortlaufend in allen für die Ausübung seiner Aufgaben notwendigen Bereichen geschult werden.

² Die Fortbildung des Personals muss gewährleistet und dokumentiert sein und kann intern oder extern erfolgen.

20.1.2.4 Personalhygiene

¹ Vorschriften zur betrieblichen Hygiene, zur persönlichen Hygiene sowie zur angemessenen Arbeitskleidung für die jeweils auszuführenden Arbeiten müssen vorliegen.

² Das Personal ist in den Hygienevorschriften zu schulen.

³ Das Kontaminationsrisiko ist mit geeigneten Methoden weit möglichst zu minimieren. Ansteckende Krankheiten und Hautverletzungen an unbedeckten Körperstellen muss das Personal der verantwortlichen Fachperson melden. Diese entscheidet über die Einsatzfähigkeit der betroffenen Person im Bereich der Herstellung oder über die zu treffenden spezifischen Schutzmassnahmen zur Vermeidung einer Kontamination. Kann kein ausreichender Schutz gewährleistet werden, dürfen Personen mit einer ansteckenden Krankheit oder offenen Hautverletzungen nicht in der Herstellung beschäftigt sein.

⁴ Essen und Trinken sollen in den Herstellungsbereichen vermieden werden. Falls die räumlichen Gegebenheiten dies nicht erlauben, muss sichergestellt werden, dass weder für das Personal noch für die Produkte eine Kontaminationsgefahr besteht. Das Rauchen ist in den Herstellungsbereichen ganz zu unterlassen.

⁵ Vor Beginn jeder Herstellungstätigkeit müssen die Hände gewaschen werden. Zur Reinigung der Hände dürfen nur Flüssigseife und Einmalhandtücher oder andere Verfahren, die eine Kontamination der Hände beim oder nach dem Waschen vermeiden, verwendet werden. Vor der Ausführung von Herstellungsschritten eines Produkts, bei dem eine mikrobiologische Kontamination ein erhöhtes Risiko darstellt, sollten die Hände zusätzlich desinfiziert werden.

⁶ Durch geeignete Massnahmen ist zu gewährleisten, dass durch direkten Kontakt zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt keine Kontamination erfolgt.

20.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

20.1.3.1 Grundsätze

Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen sich für die vorgesehenen Arbeitsgänge eignen und gewährleisten, dass die Qualität des Produkts nicht beeinträchtigt wird.

20.1.3.2 Allgemeine Anforderungen

Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, ausgelegt, gestaltet, genutzt, instand gehalten und nachgerüstet sein, dass sie sich für die vorgesehenen Arbeiten eignen. Das Risiko von Fehlern und Verunreinigungen – wie zum Beispiel Kreuzkontaminationen, Staub- und Schmutzansammlungen – muss minimal und eine gründliche Reinigung möglich sein. Geeignete Massnahmen gegen das Eindringen von Insekten und anderen Tieren müssen ergriffen werden. Haustiere sind in den Herstellungsbereichen nicht erlaubt.

20.1.3.3 Herstellungsbereiche

¹ Herstellungsbereiche müssen von den dem Publikum zugänglichen Bereichen getrennt sein.

² Für die Herstellungsbereiche ist ein Reinigungsplan zu erstellen.

³ Herstellungsbereiche müssen gut beleuchtet sein.

⁴ Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial können im Herstellungsbereich gelagert werden. Dabei muss die Raumanordnung und/oder die Einrichtung sowohl eine Kontamination der Ausgangsstoffe beziehungsweise des Verpackungsmaterials als auch eine Kontamination der hergestellten Produkte ausschliessen.

⁵ Materialien und Produkte müssen so gelagert und bereitgestellt werden, dass das Risiko von Verwechslungen verschiedener Produkte oder ihrer Bestandteile minimiert wird, Kreuzkontaminationen vermieden werden und die Gefahr, irgendeinen Herstellungsschritt auszulassen oder falsch anzuwenden, verringert ist.

20.1.3.4 Lagerbereiche

¹ Die Lagerbereiche müssen ausreichend gross sein, so dass die verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten ordnungsgemäss gelagert werden können. Unter verschiedenen Kategorien versteht man beispielsweise Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial, Zwischen- und Fertigprodukte, sich in Quarantäne befindliche, freigegebene, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Materialien oder Produkte.

² Die Lagerbereiche müssen so ausgelegt oder nachgerüstet und kontrolliert werden, dass die Anforderungen an die Lagerung eingehalten werden können. Die Kontrollen müssen dokumentiert werden.

³ Sich in Quarantäne befindliche, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Materialien oder Produkte sollen getrennt aufbewahrt und müssen deutlich als solche gekennzeichnet werden.

⁴ Bei der Probenahme von Ausgangsstoffen müssen Vorkehrungen getroffen werden, um Verunreinigungen oder Kreuzkontaminationen zu verhüten.

20.1.3.5 Qualitätskontrollbereiche

Qualitätskontrollen können in den gleichen Räumen wie die Produktion durchgeführt werden, wenn einerseits die Qualitätskontrollen selbst, andererseits die Qualität der hergestellten Produkte dadurch nicht beeinträchtigt werden.

20.1.3.6 Nebenbereiche

Die Toiletten dürfen nicht in direkter Verbindung mit dem Produktionsbereich stehen.

20.1.3.7 Ausrüstung

¹ Die zur fachgerechten Herstellung notwendige Ausrüstung muss vorhanden sein und Gewähr für eine einwandfreie Arzneimittelqualität bieten. Die Ausrüstung muss gut unterhalten und gereinigt werden.

² Die Herstellungsausrüstung soll so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt. Sie ist sauber, trocken und vor Staub geschützt aufzubewahren.

³ Die zum Waschen und Reinigen verwendete Ausrüstung darf selbst keine Quelle der Verunreinigung darstellen.

⁴ Die Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung muss die erforderliche Genauigkeit aufweisen, kalibriert sein und in angemessenen Abständen auf korrekte Funktion geprüft und recalibriert werden. Aufzeichnungen hierüber sind aufzubewahren.

⁵ Schadhafte Ausrüstung soll aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt oder muss zumindest deutlich als schadhaft oder nicht funktionstüchtig gekennzeichnet werden.

20.1.4 Dokumentation

20.1.4.1 Grundsätze

Eine gute und fehlerfreie Dokumentation in schriftlicher oder elektronischer Form ist ein wesentlicher Teil der Qualitätssicherung, wobei im Fall einer elektronischen Dokumentation der Schutz vor unbefugten Änderungen und die Lesbarkeit der Daten während der erforderlichen Aufbewahrungsdauer für Dokumente sichergestellt sein muss. Eine verständliche und lesbar verfasste Dokumentation verhindert Irrtümer aus mündlicher Kommunikation und erlaubt die lückenlose Rückverfolgung der Geschichte eines hergestellten Arzneimittels.

20.1.4.2 Allgemeine Anforderungen

¹ Qualitätsrelevante Sachverhalte müssen dokumentiert werden.

² Abweichungen von den Anforderungen dieses Texts müssen begründet und dokumentiert werden.

³ Unter dem Begriff Dokumentation werden insbesondere zusammengefasst:

a. Spezifikationen

Anforderungen, denen alle bei der Herstellung eingesetzten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien sowie alle bei der Herstellung resultierenden Zwischen- und Fertigprodukte entsprechen müssen. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.

b. Herstellungsvorschriften

Fertigungs-, Verpackungs-, Prüf- und Freigabevorschriften, welche die einzusetzenden Ausgangsstoffe und Materialien, die bei der Herstellung anzuwendenden Fertigungs- und Verpackungsvorgänge sowie die durchzuführenden Prüfungen und die Freigabe beschreiben.

c. Protokolle

Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle, die qualitätsrelevante Sachverhalte des Werdegangs eines Arzneimittels bei der Herstellung nachvollziehbar festhalten.

d. Verfahrensbeschreibungen und weitere Dokumentationen

Bestimmungen für die Durchführung von standardisierten Arbeitsvorgängen (wie zum Beispiel die Beschreibung von Wareneingang, Probenahme, Prüfung, Freigabe, Zurückweisung, Kalibrierung, Reinigung, Desinfektion, Wartung, Durchführung von Hygienemaßnahmen, Personalschulung, Gerätebedienung) sowie weitere Belange, die den Werdegang und die Qualität eines Arzneimittels dokumentieren (wie zum Beispiel Dokumentationsunterlagen des Wareneingangs oder Rückstellmuster von hergestellten Produkten).

⁴ Schriftliche Dokumentationsunterlagen müssen klar abgefasst, fehlerfrei und auf dem neusten Stand gehalten werden. Sie müssen von der fachtechnisch verantwortlichen Person genehmigt, unterzeichnet und datiert werden. Kopien müssen in einer Weise angefertigt werden, die jede Möglichkeit eines Übertragungsfehlers ausschließt.

⁵ Die Gesamtheit dieser Unterlagen muss die lückenlose Rückverfolgbarkeit des Herstellungsprozesses eines Arzneimittels gewährleisten.

⁶ Jede Korrektur einer Eintragung in Dokumentationsunterlagen muss visiert und datiert sein. Trotz Korrektur muss die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Der Grund für inhaltliche Korrekturen muss protokolliert werden.

⁷ Protokolle (Absatz 3, Buchstabe c) müssen mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum des entsprechenden Fertigprodukts hinaus aufbewahrt werden. Dokumente nach Absatz 3, Buchstabe a, b und d müssen nach der Ausserkraftsetzung mindestens während fünf Jahren aufbewahrt werden.

⁸ Die Aufbewahrung von ärztlichen Rezepten und anderen Therapieanweisungen im Rahmen der Ad-hoc-Herstellung richtet sich nach den einschlägigen, gesetzlichen Bestimmungen.

20.1.4.3 Spezifikationen

¹ Für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien und Zwischen- oder Fertigprodukte müssen von der fachtechnisch verantwortlichen Person genehmigte Spezifikationen (zum Beispiel Hinweis auf die Pharmakopöe) vorliegen.

² Spezifikationen von Ausgangsstoffen und, falls zutreffend, von Verpackungsmaterialien müssen beinhalten:

- Name des Ausgangsstoffs beziehungsweise Verpackungsmaterials
- Beschreibung des Ausgangsstoffs beziehungsweise Verpackungsmaterials
- Vorschriften für Probenahme und Prüfung
- Qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung und Vorsichtsmassnahmen
- Maximale Verwendbarkeitsfrist

³ Spezifikationen für Zwischen- oder Fertigprodukte müssen beinhalten:

- Name des Zwischen- beziehungsweise Fertigprodukts
- Beschreibung der Darreichungsform und Stärke
- Zusammensetzung
- Einzelheiten der Verpackung
- Vorschriften für Probenahme und Prüfung
- Qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung und Vorsichtsmassnahmen
- Verfallsdatum

⁴ Für ad hoc hergestellte Arzneimittel muss keine Spezifikation erstellt werden.

20.1.4.4 Fertigungsvorschriften

¹ Fertigungsvorschriften müssen beinhalten:

- Produktname
- Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- Chargengrösse
- Art und Menge aller eingesetzten Ausgangsstoffe
- Erwartete Ausbeute an Zwischen- oder Fertigprodukt
- Anweisungen zur allfälligen Vorbereitung (z.B. spezielle Reinigung, Sterilisation)

- Detaillierte Anweisungen für die Fertigungsschritte
- Anweisungen für Inprozesskontrollen mit den zulässigen Grenzen
- Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung (auch für Zwischenprodukte) und Vorsichtsmassnahmen

² Fertigungsvorschriften müssen im Bedarfsfall in dokumentierter Art und Weise begründet werden können.

³ Bei der Ad-hoc-Herstellung gilt das ärztliche Rezept, eine andere Therapieanweisung oder ein Literaturbeleg, der die Basis für eine Therapieempfehlung der Abgabestelle bildet, als Fertigungsvorschrift.

20.1.4.5 Verpackungsvorschriften

¹ Verpackungsvorschriften müssen beinhalten:

- Produktname
- Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- Packungsgrösse
- Vollständiger Text für die Beschriftung
- Aufzählung aller erforderlichen Verpackungsmaterialien unter Angabe von Art, Grösse und Menge
- Detaillierte Verpackungsanweisungen
- Anweisungen für Inprozesskontrollen mit den zulässigen Grenzen
- Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung (auch für Zwischenprodukte) und Vorsichtsmassnahmen

² Bei der Ad-hoc-Herstellung gilt das ärztliche Rezept, eine andere Therapieanweisung oder ein Literaturbeleg, der die Basis für eine Therapieempfehlung der Abgabestelle bildet, als Verpackungsvorschrift.

20.1.4.6 Fertigungsprotokolle

¹ Für jedes hergestellte Arzneimittel muss ein Fertigungsprotokoll verfasst werden, das auf einer gültigen Fertigungsvorschrift beruht.

² Das Fertigungsprotokoll muss beinhalten:

- qualitative und quantitative Angaben aller verwendeten Ausgangsstoffe und Materialien mit spezifischer Kennzeichnung (z.B. Chargenbezeichnung, Analysen- beziehungsweise Zertifikatnummer)
- die Bezeichnung des Produkts (Name, Arzneiform, falls erforderlich Stärke, Code usw.) und das Herstellungsdatum
- Angaben über sämtliche Arbeitsgänge und Beobachtungen (z.B. Wägungen, Ausbeuten von Zwischenstufen, Ablesedaten sowie Musterentnahmen und Ergebnisse von Qualitätskontrollen)
- Aufzeichnungen über chargenbezogene Inprozesskontrollen und deren Ergebnisse
- Die Visa der für die einzelnen Arbeitsgänge und Kontrollen verantwortlichen Arbeitskräfte
- Allfällige Abweichungen von der gültigen Herstellungsvorschrift
- Ausbeute des Fertigprodukts

20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

³ Das Fertigungsprotokoll ist von der für die Herstellung verantwortlichen Person abschliessend zu überprüfen, zu datieren und zu visieren.

⁴ Bei der Ad-hoc-Herstellung gilt die Dokumentation der Ausgangsstoffe (inklusive Chargenbezeichnung) mit ergänzenden Angaben, die ein Reproduzieren der Herstellung ermöglichen, als Fertigungsprotokoll. Die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen zum Eintrag von ärztlichen Rezepten und anderen Therapieanweisungen ins Rezeptbuch sind zu beachten.

20.1.4.7 Verpackungsprotokolle

¹ Für jede Charge eines defekturemässig hergestellten Arzneimittels muss ein Verpackungsprotokoll angefertigt werden, das auf einer gültigen Verpackungsvorschrift beruht. Das Verpackungsprotokoll kann im Fertigungsprotokoll integriert sein. Ein Exemplar der verwendeten Etikette wird auf das Protokoll geklebt.

² Bei der Ad-hoc-Herstellung gilt die Dokumentation, die ein Reproduzieren der Herstellung ermöglicht, als Verpackungsprotokoll. Die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen zum Eintrag von ärztlichen Rezepten und anderen Therapieanweisungen ins Rezeptbuch sind zu beachten.

20.1.4.8 Prüfprotokolle

¹ Prüfprotokolle müssen folgende Angaben enthalten:

- a. Produktname
- b. Beschreibung der Darreichungsform und Stärke
- c. Chargenbezeichnung
- d. Hersteller oder Lieferant
- e. Prüfvorschrift
- f. Prüfergebnisse
- g. Datum der Prüfung
- h. Visum der Person, die die Prüfung durchgeführt hat
- i. Entscheid für Freigabe oder Zurückweisung mit dem Visum der verantwortlichen Fachperson

² Bei der Ad-hoc-Herstellung entfällt das Prüfprotokoll.

20.1.4.9 Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen

¹ Schriftliche Verfahrensbeschreibungen und/oder andere Dokumente müssen insbesondere vorliegen für:

- a. Annahme, Probenahme und Freigabe von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien (Wareneingang)
- b. Freigabe beziehungsweise Zurückweisung von Zwischen- und Fertigprodukten
- c. Rückruf von Fertigprodukten
- d. Kalibrierung von Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfausrüstung (z.B. Autoklaven, Heissluftsterilisatoren, Thermometer, Waagen, Schmelzpunktsapparaturen)
- e. Reinigung, Desinfektion und Wartung von Fertigungs-, Verpackungs-, Lagerungs- und Prüfausrüstung (z.B. Wasserentsalzungsanlage, Destillationsapparatur, Kühlschrank)
- f. Personalschulung (z.B. in Bezug auf die Durchführung von Hygienemassnahmen)

- g. Bedienung von Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfausrüstung, wo erforderlich
- h. Verfahren über das Vorgehen bei Beanstandung
- i. Weitere Tätigkeiten, sofern die Sicherstellung der erforderlichen Qualität dies verlangt

² Die qualitätsrelevanten Sachverhalte der Durchführung der oben genannten Verfahren sind zu protokollieren. Hierzu gehört beispielsweise die Dokumentation des Wareneingangs. Diese muss, wo anwendbar, insbesondere beinhalten:

- a. Name der eingegangenen Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien (identisch mit den Bezeichnungen auf dem Lieferschein und den Behältnissen)
- b. Gelieferte Menge
- c. Vom Lieferanten angebrachte Chargenbezeichnung
- d. Name des Lieferanten
- e. Datum des Wareneingangs

11.0/20.01.05

20.1.5 Produktion

20.1.5.1 Grundsätze

Die Produktionsvorgänge müssen die erforderliche Qualität sicherstellen.

20.1.5.2 Allgemeine Anforderungen

¹ Die Produktion muss durch geschultes Personal, das unter der fachlichen Aufsicht der fachtechnisch verantwortlichen Person steht, erfolgen.

² Für die Produktion dürfen nur Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Verpackungsmaterialien eingesetzt werden, die für die Verwendung freigegeben sind.

³ Alle Utensilien und Endbehältnisse müssen sauber sein und vor Staub geschützt gelagert werden.

⁴ Die Produktion muss auf Grund einer schriftlichen Vorschrift erfolgen, in der mit Ausnahme der Ad-hoc-Herstellung alle relevanten Prozesse detailliert dargestellt sind.

⁵ Um Verwechslungen zu vermeiden, müssen die erforderlichen technischen und organisatorischen Massnahmen getroffen werden.

⁶ Die durchgeführten Arbeitsschritte müssen protokolliert werden.

⁷ Die Ausrüstung muss für sämtliche Produktionsvorgänge geeignet sein.

⁸ Auf jeder Produktionsstufe müssen Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden.

⁹ Während der gesamten Produktionszeit müssen alle Produkte eindeutig gekennzeichnet werden. Etiketten oder Hinweise an Behältnissen und Ausrüstung müssen klar und eindeutig sein.

20.1.5.3 Verhüten von Kreuzkontamination

Um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, müssen die erforderlichen technischen und organisatorischen Massnahmen getroffen werden.

20.1.5.4 Eignungsprüfung

¹ Qualitätsrelevante Anlagen, Räume, Ausrüstungsgegenstände und Verfahren sind grundsätzlich auf ihre Eignung zu prüfen. Um die Qualität sicherzustellen, müssen die erforderlichen Massnahmen getroffen werden.

² Anlagen, Räume und Ausrüstungsgegenstände, die zur defekturen Herstellung von Arzneimitteln mit einem erhöhten Risikopotential verwendet werden, sind zu qualifizieren. Verfahren, die zur defekturen Herstellung von Arzneimitteln mit einem erhöhten Risikopotential verwendet werden, sind zu validieren. Die entsprechenden Qualifizierungen und Validierungen dienen der Sicherstellung der Qualität und der sicheren Verwendung des hergestellten Arzneimittels. Sie erfolgen auf Basis einer Risikobetrachtung, bei der die Indikation des Arzneimittels, dessen Verwendungsart und Verwendungsdauer sowie die verwendeten Wirkstoffe berücksichtigt werden.

³ Der Einfluss von Änderungen qualifizierter Anlagen, Räume und Ausrüstungsgegenstände und der Einfluss von Änderungen validierter Verfahren auf die Qualität sind im Hinblick auf die Notwendigkeit und den Umfang einer Requalifizierung beziehungsweise Revalidierung zu überprüfen.

⁴ Die Gültigkeit durchgeführter Validierungen ist in angemessenen Abständen nach einem festgelegten Vorgehen zu überprüfen. Ist die Gültigkeit einer Validierung beispielsweise durch eine Vielzahl einzelner als nicht relevant betrachteter kleinerer Änderungen nicht mehr gegeben, so ist das Verfahren zu revalidieren.

20.1.5.5 Ausgangsstoffe

¹ Die für die Herstellung der Arzneimittel benötigten Ausgangsstoffe müssen den Spezifikationen entsprechen und müssen freigegeben werden.

² Ausgangsstoffe sollen in den Originalgebinden gelagert werden. Falls sie in Standgefässe umgefüllt werden, müssen diese sauber sein und mit sämtlichen chargenspezifischen Angaben versehen werden. Hierbei muss die Qualität während der Verwendbarkeitsfrist ebenfalls gewährleistet sein. Das Mischen verschiedener Chargen ist nicht zulässig.

³ Ausgangsstoffe, welche die Anforderungen nicht erfüllen, sind unmissverständlich zu kennzeichnen und dem Hersteller unverzüglich zu melden. Sie sind zu vernichten, aufzuarbeiten oder dem Hersteller beziehungsweise Lieferanten zurückzusenden.

20.1.5.6 Arbeitsgänge

¹ Vor jedem Arbeitsgang muss sichergestellt und dokumentiert werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von nicht benötigten Ausgangsstoffen und Produkten sind.

² Zwischenprodukte müssen unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt und eindeutig beschriftet werden.

20.1.5.7 Verpackungsmaterial

Ausschliesslich Verpackungsmaterial, das für den besonderen Zweck geeignet ist, darf verwendet werden. Insbesondere darf keine Gefahr bestehen, dass die Arzneimittel durch die Behältnisse oder Verschluss-Systeme nachteilig beeinflusst werden. Das verwendete Verpackungsmaterial muss, falls nötig, eine antimikrobielle Behandlung erlauben und einen genügenden Schutz gegen äussere Einflüsse und eine mögliche Kontamination bieten.

20.1.5.8 Verpackungsvorgänge

Das Etikettieren muss unmittelbar auf das Abfüllen und Verschliessen folgen, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschliessen. Auf ein Wiederauffüllen von Kundengefässen ist zu verzichten.

20.1.5.9 Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien und Produkte

¹ Zurückgewiesene Materialien und Produkte müssen klar als solche gekennzeichnet und gesondert gelagert werden.

² Die Umarbeitung von nicht spezifikationskonformen Produkten soll die Ausnahme sein und muss von der fachtechnisch verantwortlichen Person bewilligt werden. Sie hat nach schriftlich festgelegten Verfahrensbeschreibungen zu erfolgen und muss protokolliert werden.

³ Jegliche Umarbeitung oder Wiederverwertung muss unter Abschätzung der dabei bestehenden Risiken, einschliesslich einer möglichen Auswirkung auf die Qualität und die Haltbarkeit, erfolgen.

⁴ Die für die Produktion verantwortliche Person muss beurteilen, ob ein umgearbeitetes oder wiederverwertetes Produkt zusätzlichen Prüfungen zu unterwerfen ist.

20.1.6 Qualitätskontrolle

20.1.6.1 Grundsätze

¹ Die Qualitätskontrolle stellt sicher, dass die Anforderungen an die Qualität erfüllt werden.

² Sie stellt insbesondere sicher, dass die notwendigen Prüfungen durchgeführt und nur Produkte freigegeben werden, welche die Qualitätsanforderungen erfüllen.

20.1.6.2 Allgemeine Anforderungen

¹ Die Ausrüstung muss für die erforderlichen Prüfungen geeignet sein.

² Die Vorgänge müssen gemäss festgelegtem Verfahren durchgeführt und protokolliert werden.

³ Prüfprotokolle sind mindestens ein Jahr über die für Ausgangsstoffe festgelegten Verwendbarkeitsfristen beziehungsweise ein Jahr über das Verfallsdatum des Fertigprodukts hinaus aufzubewahren.

⁴ Die Verantwortung für die Qualität der Ausgangsstoffe, Zwischen- und Fertigprodukte sowie die Freigabe liegt bei der fachtechnisch verantwortlichen Person. Bei defekturem Herstellungsprozess ist eine Endkontrolle grundsätzlich erforderlich. In begründeten Fällen kann die fachtechnisch verantwortliche Person nach vorgenommener Risikobewertung von einer analytischen Endkontrolle absehen, vorausgesetzt die Qualität der Fertigprodukte ist durch die Kontrolle der eingesetzten Ausgangsstoffe und die Eignung der angewendeten Herstellungsverfahren gewährleistet.

20.1.6.3 Probenahme

¹ Zu Prüfzwecken entnommene Proben müssen für die Material- oder Produktcharge, der sie entnommen wurden, repräsentativ sein.

² Für die Prüfung eines Ausgangsstoffs auf Identität muss aus jedem Behältnis eine Probe entnommen werden.

³ Von Produkten, die gemäss Absatz 20.1.6.2, Alinea 4, einer analytischen Endkontrolle unterworfen werden müssen, ist ein Rückstellmuster bis zum Erreichen des Verfallsdatums aufzubewahren.

20.1.6.4 Prüfung

¹ Die Qualitätsanforderungen und -prüfungen richten sich nach der in der Schweiz rechtsgültigen Pharmakopöe und, sofern diese keine solchen Vorschriften enthält, nach anderen behördlich (Institut, Kantonsapotheker) anerkannten Arzneibüchern, Formularien oder Standards. Wenn keine behördlich anerkannten Standards existieren, sind eigene, wissenschaftlich fundierte (mit eigenen Untersuchungen oder mit Fachliteratur belegte) Standards zu definieren.

² Die Ausgangsstoffe müssen vom Hersteller oder Lieferanten mit einem chargenspezifischen Analysenzertifikat bezogen werden. In einer *administrativen Eingangskontrolle* ist die Chargenbezeichnung auf Lieferschein, Analysenzertifikat und Etikette zu kontrollieren und zu verifizieren, ob die Spezifikationen dem er-

forderlichen Qualitätsstandard entsprechen (wo zutreffend Pharmakopöe) und die Charge auf Grund spezifikationskonformer Resultate freigegeben wurde. Die administrative Eingangskontrolle ist zu dokumentieren.

³ Garantiert der Hersteller oder Lieferant mit Zertifikat chargenweise die erforderliche Qualität der Ausgangsstoffe, so müssen sie lediglich auf ihre Identität geprüft werden.

Der Nachweis der Identität erfolgt in der Regel mit den Identitätsprüfungen der Pharmakopöe oder mit anderen geeigneten Methoden. Wird der Nachweis davon abweichend erbracht, so hat dies die fachtechnisch verantwortliche Person anhand einer dokumentierten Risikobewertung zu begründen.

Auf die Identitätsprüfung der Ausgangsstoffe kann nur dann vollständig verzichtet werden, wenn der Lieferant der Ausgangsstoffe die Identität gebündelt garantieren kann und die hierzu erforderlichen Qualitätssicherungsmassnahmen von Swissmedic genehmigt worden sind.

⁴ Die Identität des Inhalts jedes Behältnisses ist sicherzustellen.

⁵ Auf Vorrat hergestellte Laborreagenzien müssen mit dem Datum ihrer Zubereitung und der Angabe der Verwendbarkeitsfrist gekennzeichnet sein.

20.1.6.5 Freigabe

Die fachtechnisch verantwortliche Person trägt die Verantwortung für die Qualität der hergestellten Arzneimittel und deren Freigabe. Diese Freigabe ist zu dokumentieren. Hierzu sind insbesondere die Herstellungs- und Kontrollunterlagen zu überprüfen. Durch die Freigabe wird bestätigt, dass die Arzneimittel den gültigen Spezifikationen entsprechen und nach gültigem Verfahren sowie gemäss den Regeln der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden.

20.1.7 Herstellung im Lohnauftrag

20.1.7.1 Grundsätze

Die Herstellung oder Prüfung im Lohnauftrag von Ausgangsstoffen, Zwischen- oder Fertigprodukten muss genau definiert, schriftlich vereinbart und kontrolliert werden, um Missverständnisse zu vermeiden und eine genügende Qualität zu gewährleisten.

20.1.7.2 Allgemeine Anforderungen

¹ Auftraggeber und Auftragnehmer müssen einen schriftlichen Vertrag abschliessen, der den Lohnauftrag genau umschreibt und die Aufgaben und Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festlegt.

² Im Einzelfall kann eine Weitergabe einer Ad-hoc-Herstellungs- oder Prüftätigkeit ohne eine schriftliche Vereinbarung (das heisst ohne Lohnvertrag) erfolgen; dies ist zu dokumentieren.

20.1.7.3 Auftraggeber

¹ Der Auftraggeber ist verantwortlich für die Überprüfung, ob der Auftragnehmer eine behördliche Herstellungsbewilligung besitzt. Der Auftraggeber muss sich zudem vergewissern, dass der Auftragnehmer kompetent ist, die erforderlichen Arbeiten erfolgreich auszuführen. Des Weiteren muss er ihm die für die Ausführung des Auftrags benötigten Informationen liefern.

² Der Auftraggeber muss sicherstellen, dass alle vom Auftragnehmer an ihn gelieferten verarbeiteten Produkte den Spezifikationen entsprechen und durch eine fachtechnisch verantwortliche Person freigegeben wurden. Der Auftraggeber ist verantwortlich für die Freigabe.

20.1.7.4 Auftragnehmer

Der Auftragnehmer muss über geeignete Räumlichkeiten, Ausrüstung, Sachkenntnis und Personal verfügen, um den Auftrag entsprechend den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen und den Erfordernissen des Produkts ausführen zu können.

20.1.7.5 Vertrag

¹ Der Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss die jeweiligen Verantwortlichkeiten hinsichtlich Herstellung, Qualitätskontrolle der Ausgangsstoffe, der Zwischenprodukte und des Fertigprodukts sowie der Verpackungsmaterialien und Freigabe festlegen.

² Im Vertrag ist festgehalten, wer für die Aufbewahrung von Protokollen und Rückstellmustern verantwortlich ist.

20.1.8 Beanstandung

20.1.9 Selbstinspektion

20.1.8.1 Grundsätze

Beanstandungen von Fertigprodukten müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren sorgfältig überprüft werden. Damit Fertigprodukte mit schwerwiegenden Mängeln schnell und wirkungsvoll zurückgerufen werden können, ist ein allgemeines Ablaufschema zu entwickeln.

20.1.9.1 Grundsätze

Das Qualitätssicherungssystem, beinhaltend personalbezogene Belange, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Vertrieb, Vorkehrungen zur Behandlung von Beanstandungen sowie Herstellung im Lohnauftrag, muss in regelmässigen Abständen überprüft werden, um dessen Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis festzustellen. Diese Überprüfung ist zu dokumentieren.

20.1.8.2 Qualitätsbeanstandungen

¹ Qualitätsbeanstandungen müssen überprüft werden. Um sicherzustellen, dass die Ursachen aufgetretener Mängel behoben werden, sind geeignete Massnahmen zu treffen. Herkunft und Inhalt der Beanstandungen, die getroffenen Massnahmen und durchgeführten Prüfungen müssen schriftlich festgehalten werden. In dem entsprechenden Herstellungsprotokoll muss auf diese Dokumentation verwiesen werden.

² Bei berechtigten Qualitätsbeanstandungen muss die Abgabe sofort eingestellt werden.

20.1.8.3 Rückrufe

¹ Werden potentiell gesundheitsgefährdende Mängel festgestellt, muss ein Chargenrückruf eingeleitet und die zuständige Behörde unverzüglich informiert werden.

² Das generelle Vorgehen für einen Rückruf muss schriftlich festgelegt werden.

³ Zurückgerufene Produkte müssen als solche gekennzeichnet sowie getrennt gelagert werden. Bis eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen ist, muss sichergestellt werden, dass sie nicht irrtümlich abgegeben werden.

⁴ Der Ablauf der Rückrufaktion muss aufgezeichnet werden. Ein Abschlussbericht muss erstellt werden, der eine Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Produktmengen enthält. Der Bericht ist fünf Jahre aufzubewahren.

11.0/20.02.00

11.0/20.02.B

20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Zytostatika in kleinen Mengen (Zytostatika-Anhang)

20.2.B Begriffsbestimmungen

Geschlossenes System (im Sinne dieser Regeln)

Als geschlossenes System im Sinne dieser Regeln gilt ein Verfahren, bei dem ein steriles Arzneimittel hergestellt wird, indem sterile Inhaltsstoffe oder Lösungen, direkt oder unter Verwendung steriler Transfereinrichtungen, in ein vorsterilisiertes Behältnis überführt werden.

11.0/20.02.A

20.2.A Einführung

Herstellung

Siehe 20.1.B Begriffsbestimmungen.

20.2.A.1 Zweck

Zubereitung

Siehe 20.1.B Begriffsbestimmungen.

¹ Der Zytostatika-Anhang ergänzt die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen für die Herstellung von Arzneimitteln mit besonderen toxischen Eigenschaften. Da dies insbesondere Zytostatika betrifft, wird in der Folge nur noch von Zytostatika gesprochen.

² Er beschreibt die Herstellung von Zytostatika in kleinen Mengen, die in Sicherheitswerkbänken und Isolatoren (überwiegend im geschlossenen System) stattfindet.

Weitere Begriffsbestimmungen befinden sich im Hauptteil der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen.

20.2.A.2 Geltungsbereich

¹ Der Anhang ist zusammen mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen und im Rahmen von deren Geltungsbereich für die Verfahrensweise zur aseptischen Herstellung (inklusive Prüfung) applikationsfertiger Arzneimittel mit toxischem Potential massgebend. Er gilt nicht für die Zubereitung von Zytostatika im Sinne dieser Regeln.

² Empfehlungen für den Personenschutz sind in der SUVA-Publikation «Sicherer Umgang mit Zytostatika» zu finden.

20.2.A.3 Bezug zu Kapitel 20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Grundsätzlich gelten die Anforderungen von Kapitel 20.1, sofern die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen nicht durch Anforderungen in diesem Anhang ergänzt oder ersetzt werden.

11.0/20.02.01

11.0/20.02.02

20.2.1 Qualitätssicherungssystem

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die Herstellung der in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.2 Personal

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.2.1 Grundsätze

Siehe 20.1.2.1 Grundsätze.

20.2.2.2 Allgemeine Anforderungen

Während der Herstellung darf nur die unbedingt notwendige Anzahl an Mitarbeitenden im Herstellungsraum anwesend sein.

20.2.2.3 Schulung und Fortbildung

¹ Das im Rahmen der aseptischen Herstellung von Zytostatika beschäftigte Personal (Herstellungs-, Reinigungs- und Transportpersonal) muss eine geeignete Schulung durchlaufen, bestehend aus einer Eingangsschulung und wiederkehrenden Fortbildungsschulungen.

² Das mit der Herstellung beauftragte Personal muss eingehend in den Besonderheiten von Zytostatika und in den Grundsätzen der sterilen Herstellung geschult werden. Ergänzend zur Schulung muss es in aseptischen Arbeitstechniken unterwiesen werden. Die entsprechenden Unterweisungen sollen praktische Übungen beinhalten.

³ Der Erfolg der Schulungen und Unterweisungen von herstellendem Personal ist zu belegen. Der Beleg erfolgt bei neuen Mitarbeitern durch eine Erstqualifizierung, bei schon erstqualifizierten Mitarbeitern durch eine Requalifizierung. Jeder Mitarbeiter muss mindestens einmal jährlich requalifiziert werden beziehungsweise wenn Hinweise auf eine nicht konforme Ausübung aseptischer Arbeitstechniken bestehen.

⁴ Die Schulung des mit der Reinigung beauftragten Personals sollte die Besonderheiten von Zytostatika und die Grundsätze der sterilen Herstellung und die daraus resultierenden Anforderungen für das Reinigungspersonal hinsichtlich Verhalten und Umgang zum Inhalt haben.

⁵ Das mit dem Transport beauftragte Personal muss über die Besonderheiten von Zytostatika und die daraus resultierenden Vorsichtsmassnahmen bei der Handhabung unterwiesen werden.

20.2.2.4 Personalhygiene

¹ Bei Herstellung in Sicherheitswerkbänken ist der Herstellungsbereich nur mit geeigneter, vorne geschlossener Bereichskleidung mit langen Ärmeln und eng anliegenden Bündchen sowie geeigneten Schuhen zu betreten. Eine Kopfbedeckung muss Haar und gegebenenfalls Bart vollständig abdecken. Geeignete Handschuhe und gegebenenfalls ein Mundschutz sind zu tragen.

² Bei Herstellung in Isolatoren müssen Haar und gegebenenfalls Bart bedeckt sein. Schützende Bereichskleidung und geeignete Schuhe oder Überschuhe sind zu tragen.

³ Geeignete Massnahmen müssen ergriffen werden, um jegliche Kontamination aus nicht reinen Bereichen zu vermeiden.

⁴ Nach Reinigung der Hände wird eine hygienische Händedesinfektion vorgenommen. Schmuck und Uhren sind vor der Handreinigung abzulegen. Das regelmässige Wechseln der Bereichskleidung und der Handschuhe ist schriftlich in einer Arbeitsanweisung zu regeln.

⁵ Essen, Trinken und Rauchen im Herstellungsbereich von Zytostatika sind nicht gestattet.

20.2.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.3.1 Grundsätze

Die Herstellung von Zytostatika erfordert besondere infrastrukturelle Voraussetzungen.

20.2.3.2 Allgemeine Anforderungen

¹ Alle Bereiche sind nach schriftlich festgelegten Reinigungs- und Desinfektionsplänen regelmässig zu reinigen und zu desinfizieren. Die kritischen Bereiche sind vom Herstellungspersonal zu reinigen und zu desinfizieren.

² Die Pläne müssen eine Liste der verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel mit Angaben der erforderlichen Konzentration enthalten.

20.2.3.3 Herstellungsbereiche

20.2.3.3.1 Arbeitsumgebung

¹ Die Herstellung von Zytostatika muss in einem Reinraum mit einem Isolator oder mit einer geeigneten Zytostatika-/Sicherheitswerkbank erfolgen.

² Für Isolatoren existieren mehrere mögliche Konzepte. Der Isolator und der ihn umgebende Bereich müssen so konzipiert sein, dass die notwendige Luftqualität erreicht wird. Die Luftqualität des den Isolator umgebenden Raums muss kontrolliert sein und hängt von der Ausführung und Anwendung des Isolators ab.

³ Isolatoren und Zytostatika-/Sicherheitswerkbanken sind zu qualifizieren sowie sachgerecht zu betreiben und instand zu halten. Dies gilt sowohl für die ad-hoc- wie für die defekturemässige Herstellung. Die Qualifizierung hat gemäss 20.1.5.4 zu erfolgen. Mindestens einmal jährlich muss die Funktionsfähigkeit durch Sachkundige überprüft werden. Die entsprechenden Bescheinigungen sind bis 5 Jahre nach Ausserbetriebnahme aufzubewahren.

20.2.3.3.2 Reinraumqualität

¹ Reinnräume werden anhand der in Anhang 1 der GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU festgelegten Grenzwerte hinsichtlich Anzahl der Partikel in der Luft und hinsichtlich mikrobiologischer Kontamination klassiert.

² Alle kritischen Arbeitsschritte müssen in einem Bereich der Reinraumklasse A (Zytostatika-/Sicherheitswerkbank oder Isolator) durchgeführt werden. Hinsichtlich der Anforderungen an den Raum, der die Sicherheitswerkbank beziehungsweise den Isolator umgibt, ist das Risiko eines allfälligen Qualitätsmangels insbesondere hinsichtlich mikrobieller Kontamination massgebend. Die Ermittlung des betreffenden Risikos hat gemäss Kapitel 20.2.5.10 zu erfolgen.

³ Daraus ergeben sich die nachstehend aufgeführten Mindestanforderungen:

20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Zytostatika in kleinen Mengen (Zytostatika-Anhang)

Risiko einer mikrobiellen Kontamination	Klasse des Reinraums, der die Sicherheitswerkbank umgibt	Klasse des Reinraums, der den Isolator umgibt
Hoch	B	mindestens D
Mittel	C	mindestens D
Niedrig	D	mindestens D

⁴ Die Umgebungsbedingungen der aseptischen Herstellung müssen hinsichtlich Anzahl der Partikel in der Luft und hinsichtlich mikrobiologischer Kontamination nach einem festgelegten Prüfplan regelmässig überprüft werden.

⁵ Besondere Aufmerksamkeit ist dabei auf Luft, kritische Oberflächen und Personal (insbesondere Finger) zu legen. Die entsprechenden Luftuntersuchungen finden unter Verwendung von Sedimentationsplatten und/oder Luftsammlern, Oberflächen- und Personaluntersuchungen mittels Abklatschtests statt.

⁶ Die Prüfintervalle sind in Abhängigkeit des Herstellungsumfangs festzulegen.

⁷ Für die betreffenden Messungen sind angemessene Warn- und Aktionslimiten festzulegen.

⁸ Die beim Monitoring erhaltenen Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen sind zu dokumentieren und auszuwerten, um die Einhaltung der Grenzwerte sicherzustellen.

⁹ Die im Falle der Überschreitung der festgelegten Grenzwerte zu treffenden Korrekturmassnahmen sind in schriftlichen Arbeitsanweisungen zu beschreiben.

20.2.3.3 Mindestanforderungen an Reinräume

¹ Im Herstellungsbereich sollen alle exponierten Oberflächen glatt, undurchlässig und ohne Risse sein, um eine Ablösung oder eine Ansammlung von Partikeln und Mikroorganismen zu vermeiden und wiederholtes Reinigen und gegebenenfalls Desinfizieren zu ermöglichen.

² Um die Ansammlung von Staub zu vermindern und die Reinigung zu erleichtern, sollen keine unzugänglichen Nischen und möglichst wenig vorstehende Leisten, Regale, Schränke und Ausrüstungsgegenstände vorhanden sein. Türen sollen so konstruiert sein, dass für die Reinigung unzugängliche Stellen vermieden werden. Schiebetüren sind aus diesem Grund unerwünscht.

³ Eingezogene Decken sollen versiegelt sein, um Verunreinigungen aus dem darüber liegenden Raum zu verhindern.

⁴ Rohre und Leitungen sollen so verlegt sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen.

⁵ Ausgüsse und Abflüsse sind in Bereichen der Reinheitsklasse A beziehungsweise B für aseptische Produktion nicht zulässig. In Bereichen niedriger Reinheitsklassen soll zumindest eine Rückströmung verhindert werden. Bodenabflüsse sollen mit Rückstauklappen oder Verschlüssen versehen sein, um eine Rückströmung zu verhindern.

⁶ Es ist sicherzustellen, dass die Räumlichkeiten nicht von Unbefugten betreten werden. Türen sind während der Herstellung geschlossen zu halten.

⁷ Der Zugang in den Herstellungsbereich erfolgt über einen Raum mit Schleusenfunktion. Im Schleusenbereich ist die spezielle Bereichskleidung anzuziehen und eine hygienische Händedesinfektion vorzunehmen. Es ist sicherzustellen, dass die Türen der

Schleuse nicht gleichzeitig geöffnet werden können. Wenn möglich sollte Material getrennt vom Personal eingeschleust werden.

⁸ Die Luftführung hat dafür zu sorgen, dass für das Arzneimittel kein Kontaminationsrisiko besteht. Fenster sind stets geschlossen zu halten.

⁹ Da eine freie Belüftung des Bereichs nicht möglich ist, sind entsprechende raumtechnische Anlagen erforderlich. Die Belüftung dieser Räume ist abhängig von der Ausführung des Isolators beziehungsweise dem Volumenstrom der Sicherheitswerkbank, der Raumgrösse und der Anzahl der darin tätigen Personen. Die Zuluft ist vor der Zuführung durch geeignete Luftfilter zu reinigen.

¹⁰ Die Luftzufuhr und Druckunterschiede sind so zu wählen, dass einerseits die Verbreitung der Zytostatika und andererseits ein Einströmen unkontrollierter Luft aus anderen Bereichen verhindert werden. Die Lüftung, so wie die Druckverhältnisse (Über- oder Unterdruck), dürfen keine negative Wirkung auf die Wirkungsweise einer sich darin befindenden Sicherheitswerkbank oder eines Isolators haben. Die Druckunterschiede sind zu messen, aufzuzeichnen und auszuwerten.

20.2.3.4 Lagerbereiche

Siehe 20.1.3.4 Lagerbereiche.

20.2.3.5 Qualitätskontrollbereiche

Siehe 20.1.3.5 Qualitätskontrollbereiche.

20.2.3.6 Nebenbereiche

Siehe 20.1.3.6 Nebenbereiche.

20.2.3.7 Ausrüstung

Siehe 20.1.3.7 Ausrüstung.

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

20.2.4 Dokumentation

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.4.1 Grundsätze

Siehe 20.1.4.1 Allgemeine Anforderungen.

20.2.4.2 Allgemeine Anforderungen

Siehe 20.1.4.2 Allgemeine Anforderungen.

20.2.4.3 Spezifikationen

Siehe 20.1.4.3 Spezifikationen.

20.2.4.4 Fertigungsvorschriften

Für die Zytostatika sind unter Berücksichtigung der Fachinformationen jeweils präparatespezifische Herstellungsanweisungen zu erstellen. Aus diesen wird mit den Daten der Verschreibung eine individuelle Herstellungsanweisung erstellt.

20.2.4.5 Verpackungsvorschriften

Siehe 20.1.4.5 Verpackungsvorschriften.

20.2.4.6 Fertigungsprotokolle

Siehe 20.1.4.6 Fertigungsprotokolle.

20.2.4.7 Verpackungsprotokolle

Siehe 20.1.4.7 Verpackungsprotokolle.

20.2.4.8 Prüfprotokolle

Siehe 20.1.4.8 Prüfprotokolle.

20.2.4.9 Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen

Siehe 20.1.4.9 Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen.

20.2.5 Produktion

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.5.1 Grundsätze

Siehe 20.1.5.1 Grundsätze.

20.2.5.2 Allgemeine Anforderungen

Die Verschreibung ist ein wesentliches Element zur Erstellung einer individuellen Herstellungsanweisung (20.2.4.4) und muss deshalb vom Apotheker auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft werden. Unklarheiten sind in Absprache mit dem verschreibenden Arzt zu beseitigen.

20.2.5.3 Verhüten von Kreuzkontamination

Siehe 20.1.5.3 Verhüten von Kreuzkontamination.

20.2.5.4 Eignungsprüfung

Die Sterilität eines Arzneimittels muss durch die Anwendung eines geeigneten Herstellungsverfahrens gewährleistet werden. Das Herstellungsverfahren muss validiert werden, bevor es in der Praxis angewendet wird. Eine Revalidierung wird mindestens 1-mal jährlich durchgeführt beziehungsweise wenn wichtige Änderungen vorgenommen werden.

20.2.5.5 Ausgangsstoffe

Als Ausgangsstoffe werden in der Regel für die parenterale Anwendung vorgesehene Fertigarzneimittel und Infusionsträgerlösungen verwendet.

20.2.5.6 Arbeitsgänge

Bei der aseptischen Herstellung werden ausschliesslich sterile Hilfsmittel, vorzugsweise Einwegartikel, verwendet. Hierbei verwendete Medizinprodukte müssen, falls sie zur Verabreichung am Patienten bestimmt sind, eine entsprechende Konformitätskennzeichnung aufweisen.

20.2.5.7 Verpackungsmaterial

Als Primärpackmittel sind Einwegmaterialien zu verwenden.

20.2.5.8 Verpackung, Lagerung und Transport

¹ Nach Befüllen wird die Dichtheit der Behältnisse in geeigneter Weise sichergestellt.

² Zytostatika werden in der Regel einzeln flüssigkeitsdicht eingepackt.

³ Die hergestellten Produkte müssen in gut lesbarer und dauerhafter Schrift gekennzeichnet werden.

⁴ Der Transport muss in bruch- und auslaufsicheren, verschliessbaren Behältnissen erfolgen.

11.0/20.02.06

⁵ Die Transportbehältnisse müssen in gut lesbarer Schrift gekennzeichnet werden.

20.2.6 Qualitätskontrolle

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.5.9 Entsorgung der Abfälle

Ein Entsorgungskonzept muss schriftlich vorliegen.

20.2.5.10 Risikogruppen

¹ Zur Ermittlung des Risikos eines allfälligen Qualitätsmangels sind die Herstellungstätigkeiten einer dokumentierten Risikoanalyse zu unterziehen. Im Vordergrund steht hierbei das Risiko des Auftretens einer mikrobiellen Kontamination.

² Bei der aseptischen Herstellung besteht grundsätzlich ein hohes Risiko einer mikrobiellen Kontamination. Deshalb ist der Fertigungsprozess in einer Werkbank oder einem Isolator der Reinraumklasse A und unter der ausschliesslichen Verwendung steriler Ausgangsstoffe und steriler Materialien durchzuführen.

³ Erfolgt die aseptische Herstellung in einem geschlossenen System, so kann sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine mikrobielle Kontamination auftritt, und damit das Risiko, auf ein mittleres Niveau verringern.

⁴ Erfolgt die aseptische Herstellung in einem geschlossenen System und wird das betreffende Arzneimittel im Kühlschrank gelagert und innerhalb von 24 Stunden verwendet, so können sich die Auswirkungen einer möglichen mikrobiellen Kontamination, und damit das Risiko, auf ein niedriges Niveau verringern.

⁵ Die tatsächliche Risikominderung ist durch die Durchführung einer Validierung des Herstellungsverfahrens zu belegen.

⁶ Hinsichtlich der Anforderungen an den die Werkbank beziehungsweise den Isolator umgebenden Raum wird insbesondere nach dem Risiko einer mikrobiellen Kontamination bei der Herstellung unterschieden (siehe Kapitel 20.2.3.3.2).

11.0/20.02.07

11.0/20.02.08

20.2.7 Herstellung im Lohnauftrag

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

20.2.8 Beanstandung

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.

11.0/20.02.09

20.2.9 Selbstinspektion

Die grundsätzlichen Anforderungen des Hauptteils der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen gelten auch für die in diesem Anhang beschriebenen Arzneimittel.