

21 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel

Dieses Kapitel dient zur Information

21.1 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen	213	21.1.10 Musterhygieneplan für eine nicht sterile Herstellung (Anhang 1 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen)	225
21.1.A Einführung	214	21.1.11 Muster eines Fertigungs- und Verpackungsprotokolls (Anhang 2 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen)	227
21.1.B Begriffsbestimmungen	215	21.2 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Zytostatika in kleinen Mengen	229
21.1.1 Qualitätssicherungssystem	216	21.2.A Einführung	229
21.1.2 Personal	217	21.2.B Begriffsbestimmungen	229
21.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung	218	21.2.2 Personal	230
21.1.4 Dokumentation	219	21.2.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung	231
21.1.5 Produktion	220	21.2.4 Dokumentation	232
21.1.6 Qualitätskontrolle	222	21.2.5 Produktion	232
21.1.7 Herstellung im Lohnauftrag	223		
21.1.8 Beanstandung	223		
21.1.9 Selbstinspektion	224		

11.0/21.01.00

21.1 Erläuterungen zu den 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
PhaV	Verordnung über die Pharmakopöe (Pharmakopöeverordnung), SR 812.211
VAM	Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung), SR 812.212.21
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme

Umfeld und Erarbeitung der Regeln

Für die Herstellung zulassungspflichtiger Arzneimittel gelten die in der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1) verankerten und industriell ausgerichteten Regeln einer Guten Herstellungspraxis (GMP) der Pharmaceutical Inspection Convention und des Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) oder der Europäischen Union (EU).

Für die mengenmässig begrenzte Herstellung der von der Zulassungspflicht befreiten Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG, Art. 9 Abs. 2 Bst. b HMG, Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG oder Art. 9 Abs. 2 Bst. c^{bis} HMG (siehe «20.1.B Begriffsbestimmungen») gab es bis anhin keine anerkannten GMP-Regeln.

Mit den vorliegenden «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» wird nun diese Lücke geschlossen und den Vollzugsbehörden ein verbindliches Referenzwerk zur Verfügung gestellt.

Während die Herstellung zulassungspflichtiger Arzneimittel eine Bewilligung von Swissmedic erfordert, räumt Art. 5 Abs. 2 Bst. a HMG dem Bundesrat die Kompetenz ein, die Herstellung von Arzneimitteln nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG, Art. 9 Abs. 2 Bst. b HMG, Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG oder Art. 9 Abs. 2 Bst. c^{bis} HMG (siehe «20.1.B Begriffsbestimmungen») einer kantonalen Bewilligungspflicht zu unterstellen. Dies wird in Artikel 6 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV) ausgeführt, der die Beaufsichtigung der Herstellung solcher Arzneimittel primär den Kantonen überträgt. Eine Ausnahme bildet einzig die Lohnherstellung der betreffenden Arzneimittel durch einen nicht abgabeberechtigten Betrieb, wofür eine Bewilligung von Swissmedic erforderlich ist.

Da in der AMBV primär die Anforderungen an die durch Swissmedic beaufsichtigten Hersteller zulassungspflichtigen Arzneimittel festgelegt sind und die Pharmakopöe gemäss Art. 8 HMG generell, d.h. sowohl für zulassungspflichtige als auch für von der Zulassung befreite Arzneimittel anzuwenden ist und nach Art. 1 Abs. 2 der Pharmakopöverordnung (PhaV) auch Vorschriften über die Lagerung und Verwendung sowie über die Herstellung von Arzneimitteln enthält, werden die Anforderungen im Bereich der Herstellung nicht zulassungspflichtiger Arzneimittel in kleinen Mengen in der vom Institut auf Basis von Art. 52 Abs. 1 HMG erlassenen Schweizerischen Pharmakopöe beschrieben.

Bei der Erarbeitung der vorliegenden Regeln wurde ganz besonders darauf geachtet, die Verhältnismässigkeit der GMP-Auflagen für die vor allem betroffenen Offizinapotheker, Spitalapotheker und Drogisten zu wahren, ohne den Gesundheitsschutz der Bevölkerung zu missachten.

Prinzipiell wurde hierzu von einem einheitlichen Qualitätsstandard für industriell sowie in kleinen Mengen hergestellte Arzneimittel ausgegangen. Vor dem Hintergrund der mengenmässig begrenzten, direkt durch die fachtechnisch verantwortliche Person selbst durchgeführten oder zumindest durch sie überwachten Herstellung wurde dem herstellenden Betrieb ein Höchstmass an Eigenverantwortung übertragen. Dadurch konnten im Bereich der Herstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen die Verbindlichkeiten der GMP-Forderungen gegenüber dem für die serienmässige Herstellung anwendbaren GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU auf das unerlässliche Minimum reduziert werden.

Die vorliegenden «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» sind gleich aufgebaut wie der GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU. Sie erlauben dadurch, auf einfache Weise Quervergleiche vorzunehmen und tragen zu grösserer Transparenz bei.

Entsprechend dem GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU gliedern sich die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen in die folgenden 9 Hauptkapitel:

20.1.1 Qualitätssicherungssystem

20.1.2 Personal

20.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

20.1.4 Dokumentation

20.1.5 Produktion

20.1.6 Qualitätskontrolle

20.1.7 Herstellung im Lohnauftrag

20.1.8 Beanstandung

20.1.9 Selbstinspektion

Jedes der Kapitel von 20.1.1 bis 20.1.9 enthält einleitend jeweils grundsätzliche Überlegungen, welche die zugrunde liegende Philosophie der Guten Herstellungspraxis wiedergeben, bevor anschliessend in Unterkapiteln die konkreten Anforderungen aufgeführt sind, die ein Betrieb für die Herstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen zu erfüllen hat. Entsprechend ihrer Bedeutung für diese Art der Herstellung sind die Kapitel mehr oder weniger umfangreich.

Entscheidend ist, dass die Regeln für zwei Arten der Herstellung gelten, einerseits für die Ad-hoc-Herstellung, andererseits für die defekturemässige Herstellung. Die Regeln sind somit an die Art (Ad-hoc- und defekturemässige Herstellung) und nicht an den Ort der Herstellung gebunden. Trotzdem wird die Ad-hoc-Herstellung von Arzneimitteln nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG in der Of-

fizin oder Spitalapotheke anzusiedeln sein, die defekturemässige Herstellung wird vorwiegend in der Offizin, der Spitalapotheke und der Drogerie stattfinden. Die Herstellung kann jedoch auch grundsätzlich in anderen Betrieben erfolgen, die über eine entsprechende Bewilligung zur Herstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen verfügen.

Wer ad hoc herstellt, darf insbesondere bei der Dokumentation erleichterte Auflagen in Anspruch nehmen. Dies betrifft insbesondere Spezifikationen, Fertigungs- und Verpackungsvorschriften sowie Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle (siehe entsprechende Ausführungen im Kapitel 21.1.4 dieser Erläuterungen).

Um die Verbindlichkeiten der GMP-Forderungen, die gegenüber dem GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU auf das unerlässliche Minimum reduziert worden sind, hervorzuheben, entschied sich die «Arbeitsgruppe GMP» im Allgemeinen für die «muss-Formulierungen» im Gegensatz zu den üblicherweise in den Leitfäden der PIC/S und der EU verwendeten «sollte-Formulierungen». Das unerlässliche Minimum der GMP-Forderungen bedeutet andererseits, dass dem herstellenden Betrieb sehr viel Eigenverantwortung übertragen wird.

Zum Vergleich: Im GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU wird die «muss-Formulierung» für die Grundsätze der einzelnen Kapitel verwendet. Für die nachfolgenden, detaillierteren Empfehlungen wird die «sollte-Formulierung» gewählt, um aufzuzeigen, dass diese Empfehlungen möglicherweise im konkreten Fall nicht anwendbar sind oder durch andere Methoden ersetzt werden können, sofern diese mindestens das Qualitätsniveau der empfohlenen Methode aufweisen. Hierzu gilt jedoch zu bemerken, dass die Empfehlungen des GMP-Leitfadens der PIC/S beziehungsweise der EU einen grösseren Detaillierungsgrad aufweisen als die vorliegenden Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen.

Die Anhänge zu den Erläuterungen haben orientierenden Charakter und sind als Hilfestellung für die Anwender oder die Anwenderinnen gedacht.

Eine erste, im September 2002 publizierte Fassung der «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» wurden von einer «Arbeitsgruppe GMP» der Eidgenössischen Pharmakopöekommission unter Leitung von Dr. V. Eckert, dem Präsidenten dieser Kommission bis 31.12.2000, erarbeitet. Der Arbeitsgruppe gehörten an: Dr. V. Eckert (Vorsitz), Mme A.-S. Fontannaz, Dr. T. Gosdschan, Dr. A. Kropf, Herr Chr. Meier, Dr. Chr. Repond, Frau Dr. R. Sievers-Frey, Frau S. Weber Brunner, Dr. E. Schläfli (wissenschaftlicher Sekretär, Protokoll).

Nach einer zweijährigen Probephase wurden die Regeln aufgrund der gesammelten Erfahrungen überarbeitet und am 21. April 2005 von der Schweizerischen Pharmakopöekommission zwecks Aufnahme in die Ph. Helv. verabschiedet. Der Arbeitsgruppe gehörten an: Dr. U. Salzmann (Vorsitz), Dr. St. Deuster, Herr J. Frutig, Dr. T. Gosdschan, Dr. A. Kropf, Herr Chr. Meier, Dr. J.-B. Montandon, Dr. Chr. Repond, Herr M. Sonderegger, Dr. S. Steiner und Dr. E. Schläfli (wissenschaftlicher Sekretär, Protokoll).

21.1.A Einführung

21.1.A.1 Zweck

Mit dem vorliegenden Text werden angemessene und verhältnismässige Regeln der Guten Herstellungspraxis im Bereich der Herstellung nicht zulassungspflichtiger Arzneimittel in kleinen Mengen geschaffen, welche die erforderliche Arzneimittelqualität sicherstellen und somit den Gesundheitsschutz der Bevölkerung gewährleisten.

Die Regeln beinhalten abgestufte Auflagen für die Ad-hoc-Herstellung von Arzneimitteln, für die defekturemässige Herstellung von Arzneimitteln ohne hohes Risikopotential hinsichtlich der Herstellung und für die defekturemässige Herstellung von Arzneimitteln mit hohem Risikopotential.

21.1.A.2 Geltungsbereich

Die «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» gelten für «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG», «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. b HMG», «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG» und «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c^{bis} HMG», die nicht der Zulassungspflicht durch Swissmedic, das Schweizerische Heilmittelinstitut, unterstehen. Sie gelten auch für die betreffenden, nach Art. 9 Abs. 2^{bis} HMG im Lohnauftrag hergestellten Arzneimittel.

Wer solche Arzneimittel herstellen will oder im Lohnauftrag herstellen lassen will, benötigt eine Bewilligung des Kantons. Eine Ausnahme bildet die Lohnherstellung von Arzneimitteln nach Formula magistralis oder eigener Formel durch einen nicht abgabeberechtigten Betrieb, wofür eine Bewilligung von Swissmedic erforderlich ist (vergleiche Artikel 6 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV).

Folgende Betriebe können nicht zulassungspflichtige Arzneimittel herstellen:

- öffentliche Apotheken
- Spitalapotheken
- Drogerien
- andere Betriebe, die über eine entsprechende Herstellungsbewilligung verfügen

11.0/21.01.B

21.1.B Begriffsbestimmungen

Die Begriffsbestimmung für **Herstellung** ist angelehnt an die Definition im HMG, wonach *Herstellen* sämtliche Arbeitsgänge der Heilmittelproduktion umfasst. Als Endergebnis einer Herstellung liegt das Arzneimittel in einer abgabefertigen Form vor. Die dazu notwendigen Tätigkeiten erfordern ein pharmazeutisch-technologisches Fachwissen und dürfen nur durch einen Betrieb mit entsprechender Herstellungsbewilligung durchgeführt werden.

Davon zu unterscheiden ist der Begriff der **Zubereitung**, das heisst die Vorbereitung gemäss Fachinformation zur Anwendung am Patienten. Dabei erfolgt jede Tätigkeit (zum Beispiel Lagerung, Verarbeitung, Verpackung) auf der Basis konkreter Anweisungen in der Fachinformation, die von Swissmedic überprüft und genehmigt wurde. Darüber hinausgehende Tätigkeiten gelten als bewilligungspflichtige Herstellung. Die Zubereitung unterliegt nicht dem Geltungsbereich der vorliegenden Regeln, jedoch sind im Sinne von Art. 3 HMG auch bei der Zubereitung alle Massnahmen zu treffen, die erforderlich sind, um die Gesundheit von Mensch und Tier nicht zu gefährden. Zu beachten sind auch die einschlägigen Regelungen ausserhalb des Heilmittelrechts (insbesondere kantonale Berufsausübungs- beziehungsweise Betriebsbewilligung, Arbeitnehmerschutzvorschriften).

Die **Ad-hoc-Herstellung** zeichnet sich dadurch aus, dass eine Therapieanweisung für einen einzelnen Patienten die Herstellung des Arzneimittels auslöst und dass das hergestellte Arzneimittel unmittelbar, das heisst direkt nach der Herstellung und ohne weitere Lagerung abgegeben wird. Mögliche Therapieanweisungen sind ein ärztliches Rezept oder eine Empfehlung eines anerkannten Therapeuten oder eine Empfehlung der Abgabestelle selbst, die sich aus einem Beratungsgespräch ergibt. Hierbei sind die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassungspflicht und zur Abgabeberechtigung sowie weiterführende kantonale Gesetzgebungen zu beachten.

Die **defekturemässige Herstellung** zeichnet sich im Gegensatz zur Ad-hoc-Herstellung durch einen häufigeren Gebrauch der betreffenden Arzneimittel und eine dementsprechende Standardisierung aus. Ein defekturemässig hergestelltes Arzneimittel wird im voraus gefertigt und gelagert, ohne dass zu diesem Zeitpunkt der künftige Anwender oder das Tier, für welchen oder welches das Arzneimittel bestimmt ist, bekannt sein muss. Allenfalls erfolgt neben der patientenspezifischen Kennzeichnung auch die Abfüllung erst unmittelbar vor der Abgabe.

Die defekturemässige Herstellung ist somit zwischen der Ad-hoc-Herstellung und der serienmässigen, industriellen Herstellung im grossen Massstab angesiedelt. Da ein defekturemässig hergestelltes Arzneimittel über eine bestimmte Zeit gelagert und für mehrere Anwender oder Tiere bestimmt ist, unterliegt es im Vergleich zu ad-hoc hergestellten Arzneimitteln erhöhten qualitätssichernden Auflagen.

Die Definition von **Arzneimitteln mit erhöhtem Risikopotential** ist eine Voraussetzung der Abstufung der regulatorischen Auflagen. Arzneimittel mit erhöhtem Risiko erfordern ein höheres Mass an qualitätssichernden Massnahmen als andere Arzneimittel.

Arzneimittel, die an sich ein erhöhtes Risiko beinhalten, sind zum Beispiel Arzneimittel mit einem hochaktiven Wirkstoff oder solche, die parenteral angewendet werden.

Zu den Arzneimitteln, die infolge von Qualitätsmängeln bei der Herstellung zu gesundheitlichen Schädigungen führen können, gehören beispielsweise aseptisch abgefüllte oder endsterilisierte

Arzneimittel oder solche, bei denen ein erhöhtes Risiko einer Fehldosierung infolge einer inhomogenen Wirkstoffverteilung wie Mischungen mit nicht gelösten, niedrigdosierten (hochwirksamen) Wirkstoffen (Wirkstoffgehalt in der Arzneiform <2 Milligramm oder <2% bezogen auf die Gesamtmasse einer Einheit der einzeldosierten Arzneiform) besteht.

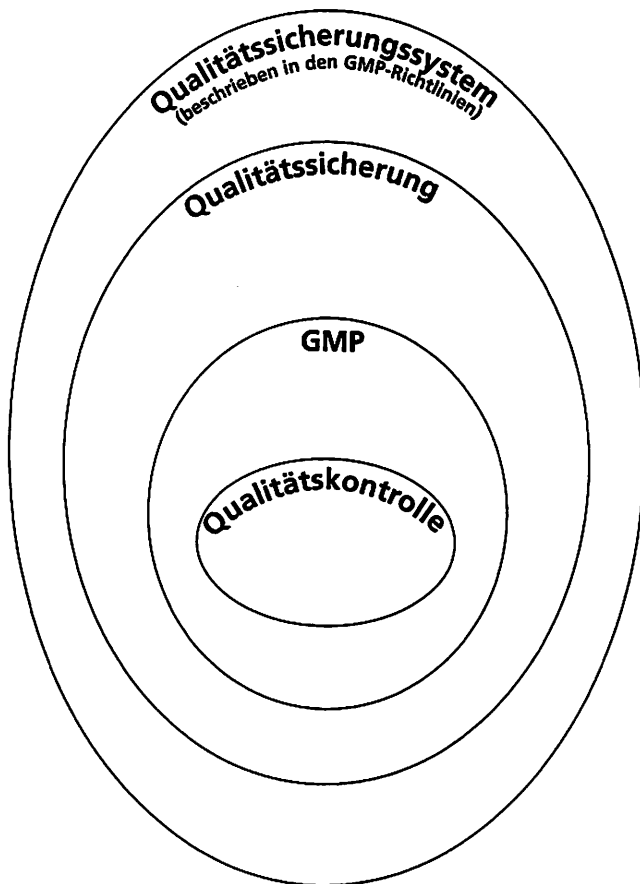
Die Abstufung der regulatorischen Auflagen erfolgt nach folgenden Prinzipien:

- Für die Ad-hoc-Herstellung wurden aufgrund der limitierten Herstellmenge, des limitierten Verbreitungsgrads und der oft vorliegenden versorgungstechnischen Dringlichkeit die geringsten Auflagen gemacht.
- Da die Herstellung nicht kritischer defekturemässig hergestellter Arzneimittel wiederholt und in grösseren Mengen erfolgt, steigen die Auflagen betreffend Standardisierung und Dokumentationsgrad der Herstellung.
- Die defekturemässige Herstellung von Arzneimitteln mit erhöhtem Risikopotential erfordert nochmals strengere Auflagen, insbesondere im Bereich der Qualifizierung von Anlagen (zum Beispiel Nachweis der korrekten Funktion von Autoklaven) und der Validierung von Prozessen (zum Beispiel Nachweis, dass ein Arzneimittel erfolgreich sterilisiert wird und dass der Sterilisationsprozess die Qualität des Präparats nicht beeinträchtigt).

In den vorliegenden Regeln wird der Begriff «Fertigung» verwendet. Der Begriff wird im GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU bisher nicht verwendet. Er wurde hier eingeführt, um eine einfachere getrennte Beschreibung der dokumentierten Anforderungen für den galenischen Teil der Produktion und für die Verpackung zu ermöglichen.

11.0/21.01.01

21.1.1 Qualitätssicherungssystem



Das Qualitätssicherungssystem beinhaltet im Einklang mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis stehende Massnahmen, welche die erforderliche Qualität für ein in kleinen Mengen hergestelltes Arzneimittel sicherstellen. Es kann – insbesondere bei einfachen Abläufen – durchaus schlank und pragmatisch gehalten werden. Wesentliche Elemente sind die klare Regelung von Abläufen und die dokumentierte Durchführung. Hierzu gehören insbesondere das Vorhandensein von:

- Stellen- beziehungsweise Funktionsbeschrieben (inklusive Regelung von Verantwortlichkeiten)
- Vorschriften zu allgemeinen Abläufen (zum Beispiel Hygiene; Schulung; Bedienung, Reinigung und Unterhalt von Apparaten; Eingangskontrollen; Beurteilung und Freigabe von hergestellten Arzneimitteln)
- Präparate- und/oder präparatengruppenspezifische Vorschriften hinsichtlich Herstellung und Prüfung (dies können auch – insbesondere bei der Ad-hoc-Herstellung – einfachste, nicht zerstörende Prüfungen wie Wägungen oder Sichtkontrollen sein)
- Nachweisdokumente (zum Beispiel Schulungsunterlagen, Protokollblätter)

Entsprechende Vorschriften und Nachweisdokumente sind in klarer und praxisorientierter Art und Weise zu erstellen, geordnet, übersichtlich und einfach wiederauffindbar aufzubewahren und bei allen Betroffenen zu schulen. Es sollte stets auch klar ersichtlich sein, welche Vorschriften aktuell gelten und welche ausser Kraft gesetzt wurden.

Vorschriften sorgen nicht zuletzt dafür, dass bei der Ausführung von Herstellungstätigkeiten nichts vergessen geht. Die Dokumentation von durchgeführten Tätigkeiten erlaubt nicht nur die sichere Durchführung von Tätigkeiten, sondern auch eine nachträgliche Beurteilung allfälliger Probleme, die mit einem hergestellten Arzneimittel auftreten können. Beim Auftreten von Problemen dient sie nicht zuletzt auch der Herstellerin oder dem Hersteller als entlastender Beleg, dass die Sorgfaltspflichten im Rahmen der Herstellung eingehalten wurden.

Die Basis für ein Funktionieren eines Qualitätssicherungssystems ist das Verständnis der gesamten Belegschaft, dass qualitätssichernde Massnahmen keine administrative Schikane darstellen, sondern der Sicherstellung der Arzneimittelqualität im Dienste der Patientensicherheit dienen.

Das Funktionieren eines Qualitätssicherungssystems soll regelmässig überprüft werden. Entsprechende interne Überprüfungen (Selbstinspektionen) sollen mindestens jährlich stattfinden und die Einhaltung der aufgestellten Regeln in der Praxis überprüfen. Innerhalb einer einzelnen Selbstinspektion kann beispielsweise auf ein bestimmtes Thema fokussiert werden, zum Beispiel Dokumentation (sind die Vorschriftensammlungen aktuell, kennen die Durchführenden die Vorschriften, werden die ausgeübten Tätigkeiten ordnungsgemäss dokumentiert) oder Gerätewartung (sind Waagen horizontal positioniert, werden sie regelmässig auf korrekte Funktion überprüft und kalibriert, und so weiter). Innerhalb eines externen Überprüfungszyklus (zum Beispiel Inspektion durch Kantonsapothekerin oder Kantonsapotheker, Zertifizierungsaudit) sollten alle Aspekte eines Qualitätssicherungssystems durch Selbstinspektionen überprüft worden sein. Die Durchführung und das Resultat ist kurz zu dokumentieren (überprüftes Thema, festgestellte Mängel, getroffene Massnahmen).

Die Qualitätskontrolle stellt einen Teil der Guten Herstellungspraxis dar. Mit der Qualitätskontrolle stellt der Herstellungsbetrieb sicher, dass vorgesehene Prüfungen durchgeführt, Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien, Zwischen- und Fertigprodukte gemessen an den Vorgaben qualitativ einwandfrei und freigegeben worden sind.

11.0/21.01.02

21.1.2 Personal

Qualifiziertes Personal entwickelt das Qualitätssicherungssystem und erhält es aufrecht. Wichtigste Voraussetzungen für den Einsatz des Personals sind die berufliche Qualifikation, die Berufserfahrung, das Vertrautsein mit den durchzuführenden Prozessen und mit dem Qualitätssicherungssystem sowie die kontinuierliche Fortbildung.

An der Spitze des qualifizierten Personals steht die fachtechnisch verantwortliche Person (Apotheker oder Apothekerin beziehungsweise eidgenössisch diplomierter Drogist oder Drogistin), wie sie in den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen durchgehend bezeichnet ist. In einem zur Ad-hoc- und defekturemässigen Herstellung von Arzneimitteln berechtigten Betrieb trägt die fachtechnisch verantwortliche Person gesamthaft die Verantwortung für die «Gute Herstellungspraxis». Die fachtechnisch verantwortliche Person hat die Möglichkeit, Tätigkeiten an Personen mit entsprechender Qualifikation zu delegieren. Hierbei gilt es, die kantonalen Anforderungen und Abgabekompetenzen zu beachten. Generell darf die Freigabeverantwortung nur beim gesamtverantwortlichen Apotheker oder Drogisten sein oder einem anderen Apotheker oder Drogisten mit entsprechender Berufsausübungsbewilligung vergeben werden. Wenn dieser die betreffenden Arzneimittel nicht selbst herstellt, so muss er mittels entsprechender Massnahmen (zum Beispiel Einwaagekontrollen, Dokumentation der Herstellung) sicherstellen, dass er die korrekte Durchführung der Herstellung bei der durch ihn durchzuführenden, abschliessenden Freigabe eines Arzneimittels kontrollieren kann. Die Verantwortlichkeiten müssen in Pflichtenheften festgeschrieben sein.

Sehr wichtig ist, dass das Personal mit der Hygiene vertraut gemacht wird und deren grundlegende Bedeutung in der ganzen Qualitätssicherung erkennt. Die Schulung und Fortbildung in diesem Bereich sind ein äusserst wichtiges Element der Qualitätssicherung. Die betriebspezifischen hygienischen Gegebenheiten sind besonders zu beachten. Im Gegensatz zum GMP-Leitfaden der PIC/S- beziehungsweise der EU wird neu eingestelltes Personal keiner medizinischen Eintrittsuntersuchung unterworfen, weil dies für die Ad-hoc- und defekturemässige Herstellung als praxisfremd eingeschätzt wird. Es liegt in der Selbstverantwortung jeder qualifizierten Person, ausreichende Schutzvorkehrungen zu treffen, um eine Kontamination des Arzneimittels während der Herstellung zu vermeiden (Beispiel: Apotheker mit Grippe-Symptomen, der eine aus arzneimittelversorgungstechnischen Gründen dringende Rezeptur anfertigen muss).

Personalhygiene

Die entsprechenden Vorschriften richten sich unter anderem nach den Anforderungen an die mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Produkte nach den Allgemeinen Kapiteln «2.6.1 Prüfung auf Sterilität», «5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharmazeutischer Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung» der Ph. Eur. Die mikrobiologische Qualität pflanzlicher Arzneimittel zum Einnehmen ist im Allgemeinen Kapitel «5.1.8 Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen» der Ph. Eur. gesondert geregelt. Für die Herstellung steriler Arzneimittel und Zytostatika sind strengere Massnahmen erforderlich als für die Ad-hoc- und defekturemässige Herstellung von nicht sterilen Arzneimitteln.

Beim Wechsel vom Herstellungsbereich in andere Bereiche und umgekehrt ist die Arbeitskleidung nach Möglichkeit zu wechseln.

Ein Muster eines Hygieneplans für die Personalhygiene ist diesen Erläuterungen in Form einer Tabelle als Anhang 1 (siehe Kapitel 21.1.10) beigefügt.

Empfehlenswert ist ein Rauchverbot in der ganzen Apotheke oder Drogerie; zwingend ist es im Herstellungsbereich.

Falls in einem Herstellungsbereich noch gegessen oder getrunken wird, müssen diese Bereiche vor und nach der Produktion von Arzneimitteln entsprechend gereinigt werden (kampagneweise Produktion).

11.0/21.01.03

21.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Aufgrund der Gefahr der Kreuzkontamination und Verunreinigung ist eine möglichst starke Trennung des Herstellungsbereichs von anderen Bereichen anzustreben. Da die Forderung nach einem abgetrennten Raum bei einer bestehenden Offizin oder Drogerie beziehungsweise in einem Spital kaum oder oft nur mit unverhältnismässig grossem finanziellem Aufwand zu realisieren ist, wurde die Mindestforderung gestellt, dass für die Durchführung der Herstellungstätigkeiten ein eigener Bereich abgetrennt sein muss.

Folgende Punkte sind im Sinne von Empfehlungen im Herstellungsbereich, insbesondere bei Neu- und Umbauten, zu beachten: Der Herstellungsbereich sollte ein klar abgegrenzter Bereich, vorzugsweise ein separater, schliessbarer Raum sein. Eine Lüftung und/oder ein Abzug (Kapelle) in diesem Bereich ist empfehlenswert. Die Arbeitsflächen, Wände und Böden sollten möglichst fugenfrei und einfach zu reinigen sein. Die Abwaschvorrichtungen (zum Beispiel Lavabo und Waschbecken) sollten klar von der Arbeitsfläche getrennt sein. Glaswaren/Werkzeuge und andere Utensilien sollten in schliessbaren Schränken aufbewahrt werden.

Zutritt für Unbefugte zu Herstellungsbereichen ist generell nicht gestattet, weshalb dieser Punkt in den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen nicht explizit aufgeführt wurde.

Insekten und Tiere sind in den Räumlichkeiten nicht erwünscht. Sie lassen sich allerdings nur bedingt ausschliessen, wenn der Herstellungsbereich nicht völlig von der Offizin, dem gesamten Drogerie- und Spitalapothekenbereich abgetrennt ist. Hingegen müssen Vorkehrungen getroffen werden, damit Insekten während des Herstellungsprozesses nicht in den Bereich eindringen können. Zum Beispiel kann mindestens gefordert werden, dass die Fenster geschlossen sind oder dass offene Gefässe abgedeckt werden, wenn die Herstellung ruht.

Da keine abgetrennten Räume, sondern nur abgetrennte Bereiche vorgeschrieben werden, würde auch die Forderung nach einem klimatisierten Raum zu weit führen. Zudem befindet sich ein Produkt während der Herstellung üblicherweise nur während einer kurzen Zeit in diesem Bereich. Die Temperatur im Lagerbereich, wo die Verweildauer länger ist, soll in jedem Fall angemessen sein, insbesondere ist eine geforderte Lagerung im Kühlschrank beziehungsweise tiefgekühlt strikt zu beachten. Für die Temperaturüberwachung wird mindestens die Verwendung einer Minimum-Maximum-Thermometers empfohlen. Grundsätzlich muss der Herstellungsbereich mindestens sauber und trocken sowie gut beleuchtet sein.

Toiletten dürfen aus hygienischen Gründen nicht in direkter Verbindung zum Herstellungsbereich stehen.

Während diese Anforderungen bei Umbauten beziehungsweise Renovationen direkt umzusetzen sind, ist bei bestehenden Räumlichkeiten eine längerfristige Umsetzung ins Auge zu fassen.

Die Reinigung der Herstellungsausrüstung wird nicht im Detail beschrieben. Wird ein Gerät oder eine Ausrüstung angeschafft, wird empfohlen, darauf zu achten, dass es oder sie leicht zu reinigen ist.

Voraussetzung für eine vorschriftsgemässe und quantitativ korrekte Herstellung ist das zuverlässige und einwandfreie Funktionieren der Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung. Diesem Umstand kommt insbesondere bei einer Reduktion des analytischen Prüfumfanges – beispielsweise im Rahmen der Ad-hoc-Herstellung – eine besondere Bedeutung zu.

Die Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung soll daher in regelmässigen Abständen durch Mehrpunktmessungen über den gesamten Arbeitsbereich kalibriert werden. Die hierzu verwendeten Messmittel sollen auf einen anerkannten nationalen oder internationalen Messstandard zurückgeführt werden können.

Um die Gefahr zu minimieren, über eine längere Zeit hinweg unbemerkt mit einer defekten Ausrüstung zu arbeiten und so die erforderliche Arzneimittelqualität nicht zu erreichen, soll die Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung zwischen den Kalibrierungen regelmässigen Funktionskontrollen unterworfen werden. Das entsprechende Intervall und der Umfang der Funktionskontrollen soll auf Basis einer Risikobewertung festgelegt werden. Kritische Ausrüstungsgegenstände sind häufiger, weniger kritische oder nachgewiesenermassen zuverlässig arbeitende Ausrüstungsgegenstände können weniger häufig auf ihre korrekte Funktion hin überprüft werden.

So wird beispielsweise empfohlen, Waagen – zusätzlich zu einer regelmässigen (zum Beispiel jährlichen) Kalibrierung – vor jedem Einsatz auf deren horizontale Positionierung und Sauberkeit hin zu überprüfen. Zudem sollte deren korrekte Funktion nach Manipulationen, welche die Funktion der Waagen beeinträchtigen könnten (zum Beispiel nach eingehenderen Reinigungsarbeiten mit Abnehmen der Wägschale), überprüft werden (zum Beispiel mittels einer Einpunktmessung mit einem Gewicht bekannter Masse).

21.1.4 Dokumentation

Grundsätze

Die Dokumentation darf schriftlich oder als Datei in elektronischer Form vorliegen. Die Dokumentation umfasst sowohl Vorgaben für herstellungsbezogene Abläufe als auch den Beleg für den Werdegang eines in kleiner Menge hergestellten Arzneimittels in geforderter Qualität und muss verständlich abgefasst sein, um fehlerhafte Abläufe zu vermeiden, beziehungsweise um Prozesse, die stattgefunden haben, nachvollziehbar festzuhalten.

Falls Anforderungen nicht generell gültig sind, wird diese Einschränkung durch den Einschub «falls zutreffend» besonders kenntlich gemacht.

Unter Dokumentation wird in den Regeln der Guten Herstellungspraxis verstanden:

- Spezifikationen
- Herstellungsvorschriften (Fertigungs- und Verpackungsvorschriften)
- Protokolle (Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle)
- Verfahrensbeschreibungen und weitere Dokumentationen

Generell gilt, dass für alle in kleinen Mengen hergestellten Arzneimittel eine lückenlose Rückverfolgung aufgrund einer entsprechenden Dokumentation gewährleistet sein sollte.

Spezifikationen

Aufgrund der Spezifikationen wird die erforderliche Qualität von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien, Zwischen- und Fertigprodukten definiert. Im Rahmen der durchgeführten Kontrollen wird überprüft, ob die definierte Qualität auch wirklich vorliegt und eine Freigabe erfolgen kann. Deshalb gehören ebenfalls Vorschriften für die Probenahme und Prüfung zur Dokumentation der Spezifikation.

Da bei der Ad-hoc-Herstellung die analytische Prüfung von Zwischen- und Fertigprodukten üblicherweise entfällt, sind auch keine Spezifikationen von Zwischen- und Fertigprodukten erforderlich.

Nach erfolgter Freigabe soll auch die Dauer der Gültigkeit des Freigabeentscheids ersichtlich sein. Hierbei werden folgende Begriffe unterschieden:

- die Verwendbarkeitsfrist (für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien; kann üblicherweise durch eine Nachprüfung verlängert werden)
- das Verfallsdatum (für Zwischen- und Fertigprodukte; kann nicht verlängert werden)

Ist ein Ausgangsstoff oder ein Verpackungsmaterial, das bei der Produktion von Zwischen- und Fertigprodukten eingesetzt wird, in der Pharmakopöe beschrieben, muss in jedem Fall diese Qualität verwendet werden (vergleiche Artikel 8 des Heilmittelgesetzes). In jedem Fall muss angegeben sein, welcher Spezifikation die Qualität der Ausgangsstoffe entspricht.

Fertigungs- und Verpackungsvorschriften

Bei der Ad-hoc-Herstellung gilt das ärztliche Rezept, eine analoge Therapieanweisung oder ein Literaturbeleg, der die Basis für eine Therapieempfehlung der Abgabestelle bildet, als Fertigungs- und Verpackungsvorschrift. Dabei sind die gängigen fachlichen Vorschriften (state-of-the-art) zu beachten. Für die defekturemässige Herstellung sind, ausgehend vom Produktnamen bis zur Lagerung, alle Anweisungen für Fertigungs- und Verpackungsprozesse detailliert schriftlich oder in einem EDV-Dokument festzuhalten. Im Falle der wiederkehrenden Ad-hoc-Herstellung von Arzneimitteln wird eine analoge Vorgehensweise empfohlen. In-Prozess-Kontrollen und gegebenenfalls Limiten sind bei der defekturemässigen Herstellung festzulegen und in Fertigungs- und Verpackungsvorschriften aufzuführen.

Als Vorlagen für Fertigungsvorschriften können zum Beispiel Präparate-Monographien der Pharmakopöe oder Monographien eines anerkannten Formulariums dienen.

Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle

Grundsätzlich ist ein Fertigungs- und Verpackungsprotokoll zu erstellen. Sowohl die Ad-hoc- als auch die defekturemässige Herstellung sind so zu protokollieren, dass sie reproduziert werden können.

Chargenbezeichnungen von Ausgangsstoffen müssen sowohl bei der Ad-hoc- als auch bei der defekturemässigen Herstellung wegen der Rückverfolgbarkeit dieser Arzneimittel protokolliert werden. Nur so kann einer allfälligen Beanstandung nachgegangen werden.

Die gesetzlich geforderten Einträge von ärztlichen Rezepten ins Rezeptbuch können als Fertigungs- und Verpackungsprotokoll gelten, sofern sie die beschriebenen Anforderungen betreffend Reproduzierbarkeit erfüllen. Gleiches gilt für die analoge Dokumentation anderer Therapieanweisungen.

Da bei der Ad-hoc-Herstellung die analytische Prüfung von Zwischen- und Fertigprodukten üblicherweise entfällt, ist auch kein Prüfprotokoll erforderlich.

Ein Musterprotokoll für die Fertigung und Verpackung ist diesen Erläuterungen als Anhang 2 (siehe Kapitel 21.1.11) beigelegt.

Protokollkorrekturen

Bei Protokollkorrekturen ist darauf zu achten, dass ursprünglich fehlerhafte Textstellen noch erkennbar sind und dass jede Korrektur visiert wird. Mit diesem Vorgehen wird sichergestellt, dass die angebrachten Korrekturen nachvollziehbar sind. Um nebst der Nachvollziehbarkeit zusätzlich das Risiko irrtümlicher Änderungen zu minimieren, ist bei inhaltlichen Korrekturen eine Begründung anzuführen.

Verfahrensbeschreibungen und zusätzliche Dokumentationen

Die in diesem Kapitel angesprochenen zusätzlichen Dokumentationen ergänzen die vorstehend erwähnten produktspezifischen Dokumentationen. Sie gelten für die Herstellung mehrerer Produkte und werden abgefasst, um zum Beispiel den Vorgang des Wareneingangs oder auch die Kalibrierung, Wartung und Reinigung von Geräten zur Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln zu beschreiben.

Wareneingang

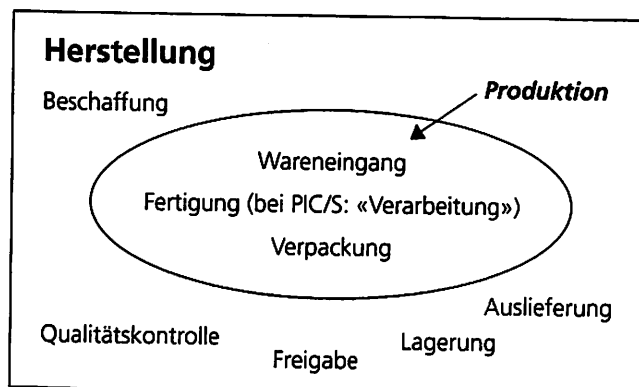
11.0/21.01.05

Für Wareneingang und Warenausgang müssen Verfahrensbeschreibungen erstellt werden. Im Gegensatz zur Guten Herstellungspraxis für die industrielle Herstellung darf jedoch auf eine Verfahrensbeschreibung für die Probenahme verzichtet werden. Wo sinnvoll, wird das Erstellen einer entsprechenden Dokumentation dennoch empfohlen, gegebenenfalls in reduziertem Umfang (zum Beispiel Beschreibung bei grösseren Gebinden).

Als Dokument des Wareneingangs genügt mitunter auch der Lieferschein, sofern er alle erforderlichen Angaben enthält und da rauf die Eingangskontrolle dokumentiert ist (Visum, Datum).

21.1.5 Produktion

Der Begriff «Herstellung» ist viel umfassender als der Begriff «Produktion», siehe nachstehende Abbildung.



Der Begriff «Produktion» umfasst alle Prozesse oder Verfahrensabläufe der Herstellung im engeren Sinn vom Wareneingang bis zur Verpackung (Konfektionierung).

Die Produktion selber kann unmittelbar durch geschultes Personal erfolgen. Die fachliche Aufsicht über die Produktion wird von der fachtechnisch verantwortlichen Person wahrgenommen. Aufsicht der Produktion bedeutet nicht, dass die fachtechnisch verantwortliche Person jederzeit während der Produktion anwesend sein muss. Sie trägt jedoch in jedem Fall die Gesamtverantwortung für die Herstellung und muss dafür sorgen, dass der Herstellungsprozess sicher und fehlerfrei abläuft und dass das hergestellte Arzneimittel der erforderlichen Qualität entspricht. Kritische Arbeitsschritte sind stets direkt von der fachtechnisch verantwortlichen Person oder einer durch sie beauftragten Person auszuführen oder zumindest direkt zu überwachen («Vier-Augen-Prinzip»). Falls die fachtechnisch verantwortliche Person gewisse Tätigkeiten delegiert, muss sie sicherstellen, dass die Person, die sie beauftragt, eine entsprechende Qualifikation aufweist (zum Beispiel Einsetzen einer Fachperson mit GMP-Kenntnissen als Produktionsleiterin eines grösseren Betriebs). Die Beauftragung und die damit verbundenen Befugnisse und Pflichten sind im Rahmen des Qualitätssicherungssystems zu beschreiben. In jedem Fall bleibt die Gesamtverantwortung zum Schluss bei der fachtechnisch verantwortlichen Person.

Eignungsprüfung

Der Grundsatz jeder Qualitätssicherung ist der Einbau von Qualität in die Prozesse. Diese Massnahme ergänzt während und nach der Herstellung durchgeführte Kontrollen in sinnvoller Weise, indem schon die Prozessvoraussetzungen qualitativ gesichert werden und so die Fehlerquote minimiert wird. Die Überprüfung, ob ein verwendetes Gerät für den vorgesehenen Gebrauch und ob ein Verfahren zur Herstellung des betreffenden Arzneimittels geeignet ist, muss in jedem Fall erfolgen. Das Ausmass dieser Überprüfung hängt einerseits von der Art des Arzneimittels und von dessen Risikopotential ab, andererseits davon, ob die betreffenden Anlagen, Räume, Ausrüstungsgegenstände und Verfahren von qualitätsentscheidender Bedeutung sind und in welchem Ausmass sie gebraucht werden (Einzelherstellung oder wiederkehrende Herstellung auf Vorrat).

Die vorliegenden Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen sehen daher eine Abstufung des geforderten Ausmasses vor:

Bei der Ad-hoc-Herstellung ist eine umfangreiche formalisierte Überprüfung von Verfahren durch den Einmaligkeitsgrad des Arzneimittels kaum möglich. Dennoch soll der oben erwähnte Überprüfungsgrundsatz über das Einbringen von Fachwissen und von Erfahrung der fachtechnisch verantwortlichen Person bei der Auswahl des verwendeten Verfahrens einfließen.

Bei Defekturen, wo ein Herstellungsprozess wiederholt durchgeführt wird, sollten zumindest qualitätsentscheidende Prozessparameter definiert und überwacht sowie wichtige Qualitätsmerkmale überprüft werden.

In beiden Fällen sollten qualitätsrelevante Messeinrichtungen der verwendeten Geräte regelmässig kalibriert werden, um eine sichere Prozesssteuerung zu gewährleisten.

Werden jedoch defekturenhergestellt hergestellte Arzneimittel mit einem erhöhten Risikopotential hergestellt, müssen die Auflagen zwangsläufig strenger sein. Anlagen, Räume und Ausrüstungsgegenstände sind in diesem Fall zu qualifizieren. Dies empfiehlt sich auch bei der Ad-hoc-Herstellung von Arzneimitteln mit einem erhöhten Risikopotential (zum Beispiel Qualifizierung eines Autoklaven, der für die Herstellung endsterilisierter Rezepturen gebraucht wird). Im Rahmen der defekturenhergestellten Herstellung verwendete Verfahren sind zu validieren. Bei Änderungen in den genannten Bereichen kann eine Revalidierung erforderlich sein. Für die Durchführung von Qualifizierungen und Validierungen sind Empfehlungen und Richtlinien der PIC/S betreffend Validierung zu beachten (siehe www.picscheme.org). Deren Kernprinzipien sind nachstehend kurz zusammengefasst:

Die Grundlage einer Qualifizierung beziehungsweise Validierung ist eine initiale Identifizierung von qualitätskritischen Schritten eines klar definierten Herstellungsprozesses (mögliche Beispiele sind die Mischung niedrig dosierter Pulvermischungen oder das Autoklavieren von Lösungen zwecks Sterilisation) und von Qualitätsmerkmalen des dabei hergestellten Arzneimittels (zum Beispiel des Wirkstoffgehalts). Dies erlaubt eine zielgerichtete Vorgehensweise und sorgt für eine optimale Aussagekraft bei kleinstmöglichem Untersuchungsumfang. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass eine Validierung durchaus schlank gehalten werden kann, sofern eine fokussierte Vorgehensweise wissenschaftlich begründet ist und die entsprechende Risikobewertung des Prozesses sauber und nachvollziehbar dokumentiert wird.

Auf der Basis dieser Risikobewertung wird ein Plan erstellt, der den Prüfumfang und die Akzeptanzkriterien definiert und anhand dessen untersucht wird, ob eine Anlage zuverlässig funktioniert (Qualifizierung) oder ob ein Prozess reproduzierbar zum Arzneimittel der erforderlichen Qualität führt (Validierung). Die Resultate der Untersuchung werden beurteilt und in einem Bericht zusammengefasst.

Ausgangsstoffe

Ein Umfüllen von Ausgangsstoffen aus den Originalgebinden in Standgefässe sollte wenn immer möglich vermieden werden. Gegebenenfalls kann es bei Ausgangsstoffen, die häufig und in grösseren Mengen gebraucht werden und daher nur in Grossgebinden erhältlich sind, erforderlich sein, den Stoff in ein kleineres, für die Handhabung im Rahmen der Herstellung geeignetes Gebinde (Standgefäss) umzufüllen. Dies ist zulässig, sofern alle chargenspezifischen Angaben vom Originalgebilde auf das Standgefäss übertragen werden und die Qualität durch diesen Umfüllvorgang nicht beeinträchtigt wird. Die Standgefässe müssen in jedem Fall gereinigt werden, wenn der Wechsel zu einer neuen Charge erfolgt. Wird ein Standgefäss mit einem Aus-

gangsstoff der gleichen Charge aufgefüllt, ist die Reinigung des Standgefässes – bei genügender Stabilität des Ausgangsstoffs – nicht zwingend. Der diesbezügliche Entscheid liegt in dem Fall bei der fachtechnisch verantwortlichen Person. Die diesbezügliche Vorgehensweise sollte in einer Vorschrift festgelegt werden.

Verwechslungen

Unter den Verpackungsvorgängen ist vor allem darauf hinzuweisen, dass Behältnisse nach dem Verschliessen so rasch wie möglich beschriftet werden müssen, damit sie nicht verwechselt oder falsch etikettiert werden können.

Freigabe

Die Freigabe einschliesslich der Kompetenz zur Freigabe ist in Kapitel 20.1.6 beziehungsweise 21.1.6, Qualitätskontrolle, beschrieben.

11.0/21.01.06

- Galenische Form, in welcher der Ausgangsstoff verwendet werden kann
- Herkunft (Lieferant, Hersteller)

21.1.6 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle ist Teil der Herstellung. Mit der Qualitätskontrolle wird festgestellt, ob alle festgelegten Anforderungen erfüllt sind. Qualitätskontrolle ist nicht ausschliesslich Laboranalytik. Sie umfasst auch weitergehende Entscheidungen, welche die Produktequalität betreffen.

Analytische Endkontrolle

Grundsätzlich sind die Überlegungen, aufgrund derer Anforderungen an ein Arzneimittel und an dessen Herstellung festgelegt werden (zum Beispiel Zusammensetzung, Fertigungs-/Verpackungsvorschrift, Inprozesskontroll-/Endkontrollvorschriften und hierbei geltende Spezifikationen) risikoorientiert durchzuführen und zum Zweck der Nachvollziehbarkeit zu dokumentieren. Dies gilt auch für die Festlegung der zur Endkontrolle erforderlichen Prüfungen. Die durchzuführenden Endkontrollen werden sinnvollerweise im Kontext mit den während der Herstellung durchzuführenden Inprozesskontrollen festgelegt. Zu den Endkontrollen können sowohl analytische Prüfungen gehören, die einen Musterzug erfordern (zum Beispiel Gehaltsprüfungen), als auch nichtinvasive, das heisst im Endbehältnis durchführbare Prüfungen (zum Beispiel optische Überprüfung des Aussehens).

Rückstellmuster

Von Arzneimitteln, bei denen eine analytische Endkontrolle durchgeführt wird, ist stets ein Rückstellmuster aufzubewahren, welches in der Regel zwei erneute Analysen der freigegebenen Charge erlaubt. Unabhängig von der Durchführung einer Endkontrolle mit einem Rückstellmuster zu analytischen Zwecken wird – insbesondere bei der defekturen Herstellung – die Aufbewahrung eines Ansichtsmusters empfohlen (Belegexemplar der hergestellten Charge im Originalbehältnis).

Prüfung

Wenn der Lieferant qualifiziert ist, kann der Analysenaufwand reduziert werden. Wenn bei Ausgangsstoffen ein chargenspezifisches Zertifikat mitgeliefert wird, muss beim Wareneingang in der Regel lediglich die Identität des Ausgangsstoffs in jedem Behältnis sichergestellt werden.

Die Sicherstellung der Identität der Ausgangsstoffe ist ein zentraler Punkt zur Gewährleistung einer einwandfreien Qualität der damit hergestellten Arzneimittel. Deshalb wird die Identität von Ausgangsstoffen nach einer administrativen Eingangskontrolle in der Regel auch experimentell überprüft. Hierzu werden geeignete und etablierte Methoden verwendet. Ist ein Stoff in der Pharmakopöe beschrieben, so sind die dort aufgeführten Methoden zu verwenden. Werden andere Methoden verwendet, so müssen diese bibliographisch belegt oder validiert sein.

In Verantwortung der fachtechnisch verantwortlichen Person kann der Analysenaufwand reduziert werden, sofern der reduzierte Prüfumfang mit einer dokumentierten Risikobewertung begründet wird. Kriterien für die Risikobewertung von Ausgangsstoffen können sein:

- Die Einteilungskriterien für Stofflisten und Abgabekategorien gemäss dem 3. Kapitel der Arzneimittelverordnung (VAM), insbesondere Wirksamkeit und Sicherheit

Bei geringem Risiko und beim Vorhandensein charakteristischer Merkmale (typischer Geruch, Farbe, Morphologie) kann sich der experimentelle Prüfumfang gegebenenfalls auf organoleptische Prüfungen beschränken.

Freigabe

Freigabe bedeutet, das Produkt entspricht allen gültigen Spezifikationen und ist nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen hergestellt worden.

Die fachtechnisch verantwortliche Person ist in jedem Fall für ein freigegebenes Arzneimittel verantwortlich, auch wenn einzelne Herstellungs- beziehungsweise Prüftätigkeiten an andere Personen delegiert werden.

11.0/21.01.07

11.0/21.01.08

21.1.7 Herstellung im Lohnauftrag

Bei der Delegation von Herstellungstätigkeiten im Lohnauftrag ist grundsätzlich ein schriftlicher Vertrag abzuschliessen, um die Schnittstellen und Verantwortlichkeiten zwischen Lohnauftragnehmer und Lohnauftraggeber klar zu regeln und die erforderliche Qualität des hergestellten Arzneimittels sicherzustellen.

In der Praxis kann es vorkommen, dass beispielsweise ein medizinisch dringender Rezepturauftrag (Formula magistralis im Sinne von Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG) vorliegt, die das Rezept entgegennehmende Apotheke jedoch keinen entsprechenden Wirkstoff vorrätig hat und deshalb eine andere Apotheke bittet, die Rezeptur für sie auszuführen. Im Sinne der Sicherstellung der Arzneimittelversorgung soll für solche Notfälle kein Lohnvertrag gefordert werden. Falls jedoch eine Apothekerin/ein Apotheker eine bestimmte Art von rezepturmässig hergestellten Arzneimitteln wie Sterilpräparate oder homöopathische Verdünnungen in einer Apotheke nicht selbst herstellen kann oder will, sei es wegen fehlender Ausrüstung oder mangels eigener Erfahrung im betreffenden Bereich, und eine andere Apotheke grundsätzlich mit der Herstellung der betreffenden Arzneimittel beauftragt, so stellt dies einen systematischen Lohnauftrag dar, der – wie die defekturmässige Lohnherstellung – mit einem Vertrag zu regeln ist.

21.1.8 Beanstandung

Beanstandungen von Produkten sind in jedem Fall ernst zu nehmen und Gegenstand einer Abklärung. Der Hersteller eines Arzneimittels muss präventiv über ein Ablaufschema verfügen, das aufzeigt, wie vorzugehen ist, wenn das Produkt zurückgerufen werden muss.

Ein Abschlussbericht, der festhält, wie viele Einheiten eines ausgelieferten Arzneimittels zurückgesandt wurden, muss aus zivilrechtlichen Gründen fünf Jahre lang aufbewahrt werden.

11.0/21.01.09

21.1.9 Selbstinspektion

Selbstinspektion ist ein sehr wichtiger Teil der Qualitätssicherung. Dabei wird der tatsächliche Ablauf der Qualitätssicherung mit den Anforderungen an die Qualitätssicherung verglichen. Sie ist, wie der Name sagt, nicht Sache einer Behörde. Die Selbstinspektion kann bei einem grösseren Unternehmen selbst durchgeführt, bei einem kleineren Unternehmen an Dritte (zum Beispiel entsprechend qualifizierte Auditoren eines Berufsverbands) delegiert werden. Die Selbstinspektion ersetzt keinesfalls die behördliche Inspektion.

21.1.10 Musterhygieneplan für eine nicht sterile Herstellung (Anhang 1 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen)

Als Muster-Hygieneplan für die Personalhygiene können beispielsweise die entsprechenden Muster-Hygienepläne der Gesellschaft für Dermopharmazie dienen.

Musterhygieneplan für eine nicht sterile Herstellung (Kapitel 5.1.4 und 5.1.8 der Ph. Eur.)

Was	Wann	Wie	Womit	Wer
Schmuck	<ul style="list-style-type: none"> • vor Händereinigung • vor Herstellungsbeginn 	Ablegen von z.B. Ringen*, Armbanduhr, Armreif/-band, längeren Ohrringen * Kommentar: evtl. etwas relativieren (Ehering)		alle Mitarbeitenden, die in der Herstellung tätig sind
Lange Haare	<ul style="list-style-type: none"> • vor Händereinigung • vor Herstellungsbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> • Haare zusammenbinden bzw. hochstecken • ggf. Kopfhaube tragen 		alle Mitarbeitenden, die in der Herstellung tätig sind
Händereinigung	<ul style="list-style-type: none"> • vor Herstellungsbeginn • nach Herstellung • nach Unterbrechung • nach Verschmutzung 	<ul style="list-style-type: none"> • sorgfältige Reinigung mit warmem Wasser und Waschlotion • gründlich mit Wasser nachspülen • abtrocknen 	<ul style="list-style-type: none"> • Wasser aus Mischbatterie • Hautschonende Waschlotion aus dem Spender • Papierhandtuch aus dem Spender 	alle Mitarbeitenden
Händedesinfektion, «hygienische»	bei fraglichem und tatsächlichem Kontakt mit infizierten Materialien, z.B. Blut, Stuhl, nach Benutzung der Toilette	<ul style="list-style-type: none"> • ggf. Abwaschen sichtbarer Verschmutzungen • entsprechend der Gebrauchsanweisung Händedesinfektionsmittel verreiben • trocknen lassen 	Händedesinfektionsmittel aus dem Spender	alle Mitarbeitenden
Händedesinfektion, «pharmazeutische»	<ul style="list-style-type: none"> • vor Arbeit am offenen Produkt • nach Händereinigung • während der Herstellung jeweils nach 30 min. 	<ul style="list-style-type: none"> • Händereinigung • entsprechend der Gebrauchsanweisung Händedesinfektionsmittel verreiben • trocknen lassen 	Händedesinfektionsmittel aus dem Spender	Mitarbeitende unmittelbar vor entsprechenden Herstellungsarbeiten, während der Herstellung
Hautpflege	<ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf • nicht während der Herstellung 	Hautpflegemittel gleichmässig einmassieren	Geeignete Emulsionsgrundlage	alle Mitarbeitenden
Handschuhe	<ul style="list-style-type: none"> • Kontakt mit dem offenen Produkt • Eingriffe in den Herstellungsablauf (Gefahr der mikrobiellen Kontamination) 	<ul style="list-style-type: none"> • Handschuhe über desinfizierte, trockene Hände streifen • Handschuhe desinfizieren • nach der Tätigkeit Entsorgung der Handschuhe in Abfallbehälter, Händereinigung 	Einmalhandschuhe	Mitarbeitende bei entsprechenden Herstellungsarbeiten
Handschutz	<ul style="list-style-type: none"> • Arbeiten mit hautunverträglichen Substanzen • Reinigungsarbeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • nach der Tätigkeit Entsorgung der Einmalhandschuhe in Abfallbehälter • danach Händereinigung, ggf. Händedesinfektion 	Einmalhandschuhe unsteril	alle Mitarbeitenden bei entsprechenden Herstellungs- und Reinigungsarbeiten
Herstellungskleidung	<ul style="list-style-type: none"> • alle Tätigkeiten im Herstellungsbereich • Arbeiten am offenen Produkt 	<ul style="list-style-type: none"> • getrennte Aufbewahrung der Laborkleidung von der Strassenkleidung • Wechsel wöchentlich bzw. nach Verschmutzung 	Arbeitskittel, z.B. aus Baumwolle	alle Mitarbeitenden, die in der Herstellung tätig sind

21.1 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Was	Wann	Wie	Womit	Wer
Kopfhauben	<ul style="list-style-type: none">• Lange Haare• längere Tätigkeiten am offenen Produkt• Herstellung von Defekturen	<ul style="list-style-type: none">• gesamtes Haar muss verdeckt sein	Einmalhaube	Mitarbeitende am offenen Produkt
Mundschutz/ Nasenschutz	<ul style="list-style-type: none">• Mitarbeiter mit Atemwegs-erkrankungen, die Tätigkeiten im Herstellungsbereich ausführen• längere Tätigkeiten am offenen Produkt	<ul style="list-style-type: none">• Nase und Mund müssen bedeckt sein• Wechsel des Mundschutzes nach zwei Stunden	Einmalmundschutz	Mitarbeitende am offenen Produkt

**21.1.11 Muster eines Fertigungs- und Verpackungsprotokolls
(Anhang 2 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen)**

Ansatz: _____ Datum: _____ Chargen-Nr.: _____

FERTIGUNGSPROTOKOLL

Lot Nr.	Komponenten (inkl. Qualität)	Einheits-Menge	Berechnete Menge	Gewogene Menge	Visum
Total					

Fertigungsvorschrift:

Visum

Arbeitsplatz sauber und frei von unbenötigtem Material ja; Hygienevorschriften eingehalten ja; _____

I) _____ _____

II) _____ _____

III) _____ _____

IV) _____ _____

V) _____ _____

VI) _____ _____

VII) _____ _____

VIII) _____ _____

IX) _____ _____

X) Gesamtgewicht (Inhalt und Gefäss): _____ g; Sollgewicht: _____ g; Differenz: _____ g _____

Verwendete Geräte (inkl. Tara):

Bemerkungen zur Fertigung:

Hergestellt durch: _____ Kontrolliert durch: _____

VERPACKUNGSPROTOKOLL

Behältnisse:

Visum
Datum

Behältnis: _____ Ansatz von _____ ml/g/Stk abgefüllt in _____
_____ Behältnisse zu _____ ml/g/Stk _____

Etiketten:

Vorderseite (Musteretikette):

Rückseite / Boden (Musteretikette)

Geräte und Einstellungen:

Aufbewahrung, Haltbarkeit:

Lagerbedingungen:

Zeitliche Limitierung:

_____ Haltbarkeit: _____ Monate / Jahre _____
_____ Exp: _____ _____

PRÜFUNG (inkl. Spezifikationen)

Spezifikation:

Resultat:

FREIGABE

Freigabe durch: _____ Datum: _____

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

11.0/21.02.00

11.0/21.02.B

21.2 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Zytostatika in kleinen Mengen

21.2.B Begriffsbestimmungen

Die Verwendung von geschlossenen Systemen (im Sinne dieser Regeln) hat zum Ziel, das Risiko einer Kontamination der aseptisch hergestellten Arzneimittel auf ein Minimum zu reduzieren und ermöglicht insbesondere gewisse Erleichterungen der Anforderungen hinsichtlich Umgebungsbedingungen (siehe auch Kapitel 20.2.3.3.2 und 20.2.5.10).

11.0/21.02.A

21.2.A Einführung

21.2.A.1 Zweck

Der Zytostatika-Anhang regelt den Produktschutz und nicht den Arbeitnehmerschutz. Der Arbeitnehmerschutz ist in einer SUVA-Publikation «Sicherer Umgang mit Zytostatika» geregelt, die 2004 in einer neuen Fassung publiziert wurde.

Arzneimittel mit besonderen toxischen Eigenschaften umfassen insbesondere aseptisch hergestellte Zytostatika. Die beschriebenen Regeln können auch zur Herstellung anderer verwendungsfertiger, patientenindividualisierter Arzneimittel (zum Beispiel Virustatika und andere CMR-Substanzen, das heisst carcinogene, mutagene, reproduktionstoxische Substanzen) angewendet werden, die ein toxisches Potential, und auf Grund dessen, ein besonderes Kreuzkontaminationsrisiko aufweisen.

11.0/21.02.02

Stoffkittel sollten in geeigneten Behältern gesammelt und nach Möglichkeit getrennt gewaschen werden, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden. Bei der Reinigung von flüssigkeitsdicht imprägnierten Stoffkitteln sollten die Angaben des jeweiligen Herstellers bezüglich des Waschens beachtet werden.

21.2.2 Personal

21.2.2.2 Allgemeine Anforderungen

Während der Reinigung im Anschluss an die Herstellung soll auch das Reinigungspersonal sich nur in der unbedingt notwendigen Anzahl im Herstellungsraum aufhalten.

Im Sinne des Arbeitnehmerschutzes empfiehlt sich, den Beschäftigten eine regelmässige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung anzubieten (siehe SUVA-Publikation «Sicherer Umgang mit Zytostatika»).

Sowohl werdende als auch stillende Mütter sowie Jugendliche sind nicht mit der Herstellung von Zytostatika und mit der Reinigung in den Herstellungsbereichen zu betrauen (siehe SUVA-Publikation «Sicherer Umgang mit Zytostatika»).

21.2.2.3 Schulung und Fortbildung

Schulungen

Mögliche Themen für durchzuführende Schulungen sind:

- Aseptische Arbeitstechniken und Hygiene
- Räumlichkeiten, Ausstattung (Geräte, Hilfsmittel) Funktionsweise, Pflege, Reinigung
- Wirkungen und Nebenwirkungen der Stoffe mit toxischem Potential
- Umgang mit Stoffen mit toxischem Potential (Lagerung, Herstellung, Transport) einschliesslich Gefahrenquellen
- Verhalten bei Bruch oder Unfällen, insbesondere hinsichtlich Massnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung von Substanzen mit toxischem Potential (siehe auch die SUVA-Publikation «Sicherer Umgang mit Zytostatika»)
- Entsorgung von Resten der Substanzen mit toxischem Potential und kontaminierten Materials

Qualifizierung von herstellendem Personal

Eine Erstqualifizierung von herstellendem Personal erfolgt im Rahmen der Herstellung von Testansätzen, bei denen eine Simulation der regulären Herstellprozesse mit sterilem Nährmedium erfolgt (sogenannte Media Fills, vgl. auch Erläuterungen im Kapitel Eignungsprüfung). Wird in drei aufeinanderfolgenden Testansätzen keine Kontamination festgestellt, so gelten die Mitarbeiter, welche die Herstelltätigkeiten durchgeführt haben, als qualifiziert.

Die Requalifizierung von herstellendem Personal erfolgt in der Regel anhand der Herstellung eines einzelnen Testansatzes (Media Fills). Bestehen wesentliche Defizite, ist eine erneute Erstqualifizierung erforderlich.

21.2.2.4 Personalhygiene

Die Bereichskleidung sollte mindestens täglich gewechselt werden. Handschuhe sollten in Abhängigkeit von der Verwendungsdauer, den verwendeten Substanzen und dem spezifischen Kreuzkontaminationsrisiko mehrmals täglich gewechselt werden.

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

11.0/21.02.03

21.2.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

In Ergänzung zur Validierung des aseptischen Abfüllprozesses (Media Fills, siehe Kapitel 5.4) ist mittels regelmässiger, dokumentierter Überprüfungen nachzuweisen, dass die Abfüllung unter kontrollierten Raumbedingungen erfolgt und die geforderten Reinheitsklassen erreicht werden. Hierbei sollen die folgenden Mindestfrequenzen nicht unterschritten werden:

21.2.3.1 Grundsätze

Die Schaffung der Räume mit den besonderen infrastrukturellen Voraussetzungen sollte der zuständigen Behörde angezeigt werden, damit deren Einhaltung geprüft werden kann.

Physikalische Umgebungskontrollen	Messhäufigkeit
-----------------------------------	----------------

Sicherheitswerkbänke

Messungen der Druckdifferenz zwischen den Räumen	Vor Arbeitsbeginn, in der Regel täglich
--	---

Messungen der Anzahl Partikel in der Luft (Werkbank und Räume)	Jährlich
--	----------

Messungen der Luftwechselzahl der Räume (je Stunde)	Jährlich
---	----------

Messungen der Luftströmungsgeschwindigkeiten innerhalb der Werkbank	Jährlich
---	----------

Prüfung von HEPA-Filtern auf Integrität/Unversehrtheit (keine Lecks)	Jährlich
--	----------

Isolatoren

Prüfung des Isolators zur Aufrechterhaltung des Drucks (Druckhaltetest mit montierten Handschuhen)	Vor Arbeitsbeginn, in der Regel täglich
--	---

Requalifizierung des Isolators (einschliesslich Prüfung auf Dichtigkeit, Integrität/Unversehrtheit von Luftfiltern, Alarmen usw.)	Jährlich
---	----------

21.2.3.2 Allgemeine Anforderungen

Kritische Bereiche sind das Innere einer Sicherheitswerkbank oder eines Isolators.

Zytostatika-/Sicherheitswerkbänke oder Isolatoren sollten nur mit Desinfektionsmitteln behandelt werden, die vom Hersteller empfohlen werden.

Mikrobiologische Umgebungskontrollen	Messhäufigkeit
--------------------------------------	----------------

Sedimentationsplatten	Regelmässige Überprüfung bei der Zytostatikaherstellung empfohlen
-----------------------	---

Oberflächenproben	Regelmässige Überprüfung bei der Zytostatikaherstellung empfohlen
-------------------	---

Luftkeimsammlung	Regelmässige Überprüfung bei der Zytostatikaherstellung empfohlen
------------------	---

Abklatschtests von Handschuhen, die getragen werden	Regelmässige Überprüfung bei der Zytostatikaherstellung empfohlen
---	---

21.2.3.3 Herstellungsbereiche

21.2.3.3.1 Arbeitsumgebung

Die Regeln fordern den Einsatz von geeigneten Zytostatika-/Sicherheitswerkbänken. Als geeignet werden insbesondere nach EN 12469 (DIN 12 980) geprüfte Zytostatika-/Sicherheitswerkbänke angesehen.

Nur mikrobiologische Sicherheitswerkbänke nach DIN 12 950 Teil 10, die bereits für die aseptische Herstellung von Zytostatika in Betrieb sind, dürfen weiter verwendet werden.

Zum sachgerechten Betrieb von Zytostatika-/Sicherheitswerkbänken sollten diese vorzugsweise kontinuierlich in Betrieb sein. Ist dies nicht der Fall, soll eine ausreichende Vorlaufzeit gewährt werden, um die erforderlichen Reinheitsbedingungen zu erreichen. Ein kontinuierlicher Betrieb der Zytostatika-/Sicherheitswerkbank kann auch im Stand-by-Modus (bei geschlossener Frontscheibe) mit geringer Ventilatorgeschwindigkeit aufrecht erhalten werden. Die Angaben des Herstellers sollten beachtet werden.

Bei Isolatoren, die mit Überdruck betrieben werden, sollten geeignete Massnahmen getroffen werden, um bei Zwischenfällen (zum Beispiel Undichtigkeit des Isolators) das Personal und die Umgebung vor Kontaminationen mit Zytostatika zu schützen.

21.2.3.3.3 Mindestanforderungen an Reinnräume

Warnschilder oder ein Schliesskonzept sind mögliche Massnahmen, damit Unbefugte die Räumlichkeiten nicht betreten.

21.2.3.3.2 Reinraumqualität

Abweichend von den Forderungen des GMP-Leitfadens der PIC/S beziehungsweise der EU wird nicht gefordert, dass Sicherheitswerkbänke in jedem Fall in einem Raum der Reinheitsklasse B stehen müssen; je nach Zuordnung der Herstellung zu den definierten Risikogruppen ist für den Raum die Reinheitsklasse C beziehungsweise D ausreichend. Diese Erleichterung der Anforderung ist möglich, weil die Herstellung von Zytostatika unter besonders kontrollierten Bedingungen abläuft:

- Die Herstellung jedes Arzneimittels ist lückenlos und in der Regel patientenindividuell rückverfolgbar.
- Die Herstellung findet überwiegend im geschlossenen System statt.
- Das hergestellte Produkt ist zur alsbaldigen Anwendung am Patienten bestimmt.

21.2.3.4 Lagerbereiche

Zytostatika sollten getrennt von anderen Arzneimitteln gelagert und entsprechend gekennzeichnet werden.

11.0/21.02.04

11.0/21.02.05

21.2.4 Dokumentation

21.2.4.4 Fertigungsvorschriften

Es wird empfohlen, die Kompatibilität zwischen Trägerlösungen und Präparaten zu dokumentieren.

21.2.4.9 Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen

Neben dem üblichen Rezeptformular empfiehlt sich die Verwendung eines Anforderungsbogens, der eine standardisierte Verschreibung und Bearbeitung erlaubt.

21.2.5 Produktion

21.2.5.2 Allgemeine Anforderungen

Dem Apotheker kommt gemäss Heilmittelgesetz eine besondere Sorgfaltspflicht zu.

Die Plausibilitätskontrolle sollte mindestens Angaben zum Patienten und Angaben zum verordneten Arzneimittel umfassen:

- Name, Vorname, Geburtsdatum und gegebenenfalls Geschlecht des Patienten
- Gegebenenfalls Körpermasse, Körpergrösse und Körperoberfläche des Patienten
- Patientenindividuelle Faktoren (zum Beispiel Clearance)
- Therapieschema (einschliesslich Indikation)
- verschriebenes Zytostatikum/verschriebene Zytostatika und weitere im Rahmen desselben Therapieschemas verschriebene Arzneimittel (Art und Menge)
- Regeldosierung und daraus resultierende individuelle Dosierung
- Korrekturfaktor für eine angezeigte Dosisanpassung
- Angaben zur Trägerlösung (Art und Menge)
- Kompatibilität der verwendeten Bestandteile
- Applikationsform (Bolus, Kurzinfusion oder Infusion), Applikationsart (zum Beispiel intrathekal), Applikationssystem, Applikationszeit, Applikationsdatum und Applikationsdauer
- Wechselwirkungen mit den weiteren verschriebenen Arzneimitteln

21.2.5.4 Eignungsprüfung

Bei der Validierung eines Herstellungsverfahrens von Zytostatika im Sinne der vorliegenden Regeln steht die Validierung des aseptischen Herstellprozesses im Vordergrund. Sind die Herstellprozesse einzelner Produkte vergleichbar, so können sie hinsichtlich der Prozessvalidierung zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Für jede Produktgruppe sollte ein geeigneter Simulationsprozess definiert werden, bei welchem eine Simulation der regulären Herstellprozesse mit sterilem Nährmedium erfolgt (Media Fill). Der Simulationsprozess sollte so ausgestaltet werden, dass alle kritischen Prozessparameter der betreffenden Gruppe berücksichtigt werden. Zur Eingangvalidierung werden drei Testansätze hergestellt. Der betreffende aseptische Herstellprozess gilt als validiert, wenn in drei aufeinanderfolgenden Testansätzen keine Kontamination festgestellt wird.

Die Revalidierung eines validierten Herstellprozesses erfolgt in der Regel anhand der Herstellung eines einzelnen Testansatzes (Media Fills). Wird eine Kontamination festgestellt, soll deren Ursache abgeklärt und entsprechende Massnahmen sollen eingeleitet werden (zum Beispiel Schulung, Requalifizierung, Revalidierung).

Weitere Hinweise zur Durchführung einer Prozesssimulation (Media Fill):

- Die Simulation des Herstellprozesses mit sterilem Nährmedium sollte eine dem Produktionsumfang angemessene Anzahl hergestellter Einheiten umfassen und am Ende eines Arbeitstages durchgeführt werden.

21.2 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Zytostatika in kleinen Mengen

- Als flüssiges Nährmedium wird Sojapepton-Caseinpepton-Medium nach Ph. Eur. empfohlen.
- Die befüllten Behältnisse sollten mindestens 14 Tage inkubiert werden und dürfen nach diesem Zeitraum keine Trübung aufweisen. Hierbei wird üblicherweise zunächst mindestens 7 Tage lang bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C und anschliessend bis zu einer Gesamtdauer von mindestens 14 Tagen bei 30 bis 35 °C inkubiert.
- Anbringen von Angaben zur Verhaltensweise bei Zwischenfällen.

Es empfiehlt sich, die abgefüllten Zubereitungen zusätzlich in Folien einzuschweissen oder Tüten mit dicht sitzendem Adhäsionsverschluss zu verwenden. Die Angaben auf dem Etikett müssen hierbei deutlich lesbar bleiben.

21.2.5.7 Verpackungsmaterial

Für die eingesetzten Behältnisse und Medizinprodukte gelten folgende Spezifikationen:

- Es werden sterile Behältnisse für Parenteralia nach Pharmakopöe eingesetzt. Beispielsweise werden leere oder mit Trägerlösung vorgefüllte Kunststoffbehältnisse verwendet, wie Einmalspritzen, Infusionsbeutel und Infusionsflaschen, Reservoirs für tragbare Pumpen.
- Die pharmazeutische Qualität leerer Behältnisse soll belegt sein (Konformitätskennzeichnung oder Prüfzertifikat).
- Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel, Trägerlösung und Primärpackmittel ist zu prüfen.

Vorzugsweise sollten Primärpackmittel aus Kunststoff verwendet werden, sofern nicht Inkompatibilitäten zwischen den Rezepturbestandteilen und dem Kunststoff auftreten.

21.2.5.8 Verpackung, Lagerung und Transport

Die Kennzeichnung der Arzneimittel sollte beinhalten

- Name und Anschrift der herstellenden Apotheke
- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Gegebenenfalls Name und Anschrift der anfordernden Stelle (zum Beispiel Arztpraxis, Station, Abteilung)
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge
- Inhalt nach Masse oder Volumen
- Art der Applikation
- Gegebenenfalls Anwendungshinweise
- Lagerungshinweise
- Datum und falls erforderlich Uhrzeit der Herstellung
- Verwendbarkeitsfrist
- Sonstige qualitätssichernde Hinweise, zum Beispiel zum Transport (Kühlkette)
- Chargenbezeichnung.

Zytostatika-Präparate, die in Glasflaschen abgefüllt sind, sollten beim Transport in eine Polsterung (Zellstoff) eingelegt werden.

Die Kennzeichnung der Transportbehältnisse sollte beinhalten:

- Name und Anschrift der herstellenden Apotheke und der anfordernden Stelle (zum Beispiel Arztpraxis, Station, Abteilung)
- Beschriftung Zytostatika
- Lagerhinweis (zum Beispiel Kühlschrank)

21.2.5.9 Entsorgung der Abfälle

Das Entsorgungskonzept ist derart auszugestalten, dass eine Kreuzkontamination verhindert wird.

Im Hinblick auf die Entsorgung der bei der Herstellung von Zytostatika anfallenden Abfälle ist zwischen Zytostatikaresten und gering kontaminierten Abfällen zu unterscheiden.

Zytostatikareste

Dazu zählen zum Beispiel angebrochene, nicht aufgebrauchte Originalverpackungen aus der Werkbank, Zytostatika, deren Verfalldatum abgelaufen ist, und nicht oder nicht vollständig aufgebrauchte, applikationsfertige Zubereitungen.

Entsprechende Reste sollten getrennt von den übrigen Altarzneimitteln gesammelt und in dicht schliessenden Einmalbehältnissen eingesiegelt werden. Es wird empfohlen, die Behältnisse mit speziellen Etiketten zu kennzeichnen, sie über autorisierte Unternehmen der Sonderabfallentsorgung zuzuführen und einen Entsorgungsnachweis zu führen.

Gering kontaminierte Abfälle

Dazu zählen unter anderem sichtbar leere Flaschen, die Arzneistoffe mit toxischem Potential enthielten, benutzte Tupfer, leere Fertigarzneimittelpackungen, benutzte leere Spritzen, Kanülen, Spikes, Handschuhe, Arbeitsunterlagen.

Sie sollten nach Beendigung der Arbeiten in der Werkbank in die Arbeitsunterlage eingeschlagen oder in eine Kunststofftüte, die in ein durchstichfestes Behältnis verbracht wird, eingepackt werden. Die Entsorgung kann mit dem Hausmüll, jedoch getrennt von anderen Abfällen, erfolgen.

Anderer Abfall

Sonstige Abfälle sollten getrennt nach Materialsorte gesammelt, der Rest zum Hausmüll gegeben werden.

Beim Entsorgungskonzept sind die einschlägigen, diesbezüglichen Gesetzgebungen sowie die SUVA-Publikation «Sicherer Umgang mit Zytostatika» zu berücksichtigen.

21.2.5.10 Risikogruppen

Prozessdesign

Schon die Ausgestaltung des Prozessdesigns, das heisst die Festlegung der Anforderungen an ein Arzneimittel und dessen Herstellung, sollte im Hinblick auf eine Minimierung des Risikopotentials bei der Herstellung des betreffenden Arzneimittels erfolgen. Zum Prozessdesign gehören beispielsweise die Festlegung der Zusammensetzung, der Fertigungs-/Verpackungsvorschriften, der Umgebungsbedingungen während der Produktion, der In-Prozess-/Endkontrollvorschriften und der hierbei geltenden Spezifikationen.

Risikobewertung

Bei der aseptischen Herstellung von Zytostatika steht die Minimierung des Risikos einer mikrobiellen Kontamination im Vordergrund.

Aufgrund des hohen Kontaminationsrisikos einer aseptischen Abfüllung ist der Prozess in einer Werkbank der Reinraumklasse A oder einem Isolator und unter der ausschliesslichen Verwendung steriler Ausgangsstoffe und steriler Materialien durchzuführen. Die erforderliche Klasse des Reinraums, der die Werkbank beziehungsweise den Isolator umgeben muss (siehe Kapitel 20.2.3.3.2), ergibt sich aus einer Risikobewertung, bei welcher Faktoren berücksichtigt werden, die das Risiko eines Qualitätsmangels beeinflussen können und aufgrund derer der Prozess in eine Risikogruppe (hoch, mittel, niedrig) eingeteilt wird. Die im Kapitel 20.2.5.10 aufgezeigte Risikoeinteilung gibt einen Anhaltspunkt und ist im Einzelfall zu überprüfen. Die Überlegungen, aufgrund derer die Einteilung im Einzelfall erfolgt, sind zum Zweck der Nachverfolgbarkeit zu dokumentieren.

Zu den Faktoren, die das Risiko eines Qualitätsmangels insbesondere hinsichtlich einer mikrobiellen Kontamination beeinflussen können, gehören beispielsweise:

- Die vorgesehene Lagerungsdauer des hergestellten Arzneimittels bis zur Verwendung (sofortige Verwendung, Aufbewahrung bis 24 Stunden, Aufbewahrung länger als 24 Stunden) sowie die Dauer der Verwendung (Injektion, länger dauernde Infusion)
- Die Lagerungsbedingungen (zum Beispiel Kühlschrank, Raumtemperatur)
- Eine ausreichende Konservierung des Arzneimittels
- Die Anzahl der Patienten, für die der hergestellte Ansatz verwendet wird
- Die Anzahl durchgeführter Herstellungsschritte bis zum Vorliegen der verwendungsfertigen Form des Arzneimittels
- Die Verwendung von geschlossenen Systemen zur Herstellung

Durch Einflussnahme auf diese Faktoren kann entweder die Wahrscheinlichkeit verringert werden, dass ein Risiko wie eine mikrobielle Kontamination auftritt, oder aber die Folgen oder Auswirkungen eines aufgetretenen Risikos können minimiert werden.

So kann sich beispielsweise eine kurze Lagerdauer oder eine Aufbewahrung im Kühlschrank risikomindernd auswirken, da sie einen Einfluss auf eine etwaige mikrobielle Vermehrung haben.

Hingegen werden die Auswirkungen eines aufgetretenen Risikos grösser, je mehr Patienten das Produkt mit dem Qualitätsmangel erhalten.

Geschlossenes System

Beim Treffen entsprechender Vorsichtsmassnahmen (Herstellung in einer Reinraumklasse A unter Beachtung der diesbezüglichen Vorschriften) kann das einmalige Aufziehen einer Lösung aus einer kurzfristig geöffneten Brechampulle als geschlossenes System betrachtet werden.

Überprüfung der getroffenen Massnahmen

Der Erfolg der im Einzelfall getroffenen risikominimierenden Massnahmen ist durch eine Prozessvalidierung zu belegen.