

Festlegung der Bedingungen für die Herstellung und den Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln

Dokument gültig ab:	24.02.2017	
Dokumentnummer:	I-SMI.RL.03	Version 03
Klassifizierung:	öffentlich	
Ersetzt Dokument:	I-SMI.RL.03_02	vom: 31.07.2014
Zugeordneter Prozess:	SMI	
Übergeordnete SMI-Dokumente:	I-SMI.RL.01	
Referenzierte QMI-Dokumente:	-	

Genehmigung	Datum:	Unterschrift:
Autor/in:	<u>11.01.2017</u>	<u>Rosmarie Neeser</u>
Fachliche Prüfung:	<u>11.01.2017</u>	<u>Christian Schärer</u>
Genehmigung Direktor Swissmedic:	<u>24.02.2017</u>	<u>Jürg H. Schnetzer</u>
Freigabe VS-QMI: (formale Prüfung)	<u>24.02.2017</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>

1.	Zielsetzung und Geltungsbereich	3
2.	Grundlagen	3
3.	Definitionen und Abkürzungen	4
4.	Verantwortung.....	6
5.	Voraussetzungen für eine Bewilligung zur Herstellung und für den Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln.....	7
6.	Funktionstüchtiges System zur Sicherung der Qualität von Fütterungsarzneimitteln	8
7.	Betriebsorganisation / Personal.....	8
7.1	Ausreichend fachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal.....	8

7.2	Fachtechnisch verantwortliche Person (FVP)	8
7.3	Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung	9
7.4	Zweckmässige betriebliche Organisation	10
8.	Räumlichkeiten, Ausrüstung und Reinigung	10
8.1	Gebäude, Einrichtungen	10
8.2	Herstellungsausrüstung	10
8.3	Anforderungen an den Nachweis der Eignung von Geräten und Ausrüstungen	11
9.	Eignungsnachweis von Verfahren	12
9.1	Eignungsprüfung der Prozesse	12
9.2	Gefahrenanalyse nach dem HACCP-Konzept	12
9.3	Festlegung der kritischen Punkte	13
9.4	Homogenitäts- und Stabilitätsnachweis	13
9.5	Reinigungsnachweis	14
9.6	Reinigung und Wartung	15
9.7	Schädlingsbekämpfungskonzept	15
9.8	Schmierstoffe	15
10.	Produktion	15
10.1	Vorgaben für die Produktion von Fütterungsarzneimitteln	15
10.2	Weisungen zur Produktion von Fütterungsarzneimitteln	16
11.	Lagerung, Transport, Kennzeichnung, Auslieferung und Abgabe	16
11.1	Abgabe von Fütterungsarzneimitteln an den Tierhalter oder die Tierhalterin	17
12.	Dokumentationssystem	17
12.1	Dokumentation	17
12.2	Dokumentenlenkung	17
12.3	Rückverfolgbarkeit, Bilanzierung	18
12.4	Rückstellmuster	18
12.5	Beanstandungen und Produkterückruf	18
13.	Qualitätskontrolle	19
13.1	Qualitätskontrollplan	19
13.2	Vereinbarung bei externer Vergabe von Aufgaben der Qualitätskontrolle	19
14.	Import von Fütterungsarzneimitteln aus einem Staat mit einem vom Institut als gleichwertig anerkannten Zulassungssystem	19
15.	Bezugnahme auf Rechtsakte der Europäischen Gemeinschaft	20
16.	Änderungen zur Vorversion	20
17.	Anhänge	20

1. Zielsetzung und Geltungsbereich

Präambel

Bei der Herstellung und dem Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln für Nutztiere ist neben der Sicherheit und Wirksamkeit die Unbedenklichkeit der tierischen Produkte für die Konsumentin und den Konsumenten sicherzustellen.

Die Richtlinie legt gestützt auf die im Anhang 1 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1) aufgeführten, und damit in der Schweiz anwendbaren Richtlinie 90/167/EWG, die Bedingungen für die bewilligungspflichtige Herstellung und den Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln in der Schweiz fest. Erfahrungen mit der im 2008 erstmalig in Kraft gesetzten Richtlinie, sowie seither eingegangene Rückmeldungen von involvierten Vollzugsstellen und der betroffenen Industrie, wurden im Rahmen einer Revision (Version 2) berücksichtigt.

Futtermittelproduzenten müssen gemäss Art. 42 und Art. 44 der Futtermittel-Verordnung (FMV; SR 916.307) über ein Qualitätssicherungssystem und schriftliches Verfahren gemäss den HACCP-Grundsätzen verfügen. Die betroffenen Personen müssen den zuständigen Kontrollbehörden des Bundes und der Kantone nachweisen, dass sie das HACCP-Verfahren oder die vom Bundesamt für Landwirtschaft genehmigten Leitlinien der betreffenden Branche für eine gute Verfahrenspraxis anwenden. Damit der Futtermittelproduzent, der Fütterungsarzneimittel herstellt und vertreibt, die Anforderungen der Heilmittelgesetzgebung in sein gesamtbetriebliches HACCP-Konzept integrieren kann, ist diese Richtlinie an die HACCP-Systematik angelehnt. Deshalb wird bei einigen Punkten rund um die Futtermittel- und Lebensmittelsicherheit auf die Bestimmungen der Landwirtschafts- und Lebensmittelgesetzgebung verwiesen. Die Überwachung der Abgabe von Fütterungsarzneimitteln erfolgt durch die Kantonstierärztinnen.

Zielsetzung

Diese Richtlinie soll die gute Herstellungs- und Vertriebspraxis von Fütterungsarzneimitteln nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durch die Futtermittelproduzenten gewährleisten sowie Konsumentinnen und Konsumenten vor unerwünschten Tierarzneimittelrückständen in Lebensmitteln tierischer Herkunft schützen. Dazu werden die in der Schweiz geltenden gesetzlichen Bedingungen zusammengefasst, mit Ausnahme der tierseuchenrechtlichen Bedingungen.

Mit dieser Richtlinie sollen zudem Lücken in den Schnittstellen zu den Kontrollen von anderen Behörden geschlossen werden.

Geltungsbereich

Die Richtlinie richtet sich an die Inspektorate der Kantone mit dem Ziel, eine einheitliche Inspektionspraxis im schweizerischen Inspektionswesen gemäss Art. 44 der AMBV zu gewährleisten. Sie ist die fachliche Grundlage für die Inspektionen nach dem Heilmittelrecht, die von den Inspektoraten der Kantone und Swissmedic durchgeführt werden.

2. Grundlagen

Als gesetzliche Grundlagen für die Erstellung dieser Richtlinie dienen:

- Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG; SR 812.21)
- Art. 3 ff der Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV; SR 812.212.1) sowie die in der Schweiz als Regeln der Guten Herstellungs- und Vertriebspraxis (GMP und GDP) anzuwendende Richtlinie 90/167/EWG des Europäischen Rates vom 26. März 1990 zur Festlegung der Bedingungen für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln in der Gemeinschaft

- Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (94/C 63/03)
- Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV; SR 812.212.27)
- Verordnung des EDI über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (FIV; SR 817.021.23)
- Verordnung über die Produktion und das Inverkehrbringen von Futtermitteln (FMV; SR 916.307)
- Verordnung des WBF über die Produktion und das Inverkehrbringen von Futtermitteln, Zusatzstoffen für die Tierernährung, Silierungszusätzen und Diätfuttermitteln (FMBV; SR 916.307.1)
- Swissmedic Merkblatt „Bewilligungsanforderungen Futtermittelproduzenten, die Fütterungsarzneimittel herstellen“ vom 4. September 2006
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human, Q9 Quality Risk Management Q9

Der Erlass dieser Richtlinie erfolgt auf der Grundlage von Art. 44 AMBV.

3. Definitionen und Abkürzungen

Arzneimittelvormischungen = AMV (ehemals Medizinalkonzentrate)	Tierarzneimittel, bestehend aus Wirkstoffen und Hilfsstoffen, die zur Beimischung zu Futtermitteln oder Trinkwasser oder zur direkten Verabreichung an eine Tiergruppe bestimmt sind (Art. 2 Bst. a AMBV).
Agroscope	Forschungsanstalt Agroscope: Forscht vom Futtermittel über die Produktion und Verarbeitung bis zum Lebensmittel tierischer Herkunft und ist verantwortlich für die Amtliche Futtermittelkontrolle.
Bilanzierung	Ein Vergleich zwischen der theoretischen und der tatsächlich hergestellten Produkt- oder Materialmenge unter angemessener Berücksichtigung der normalen Schwankungen.
CCP (= Critical Control Point)	Ein kritischer Kontrollpunkt ist hinsichtlich der Lebensmittelsicherheit eine relevante Stufe, auf der es möglich und von entscheidender Bedeutung ist, das betreffende Risiko zu vermeiden, zu beseitigen oder auf ein annehmbares Mass zu reduzieren (gemäss Codex Alimentarius). Als kritischer Punkt gilt ein Prozessschritt in einem Verfahren im Herstellungsprozess, welcher ohne gezielte Steuerung zu einem Verlust oder zu einer bedeutenden Abweichung von einem erforderlichen Soll-Zustand aus Sicht der Qualität und Sicherheit führen kann.
Charge	Eine in einem Arbeitsgang oder einer Reihe von Arbeitsgängen gefertigte, als homogen zu erwartende definierte Menge an Ausgangsstoff, Verpackungsmaterial oder Produkt.
Chargenfreigabe	Die fachtechnisch verantwortliche Person muss bescheinigen, dass die Charge den Spezifikationen entspricht, bevor sie ausgeliefert, d.h. für den Grosshandel oder die Abgabe frei gegeben wird. Die Bewertung des Fertigproduktes sollte alle relevanten Faktoren umfassen, insbesondere auch die Qualitätssicherung bei der Produktion der Fütterungsarzneimittel. Die Tätigkeiten, die zur Chargenfreigabe führen, können delegiert werden, jedoch nicht die Verantwortung für die Chargenfreigabe.

Fachtechnisch verantwortliche Person (FVP)	Die fachtechnisch verantwortliche Person übt die unmittelbare fachliche Aufsicht über den Betrieb bei der Herstellung und dem Vertrieb von Arzneimitteln aus.
Futtermittel	Futtermittel sind Stoffe oder Erzeugnisse, inklusive Zusatzstoffe, verarbeitet, teilweise verarbeitet oder unverarbeitet, die zur oralen Fütterung von Nutztieren oder Heimtieren bestimmt sind (Definition gemäss Art. 3 Abs. 1 der Futtermittel-Verordnung).
Fütterungsarzneimittel = FüAM (ehemals Medizinalfutter)	Verwendungsfertige Tierarzneimittel, bestehend aus einem Gemisch einer Arzneimittelvormischung und Futtermittel oder Trinkwasser (Art. 2 Bst. d AMBV).
GDP (Good Distribution Practice)	Gute Vertriebspraxis stellt sicher, dass das Qualitätsniveau im ganzen Vertriebsnetz aufrechterhalten wird, so dass Fütterungsarzneimittel an Landwirte abgegeben werden, ohne dass sich die Eigenschaften der darin enthaltenen Arzneimittelvormischungen verändert haben.
GMP (Good Manufacturing Practice)	Gute Herstellungspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, der gewährleistet, dass Produkte gleichbleibend nach den Qualitätsstandards produziert und geprüft werden, die den vorgesehenen Verwendungen und den Zulassungsunterlagen entsprechen.
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points - Gefahrenanalyse und kritische Lenkungspunkte (gemäss Codex Alimentarius).
Herstellung	Unter der Herstellung eines Fütterungsarzneimittels werden sämtliche Arbeitsgänge von der Beschaffung der Arzneimittelvormischung über die Verarbeitung bis zur Verpackung, Lagerung und Auslieferung des Fütterungsarzneimittels sowie die Qualitätskontrollen und die Freigaben verstanden (Art. 4 Abs.1 Bst. c HMG).
Homogenität	Gleichartigkeit, gleiche Beschaffenheit.
Inverkehrbringen	Vertreiben und Abgeben von Heilmitteln (Art. 4 Bst. d HMG).
Kontamination	Das unerwünschte Einbringen von Verunreinigungen chemischer oder mikrobiologischer Natur oder von Fremdstoffen in oder auf Rohmaterialien, Zwischenprodukten und Endprodukten während der Produktion, Probenahme, Verpackung, Lagerung oder Transport.
Kreuzkontamination	Verunreinigung eines neuen Produktes bei Produktwechsel durch zuvor in der Anlage verschleppte Einzelkomponenten oder Mischungen und Abtrennung eines Mengenanteils einer Mischung oder Einzelkomponente aus einer Produktionscharge und dessen Verbleib in der Anlage oder in Elementen der Anlage als Rest, Rückstand, Anbackung, Kruste, Ablagerungen in toten Stellen u.a..
Qualitätskontrolle	Überprüfen und Testen, dass die Spezifikationen eingehalten werden.
Stabilität	Beständigkeit, Festigkeit, Dauerhaftigkeit.
Sonderbewilligung	Bewilligung, erteilt durch Swissmedic an eine Medizinalperson (i.d.R. Tierärztin/Tierarzt) für die Einfuhr eines in der Schweiz

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	nicht zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung eines bestimmten Tieres oder Tierbestandes (Art. 20 Abs. 2 HMG, Art. 36 Abs. 6 AMBV i.V. m. Art. 7 TAMV). Jede unerwartete und/oder schädliche Reaktion, die nach der Anwendung eines Arzneimittels auftritt. Folgende Begriffe sind ebenfalls unter UAW einzuordnen: Unwirksamkeit der Tierarzneimittel inkl. Resistenz gegen Antibiotika oder Antiparasitika; Überempfindlichkeitsreaktionen; Missbrauch von Tierarzneimitteln; Gewöhnung/Abhängigkeit; zu hohe Rückstandswerte in Lebensmitteln nach vorgeschriebener Absetzfrist; diverse Qualitätsmängel; Ökotoxizität; unerwünschte Wirkung bei Personen, die Tierarzneimittel an Tieren anwenden.
Eignungsnachweis von Prozessen, Methoden und Verfahren	Ein dokumentiertes Programm, das ein hohes Mass an Gewissheit bietet, dass ein bestimmter Prozess, eine spezifische Methode oder ein System beständige Ergebnisse hervorbringt, die zuvor festgelegte Akzeptanzkriterien erfüllen. Nachweisen, dass die Kombination der Beherrschungs-Massnahmen gewährleistet, dass das für die identifizierten Gefahren annehmbare Mass im Endprodukt unterschritten wird. Futtermittelproduzenten müssen gemäss Art. 42 und 44 der Futtermittelverordnung über ein Qualitätssicherungssystem und schriftliches Verfahren gemäss den HACCP-Grundsätzen verfügen, das als Minimalanforderung für GMP Annex 15 gelten kann.
Verifizieren	Bestätigung durch einen objektiven Nachweis, dass die festgelegten Anforderungen und Vorgaben erfüllt worden sind.
Vertreiben	Die entgeltliche oder unentgeltliche Übertragung oder Überlassung eines Heilmittels mit Ausnahme des Abgebens (Art. 4 Bst. e HMG).
AMBV	Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, SR 812.212.1.
AMZV	Arzneimittel-Zulassungsverordnung, SR 812.212.22.
FIV	Fremd- und Inhaltsstoffverordnung, SR 817.021.23.
FMBV	Futtermittelbuch-Verordnung, SR 916.307.1.
FMV	Futtermittelverordnung, SR 916.307.
HMG	Heilmittelgesetz, SR 812.21.
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use.
TAMV	Tierarzneimittelverordnung, SR.812.212.27.

4. Verantwortung

Die Richtlinie ist für Inspektorate, die ihre Tätigkeit auf der Grundlage von Art. 60 HMG ausüben, eine verbindliche, fachliche Vorgabe.

5. Voraussetzungen für eine Bewilligung zur Herstellung und für den Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln

Voraussetzungen gemäss Art. 3 Abs. 1 AMBV für eine Betriebsbewilligung sind, dass

- a) im Betrieb ein funktionstüchtiges System zur Sicherung der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln betrieben wird und sich die Geschäftsleitung und das Personal der einzelnen betroffenen Bereiche daran aktiv beteiligen;
- b) jedem Bereich so viele sachkundige, für die jeweiligen Aufgaben ausgebildete Personen zur Verfügung stehen, dass die Ziele der Qualitätssicherung erreicht werden;
- c) dem Betrieb eine fachtechnisch verantwortliche Person im Sinne von Art. 5 zur Verfügung steht;
- d) die betriebliche Organisation zweckmässig ist;
- e) der Betrieb so angeordnet, ausgelegt, nachgerüstet und in Stand gehalten wird, dass die sichere Herstellung von Arzneimitteln gewährleistet ist und Räumlichkeiten und Ausrüstungen, welche die Qualität von Arzneimitteln beeinflussen können, qualifiziert werden;
- f) ein Dokumentationssystem vorhanden ist, das die Arbeitsanweisungen, Verfahrensbeschreibungen und Protokolle über die relevanten Vorgänge im Rahmen der Herstellung umfasst;
- g) Herstellungs-, Prüf- und Reinigungsverfahren validiert sind;
- h) die Qualitätskontrolle von der Produktion unabhängig ist;
- i) die Sorgfaltspflichten nach Art. 4 eingehalten werden.

Zusätzlich muss sichergestellt sein,

- dass die Abgabe von Fütterungsarzneimitteln nur auf Verschreibung einer Tierärztin oder eines Tierarztes erfolgt (Art. 24 HMG). Alle zugelassenen Arzneimittelvormischungen sind rezeptpflichtig;
- dass Arzneimittelvormischungen zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bei einer Firma mit Grosshandelsbewilligung von Swissmedic bezogen werden. Das gängige Arzneimittelversorgungskonzept "Herstellung-Grosshandel-Detailhandel" in Europa sieht vor, dass Grosshändler an Detailhändler liefern können. Detailhändler (Tierarzneimittelapotheken, selbstdispensierende Tierärztinnen oder Tierärzte und beschränkt Futtermühlen) dürfen an die Endverbraucher abgeben;
- dass Herstellungsbetriebe Fütterungsarzneimittel erst abgeben, wenn das Rezept auf dem amtlichen Formular vorliegt. Die nachträgliche Ausstellung eines Rezeptes ist verboten. Rezepte dürfen nur einmal ausgeführt werden, d.h. für eine einmalige Lieferung (Art. 17 TAMV). Die Abgabe darf gestützt auf eine von der verschreibenden Tierärztin oder vom verschreibenden Tierarzt unterschriebene Fax-Kopie des amtlichen Rezeptes erfolgen, wenn die Firma über ein Kontrollsystem verfügt, mit welchem sie sicherstellt, dass sie die entsprechenden Originale erhält.

Weitere Voraussetzung für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln

- Der Betrieb muss die Bedingungen für die Herstellung von Mischfuttermitteln gemäss Futtermittel-Verordnung erfüllen. Dies erfordert je nach Art der in Verkehr gebrachten Futtermittel eine Registrierung (Art. 47 FMV) oder eine Zulassung des Betriebes (Art. 48 FMV).
- Die Tierärztin oder der Tierarzt hat die im 2. Abschnitt der TAMV festgelegten Vorschriften für die Verschreibung von Tierarzneimitteln für Nutztiere zu beachten.
- Die verschreibende Tierärztin oder der verschreibende Tierarzt muss für Fütterungsarzneimittel das offizielle Rezeptformular mit Anwendungsanweisung für die orale Gruppentherapie benutzen (Art. 16 TAMV). Das unterzeichnete Original des Formulars ist für den Hersteller des Fütterungsarzneimittels bestimmt. Die verschreibende Tierärztin oder der verschreibende Tierarzt händigt der Tierhalterin oder dem Tierhalter eine Kopie aus und behält eine weitere Kopie für sich. Eine Kopie geht an die Kantonstierärztin oder den Kantonstierarzt.

- Landwirte, die auf hofeigenen technischen Anlagen Futtermitteln Arzneimittel beimischen, benötigen eine Herstellungsbewilligung des Institutes (Art. 18 TAMV).
- Keine Herstellungsbewilligung des Institutes brauchen Landwirte, die für den eigenen Tierbestand (Art. 18 TAMV):
 - höchstens eine Tagesration für die zu behandelnden Tiere herstellen;
 - Tierarzneimittel manuell im Trog der Ration beimischen (Top dressing).

6. Funktionstüchtiges System zur Sicherung der Qualität von Fütterungsarzneimitteln

Beantragt ein Futtermittelproduzent eine Bewilligung von Swissmedic, muss er gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. a AMBV nachweisen, dass:

im Betrieb ein funktionstüchtiges System zur Sicherung der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln betrieben wird und sich die Geschäftsleitung und das Personal der einzelnen betroffenen Bereiche daran aktiv beteiligen.

Unter einem funktionstüchtigen System wird verstanden, dass einerseits die Anlagen so aufgebaut sind, dass die geforderte Homogenität und Stabilität sowie das Verhindern bzw. Minimieren von Kreuzkontaminationen der hergestellten Ware sichergestellt wird. Andererseits werden darunter die betriebsinternen Weisungen zur Qualitätssicherung verstanden, wie beispielsweise die Pflege der Dokumente und die rückverfolgbare Aufzeichnung von Änderungen, Schulung und Qualifizierung des Personals. Wichtig ist zudem die Aufarbeitung von Fehlern und Abweichungen mit Vorbeuge- und Korrekturmassnahmen. Grundlage des Qualitätssicherungssystems kann eine Risikoanalyse auf Basis des HACCP-Konzeptes sein.

7. Betriebsorganisation / Personal

7.1 Ausreichend fachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal

Beantragt ein Futtermittelproduzent eine Betriebsbewilligung von Swissmedic, muss er gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. b AMBV nachweisen, dass:

jedem Bereich so viele sachkundige, für die jeweiligen Aufgaben ausgebildete Personen zur Verfügung stehen, dass die Ziele der Qualitätssicherung erreicht werden.

Es ist ein Organisations- und Stellenplan mit Angabe der jeweiligen Befähigung (Diplome, Berufserfahrung) und der Verantwortungsbereiche des leitenden Personals zu erstellen. Das gesamte Personal ist schriftlich eindeutig über seine Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Befugnisse zu informieren, insbesondere bei jeder Änderung, damit die Qualität und Sicherheit der Fütterungsarzneimittel gewährleistet ist. Der Futtermittelproduzent hat sicherzustellen, dass die Vorgaben für die Gute Praxis bei der Herstellung und dem Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln den relevanten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bekannt sind und von diesen verstanden und umgesetzt werden. Die Schulung des Personals für den Prozess Herstellung und Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln ist zu dokumentieren. Das Personal ist in der Lage, zu diesen Vorgaben Auskunft zu geben und aufzuzeigen, wie diese Weisungen umgesetzt werden.

7.2 Fachtechnisch verantwortliche Person (FVP)

Beantragt ein Futtermittelproduzent eine Bewilligung von Swissmedic, muss er gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. c AMBV nachweisen, dass:

dem Betrieb eine fachtechnisch verantwortliche Person im Sinne von Art. 5 AMBV zur Verfügung steht. Die fachtechnisch verantwortliche Person übt die unmittelbare fachliche Aufsicht über den Betrieb bei der Herstellung und dem Vertrieb von Arzneimitteln aus.

Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln bestimmt eine fachtechnisch verantwortliche Person, welche die Bestimmungen des HMG, der AMBV, der TAMV, der FMV, der FMBV und der FIV kennt und die Anforderungen in Art. 5 der AMBV erfüllt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Anforderungen an die Ausbildung und die Erfahrung der fachtechnisch verantwortlichen Person aufgeführt. Die Anforderungen sind Richtwerte.

Geeignete Ausbildung	Erfahrung
Chemieorientiertes naturwissenschaftliches Hochschulstudium (z.B. Pharmazie, Chemie)	1 Jahr Erfahrung im GMP-Umfeld*
Anderes naturwissenschaftliches Hochschulstudium (z.B. Ing. Agronomie, Biologie), Futtermitteltechniker, Tierarzt	2 Jahre Erfahrung im GMP-Umfeld*
Berufslehre im Chemie- oder Pharmabereich (z.B. Chemie-Laborant, dipl. Drogist HF)	3 Jahre Erfahrung im GMP-Umfeld*
Berufslehre im Lebensmittelbereich (z.B. Müller, Lebensmitteltechnologe)	4 Jahre Erfahrung im GMP-Umfeld*

* Wovon 1 Jahr GMP-Erfahrung in einem Umfeld, wo Fütterungsarzneimittel hergestellt werden.

Die fachtechnisch verantwortliche Person hat die folgenden Aufgaben:

- Sie übt die unmittelbare fachliche Aufsicht über den Betrieb aus und stellt insbesondere den sachgemässen Umgang mit Arzneimitteln sicher.
- Die fachtechnisch verantwortliche Person muss aufzeigen können, welche fachlichen und disziplinarischen Weisungsbefugnisse sie gegenüber den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Prozess Herstellung und Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln besitzt, um ihre Aufgaben wahrnehmen zu können. Dies kann in Form eines Vertrags, Stellenbeschriebs, Pflichtenhefts oder Organigramms vorliegen.
- Die fachtechnisch verantwortliche Person muss ausreichend Zeit für ihre Aufgaben haben und haftet für die Qualität der Herstellung und des Vertriebes von Fütterungsarzneimitteln persönlich. Sie muss direkt Weisungen in schriftlicher oder mündlicher Form an die unterstellten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter erlassen, sie zu Ausbildungen anbieten, diese laufend auf die Durchführung der Tätigkeiten kontrollieren und die Herstellung jederzeit stoppen können, wenn sich dies als erforderlich erweist.
- Sie kennt die Produktionsverfahren zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln.
- Sie muss dafür sorgen, dass die Fütterungsarzneimittel den Spezifikationen entsprechen. Das Rezept für die orale Gruppentherapie einer Tierärztin oder eines Tierarztes gilt als Teil der Spezifikation.
- Sie hat die einzelnen Vorgaben bezüglich der Sicherung der Qualität der Fütterungsarzneimittel zu überprüfen und geeignete Massnahmen festzulegen, welche die Einhaltung der spezifischen Anforderungen des Fütterungsarzneimittels wie zum Beispiel Homogenität und Stabilität gewährleisten. Diese Anforderungen müssen auch nach wesentlichen Änderungen der Prozesse, Anlagen, etc. durch entsprechende Überprüfung des Systems sichergestellt werden.

7.3 Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung

Vermutete oder nachgewiesene unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind meldepflichtig und müssen von der fachtechnisch verantwortlichen Person oder der verschreibenden Tierärztin oder vom verschreibenden Tierarzt an eine in Anhang 3 aufgeführte Stelle gemeldet werden.

7.4 Zweckmässige betriebliche Organisation

Beantragt ein Futtermittelproduzent eine Bewilligung von Swissmedic, muss er gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. d AMBV nachweisen, dass:

die betriebliche Organisation zweckmässig ist.

Eine zweckmässige betriebliche Organisation bedeutet, dass die Aufgaben, Kompetenzen und Verantwortlichkeiten festgelegt sind, damit die Herstellung und der Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln geregelt ablaufen.

8. Räumlichkeiten, Ausrüstung und Reinigung

Beantragt ein Futtermittelproduzent eine Bewilligung von Swissmedic, muss er gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. e AMBV nachweisen, dass:

der Betrieb so angeordnet, ausgelegt, nachgerüstet und in Stand gehalten wird, dass die sichere Herstellung von Arzneimitteln gewährleistet ist und Räumlichkeiten und Ausrüstungen, welche die Qualität von Arzneimitteln beeinflussen können, qualifiziert werden.

8.1 Gebäude, Einrichtungen

Anhang 11 der FMBV kann als Minimalanforderung betrachtet werden, welche ein Betrieb zur Einhaltung der entsprechenden GMP-Richtlinie (Kapitel 3) erfüllen muss. Die Umsetzung der Anforderungen von Anhang 11 stellt zudem sicher, dass die Ausgangsstoffe für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln (Futtermittel und Futterzusatzstoffe) den gesetzlichen Anforderungen entsprechen.

8.2 Herstellungsausrüstung

Die Ausrüstung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln (von der Annahme der Futtermittelkomponenten und Arzneimittelvormischungen bis zur Auslieferung des Fütterungsarzneimittels) ist so konzipiert, dass sie eine möglichst kontaminations- und verschleppungsfreie Herstellung von homogenen und stabilen Fütterungsarzneimitteln gewährleistet.

Die Ausrüstung muss deshalb gut zu reinigen und zu trocknen und problemlos zu warten sein. Sie muss so angelegt sein, dass Fehler im Produktionsablauf vermieden werden und, dass keine anlagenbedingte Begünstigung von verschleppbaren Ablagerungen stattfindet. Dazu gewährleistet sie auch, dass Fremdkörper, wie beispielsweise Steine, Metallteile und dergleichen, ausgeschieden werden können.

Zur Minimierung von Verschleppungen sind folgende Vorgaben zu erfüllen:

- Tote Stellen in der Anlage vermeiden;
- Die Auslegung der Förderanlagen für Mikrokomponenten / Vormischungen beachten und Unterfüllungen vermeiden;
- Regeln zum Reinigen und Spülen der Herstellungsausrüstung definieren und umsetzen;
- Produktions- und Transportreihenfolge mit Risikokategorien definieren und umsetzen;
- Aspiration (Entstaubung) kontrollieren und Filterstäube entsorgen;
- Dosierzellen und Zwischenbehälter kontrollieren und vollständig leeren. Dabei ist die Auslaufcharakteristik der Silos zu beachten;
- Überdimensionierte Förder- und Lagerbehälter sind zu vermeiden;
- Einsatz und Rückverwertung von Resten, Rücknahmen (Futterretouren) und Rückstellmuster sind zu regeln;
- Die Vernichtung von Fütterungsarzneimittel ist zu dokumentieren.

Die dafür notwendigen betriebsspezifischen Regeln sind schriftlich zu erstellen. Die Umsetzung ist nachzuweisen.

Bei erhöhtem Verschleppungsrisiko sind zusätzliche Massnahmen zu definieren, um eine möglichst kontaminationsarme Herstellung sicherzustellen. Ein erhöhtes Verschleppungsrisiko besteht insbesondere bei:

- Loseauslieferungen (= Bulkware) durch das zusätzliche Verschleppungsrisiko in der Logistikkette (Transportfahrzeuge, Beladen, Entladen);
- Transport von Arzneimittelvormischungen und Fütterungsarzneimittel mit mechanischen Fördererelementen, wie beispielsweise Schneckenförderer und Elevatoren.

Bei Ersatz und Umrüstung von Anlagen müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vermeidung von verschleppungsträchtigen Fördererelementen, wie Schneckenförderer und Becherelevatoren (z.B. durch pneumatische Fördersysteme);
- End-of-line Verfahren: Die Arzneimittelvormischung wird erst ganz am Schluss des Produktionsprozesses beigemischt. Anschliessend wird das Fütterungsarzneimittel direkt abgesackt oder in Transportfahrzeuge verladen;
- Zugabe von Mikrokomponenten bzw. Vormischungen möglichst direkt in den Hauptmischer;
- Anti-adhäsive Auskleidung von Mischern.

8.3 Anforderungen an den Nachweis der Eignung von Geräten und Ausrüstungen

Die Eignung der Geräte und Ausrüstungen muss nachgewiesen werden. In einem ersten Schritt sind die qualitätsrelevanten Geräte und Ausrüstungen zu identifizieren und der Umfang des Eignungsnachweises für jedes identifizierte Gerät festzulegen. Dies geschieht auf Basis einer Risikoanalyse. Die Übereinstimmung des Designs mit den Benutzeranforderungen, die korrekte und plangemässe Installation, die korrekte Funktion von Einzelkomponenten und das korrekte Zusammenspiel der Einzelkomponenten in der Gesamtanlage müssen überprüft und dokumentiert werden.

Die Überprüfung der Eignung der Geräte und Ausrüstungen umfasst folgende Mindestvorgaben:

- Präzise, dokumentierte Beschreibung der Anlage;
- Detaillierte Vorgaben zur (periodischen) Kalibrierung resp. Funktionskontrolle aller Messstellen;
- Kalibrierung der Messgeräte, die auf einen Standard rückverfolgbar ist;
- Bedienungs- und Herstelleranleitung;
- Kontrolle des Herstellverfahrens mittels Nachweis der Homogenität und Einhaltung der Vorgaben zur maximal tolerierbaren Verschleppung.

Eignungsprüfungen und deren Resultate sind nachvollziehbar zu protokollieren. Qualitätsrelevante Messgeräte sind nach erfolgtem Eignungsnachweis in regelmässigen Abständen zu kalibrieren.

Sämtliche bei der Herstellung von Fütterungsarzneimitteln verwendete Waagen und Messgeräte müssen für die Skala der zu ermittelnden Gewichte oder Volumen geeignet sein und regelmässig auf Genauigkeit kalibriert werden.

Alle bei der Herstellung von Fütterungsarzneimitteln verwendeten Mischanlagen müssen für die Skala der zu ermittelnden Gewichte oder Volumen geeignet und in der Lage sein, angemessene homogene Mischungen und Verdünnungen herzustellen.

9. Eignungsnachweis von Verfahren

Beantragt ein Futtermittelproduzent eine Bewilligung von Swissmedic, muss er gewährleisten, dass gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. g AMBV

die Herstellungs-, Prüf- und Reinigungsverfahren validiert sind.

Er muss nachweisen, dass die Räumlichkeiten und Anlagen sowie die definierten Herstell-, Prüf- und Reinigungsverfahren geeignet sind, um die Qualität von Fütterungsarzneimitteln reproduzierbar zu gewährleisten. Die reproduzierbare Qualität muss innerhalb vorgängig definierter Akzeptanzkriterien liegen.

9.1 Eignungsprüfung der Prozesse

Es ist sinnvoll, die Eignungsprüfung aller Prozesse „Herstellung und Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln“ analog den Prozessen für die Herstellung von Futtermitteln in das HACCP-System zu integrieren.

Die Eignungsprüfung muss dokumentiert sein. In einem ersten Schritt sind die qualitätsrelevanten Herstellschritte zu identifizieren und der Umfang des Eignungsnachweises für jeden identifizierten Herstellschritt festzulegen. Dies geschieht auf Basis einer Risikoanalyse, vorzugsweise mit dem in der Futtermittelindustrie üblichen HACCP-Konzept. In einem Plan werden die durchzuführenden Prüfungen inklusive Akzeptanzkriterien beschrieben.

Die Untersuchungen und deren Resultate sind nachvollziehbar zu protokollieren. Nach der Durchführung werden die Resultate der Überprüfung der Herstellprozesse in einem Bericht zusammengestellt. Qualitätsrelevante Prozessparameter sind auch nach dem Eignungsnachweis der Herstellprozesse in geeignetem Ausmass zu überwachen. Der Bedarf einer erneuten Überprüfung ist periodisch oder bei geplanten Änderungen zu beurteilen. Sowohl die Beurteilung als auch ein allfällig daraus resultierender erneuter Eignungsnachweis von Herstellverfahren ist zu dokumentieren.

Liste (nicht abschliessend) von häufig kritischen Punkten in Herstellprozessen:

- Futterart (Pellets, Mehl, Milchpulver, Fettgehalt);
- Mischdauer;
- Mischer-Füllgrad (beispielsweise werden 500 kg in einem 2 Tonnen Mischer hergestellt);
- Homogenität;
- Kalibrierung von Messstellen.

9.2 Gefahrenanalyse nach dem HACCP-Konzept

Betriebe, die Fütterungsarzneimittel produzieren, müssen gemäss den GMP-Anforderungen eine Gefahrenanalyse durchführen (GMP Annex 15 Punkt 1). Das in der Futtermittelgesetzgebung geforderte HACCP-Konzept kann als Minimalanforderung für die Gefahrenanalyse dienen.

Die Gefahrenanalyse sollte folgende Punkte beinhalten:

- Ermittlung von Gefahren, die vermieden oder auf ein annehmbares Mass reduziert werden müssen;

- Bestimmung der kritischen Kontrollpunkte, anhand derer im Hinblick auf die Vermeidung oder Reduzierung ermittelter Gefahren zwischen akzeptablen und nicht akzeptablen Werten unterschieden werden kann;
- Bestimmung der kritischen Kontrollpunkte auf der (den) Prozessstufe(n), auf der (denen) eine Kontrolle notwendig ist, um eine Gefahr zu vermeiden oder auf ein annehmbares Mass zu reduzieren;
- Festlegung von Grenzwerten für diese kritischen Kontrollpunkte, anhand derer im Hinblick auf die Vermeidung oder Reduzierung ermittelter Gefahren zwischen akzeptablen und nicht akzeptablen Werten unterschieden wird;
- Festlegung und Durchführung effizienter Verfahren zur Überwachung der kritischen Kontrollpunkte;
- Festlegung von Korrekturmassnahmen für den Fall, dass die Überwachung zeigt, dass ein kritischer Kontrollpunkt nicht unter Kontrolle ist;
- Festlegung von Verifizierungsmassnahmen, um festzustellen, ob die Massnahmen vollständig sind und wirksam funktionieren;
- Erstellung von Aufzeichnungen, die der Art und Grösse des gesamten Umfangs des Betriebes angemessen sind, um nachweisen zu können, dass die genannten Massnahmen bei der Herstellung von Fütterungsarzneimitteln angewendet werden.

9.3 Festlegung der kritischen Punkte

Die kritischen Punkte im Prozess Herstellung und Vertrieb von Fütterungsarzneimitteln können wie folgt evaluiert werden:

- über die Anwendung der HACCP-Methode, die auch in den Leitlinien der Futtermittelbranche für eine gute Verfahrenspraxis beschrieben ist;
- über das betriebsspezifische Herstellungsdiagramm: Einfluss der Räumlichkeiten und Anlagen auf Homogenität und Stabilität;
- über die Analyse der Verschleppungsstellen;
- über die betriebsspezifischen Anweisungen zu den einzelnen Produktionsvorgängen;
- über die betriebsspezifischen technischen und organisatorischen Vorbeugemassnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Fehlern.

9.4 Homogenitäts- und Stabilitätsnachweis

Homogenität und Stabilität der hergestellten Fütterungsarzneimittel sind durch geeignete experimentelle Untersuchungen zu belegen. Die Laborergebnisse müssen zuverlässig und reproduzierbar sein. Dies bedingt eine Validierung der Methoden. Als weitere Informationsquelle für Homogenität und Stabilität können die Prüfungen der Hersteller von Arzneimittelvormischungen beigezogen werden. Bei der Zulassung von Arzneimittelvormischungen muss der Nachweis erbracht werden, dass sie homogen in Futtermittel eingemischt werden können. Weiter muss durch Versuche belegt sein, dass die mit diesen Arzneimittelvormischungen hergestellten Fütterungsarzneimittel die angegebene Haltbarkeit aufweisen. Zum Nachweis der homogenen Verteilung von Arzneimittelvormischungen in Fütterungsarzneimitteln dürfen Markersubstanzen verwendet werden. Es muss jedoch vorgängig gezeigt werden, dass sich die Markersubstanzen ähnlich wie pharmazeutische Wirkstoffe verhalten.

Der Stabilitätsnachweis muss in jedem Fall mit dem pharmazeutischen Wirkstoff durchgeführt werden. Auf die im Zulassungsdossier der Arzneimittelvormischung enthaltenen Daten zur Stabilität der Fütterungsarzneimittel kann - sofern vorhanden - abgestützt werden. Bei Vorliegen von Resultaten ausserhalb der Spezifikation sind jedoch Stabilitätsuntersuchungen mit dem Wirkstoff durchzuführen. Als Spezifikation gilt der Gehalt an Arzneimittelvormischung pro kg Futter auf der tierärztlichen Verschreibung.

Anforderungen an die Homogenität:

- Es sind mindestens 10 Proben repräsentativ aus einer Charge zu ziehen. Der Probenahmepunkt ist der letzte Schritt im Produktionsprozess vor dem Verladen oder Absacken.
- In jedem Fall müssen 2 von den Einzelproben untersucht werden, soweit eine oder beide von diesen Proben unter 80 bez. über 120% des Sollwertes liegen, sind die restlichen Einzelproben zu untersuchen. Der Mittelwert dieser 10 Einzelproben muss innerhalb von 90 und 110% des Sollwertes liegen. Die Einzelwerte von mindestens 8 Proben müssen 85 bis 115% des Mittelwertes betragen; maximal 2 Proben dürfen im Bereich von 75 bis 125% des Mittelwertes liegen.

9.5 Reinigungsnachweis

In einem ersten Schritt sind die Anlagenteile zu identifizieren, auf denen Rückstände verbleiben könnten und die dadurch zu einer Kontamination von Nachfolgeprodukten führen könnten (produktberührende Flächen) und Art und Umfang des Rückstandsnachweises festzulegen. Der Plan mit allen durchzuführenden Prüfungen soll gestützt auf eine Risikoanalyse erstellt werden. Für den Reinigungsnachweis müssen vorgängig Akzeptanzkriterien für zulässige Rückstände nach der Reinigung festgelegt werden. Der Nachweis umfasst die Überprüfung der gesamten Anlagenkette auf Produktrückstände, nachdem die betreffenden Anlagenteile durch ein „Worst Case“-Produkt kontaminiert und mit dem zu überprüfenden Reinigungsverfahren gereinigt worden sind. Der Nachweis der Eignung der Reinigungsverfahren muss nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Untersuchungen und deren Resultate sind nachvollziehbar zu protokollieren und in einem Bericht zusammen zu stellen. Der Erfolg der Reinigung ist auch nach erfolgter Überprüfung der Reinigungsverfahren in geeignetem Ausmass zu überwachen. Der Bedarf einer erneuten Überprüfung ist periodisch oder bei geplanten Änderungen zu beurteilen. Sowohl die Beurteilung als auch ein allfällig daraus resultierender erneuter Reinigungsnachweis sind zu dokumentieren. Werden Spülchargen eingesetzt, müssen sie definiert und bezüglich ihres Spüleffektes überprüft werden. Die nach der Herstellung eines Fütterungsarzneimittels definierte Spülcharge muss alle Herstellungsschritte durchlaufen, welche mit der entsprechenden Arzneimittelvormischung oder dem Fütterungsarzneimittel kontaminiert sein könnten. Spülchargen dürfen nicht in Futtermittel untergemischt werden. Die Verwendung der Spülchargen muss schriftlich festgelegt und dokumentiert sein.

Für den Eignungsnachweis eines Reinigungsverfahrens dürfen Markersubstanzen verwendet werden, sofern Daten vorgelegt werden, dass die mit den Markern erzielten Resultate vergleichbar denen mit dem pharmazeutischen Wirkstoff sind.

Akzeptanzkriterien für die Reinigung

Nach der Herstellung oder dem Transport eines Fütterungsarzneimittels hat die Reinigung so zu erfolgen, dass in der nachfolgenden Charge (Fütterungsarzneimittel), die im gleichen Arbeitsraum oder mit der gleichen Ausrüstung hergestellt oder im gleichen Tankwagen oder im gleichen Behältnis transportiert wird,

- keine sichtbaren Rückstände in der Anlage mehr vorhanden sind, und
- nicht mehr als 1/200 des Arzneimittelwirkstoffgehaltes aus der zuvor hergestellten oder transportierten Fütterungsarzneimittel-Charge nachweisbar sind, und
- bei Tieren, die mit diesem Produkt gefüttert wurden, es zu keiner Überschreitung der in der FIV festgelegten Toleranz- und Grenzwerte für die betreffenden Wirkstoffe in den tierischen Produkten kommt.

Die Bestimmungen der Futtermittelgesetzgebung bleiben vorbehalten.

9.6 Reinigung und Wartung

Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln sorgt sowohl für eine systematische als auch planmässige Wartung und Reinigung der Räumlichkeiten und der Herstellungsausrüstung, so dass deren einwandfreie Funktion während den Produktionsprozessen gewährleistet ist. Es sind Pläne zu erstellen, damit alle Räumlichkeiten und Herstellungsausrüstungen (auch wenig benutzte Anlagenteile, welche die Produktqualität direkt beeinflussen) regelmässig gereinigt und fachgerecht gewartet werden. Dabei sind der Zeitpunkt, die Art (Methode) und die für die Reinigung und Wartung verantwortliche Person zu definieren. Für alle Reinigungs- und Wartungsarbeiten müssen schriftliche Nachweise geführt werden.

9.7 Schädlingsbekämpfungskonzept

Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln betreibt ein präventives Schädlingsbekämpfungskonzept, welches die ganze Produktionsanlage und alle Lagerstandorte umfasst. Beim Vorliegen eines Vertrages mit einer Schädlingsbekämpfungsfirma sind folgende Punkte schriftlich festzulegen: Vertrag mit der Schädlingsbekämpfungsfirma, Standorte und Art der Schädlingsfallen auf einem Plan ersichtlich, ausreichend kurze Kontrollintervalle (min. 2-3 Mal pro Jahr) durch die beauftragte Firma, Vorliegen von Monitoring Resultaten und mögliche Massnahmen aus diesen Resultaten. Bei einer firmeneigenen Lösung müssen dieselben Elemente vorhanden und erfüllt sein.

Ist eine direkte Schädlingsbekämpfung notwendig, hält der Hersteller die folgenden Parameter fest: Behandlungsdatum, eingesetztes Mittel, Menge, Schädling, Behandlungsort, behandelte Ware, Wartefrist und Unterschrift des Ausführenden.

9.8 Schmierstoffe

In allen Bereichen, in denen eine Kontamination der Fütterungsarzneimittel durch mineralische Schmierstoffe nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sind lebensmitteltechnische Schmierstoffe einzusetzen. Entsprechende Vorbeuge- und Kontrollmassnahmen sind schriftlich nachzuweisen.

10. Produktion

10.1 Vorgaben für die Produktion von Fütterungsarzneimitteln

Für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln gelten die folgenden Vorgaben:

- Zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln sind in der Schweiz zugelassene Arzneimittelvormischungen zu verwenden (Art. 9 HMG).
- Ist in der Schweiz für eine bestimmte Indikation keine Arzneimittelvormischung zugelassen, dürfen Medizinalpersonen mit einer Sonderbewilligung von Swissmedic ein zugelassenes Präparat aus einem Land mit einer vergleichbaren Arzneimittelkontrolle einführen (Art. 7 TAMV).
- Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln muss über eine Kopie der Sonderbewilligung für die importierte Arzneimittelvormischung verfügen.
- Der Arzneimittelanteil in einem Fütterungsarzneimittel darf nur aus einer einzigen Arzneimittelvormischung stammen (Art. 2 Bst. d AMBV), und diese muss durch Swissmedic für die vorgesehene Verwendung zugelassen sein (Art. 9 Abs. 1 HMG).
- Die Hinweise der Arzneimittelinformation der Arzneimittelvormischung sind zwingend einzuhalten, insbesondere die Angaben zur Haltbarkeit nach Einmischen der Arzneimittelvormischung in Futtermittel.
- Untermischungen aus anderen Chargen von Fütterungsarzneimitteln (Restmengen, Spülchargen) sind nur dann zulässig, wenn gezeigt werden kann, dass das finale Produkt mit

Hinsicht auf Konzentration, Homogenität und Stabilität des Wirkstoffes nicht beeinträchtigt wird und innerhalb der Haltbarkeit des Futtermittels ist.

- Abgelaufene Fütterungsarzneimittel dürfen nicht untergemischt, sondern müssen fachgerecht entsorgt werden.

10.2 Weisungen zur Produktion von Fütterungsarzneimitteln

Für die einzelnen Teilprozesse der Verfahren müssen Herstellungsvorschriften erstellt werden. Zu den betrieblichen Teilprozessen der Herstellung gehören:

- Annahme, Reinigung;
- Lagerung der Ausgangsstoffe, Zusatzstoffe und Arzneimittelvormischungen;
- eigentliche Produktion (Vermahlen, Dosieren / Wiegen, Mischen / Homogenisieren, Absacken und Etikettieren, Lagerung lose oder gesackt) der Fütterungsarzneimittel. Zusätzliche firmenspezifische Verfahren wie z.B. Flockieren, Quetschen / Walzen, Expandieren, Extrudieren, Pelletieren, Hitzebehandlung (z.B. Hitzeschild), Zugabe von Flüssigkomponenten sind in die Weisungen zu integrieren;
- Verlad und Transport;
- Auslieferung beim Kunden.

11. Lagerung, Transport, Kennzeichnung, Auslieferung und Abgabe

Die Lagerung und der Transport haben insbesondere so zu erfolgen, dass keine Verwechslung oder Kreuzkontamination und keine Veränderung im Hinblick auf Stabilität, Homogenität und Haltbarkeit möglich ist. Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln sorgt dafür, dass sämtliche Lagerstandorte so beschaffen sind, dass Kondenswasserbildung, Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen vermieden werden.

Die Lagerung von Fütterungsarzneimitteln hat bei der Temperatur zu erfolgen, welche in der Fachinformation der Arzneimittelvormischung definiert ist. Die Temperatur muss überwacht werden. Wenn in der Fachinformation der Arzneimittelvormischung nur eine obere Grenze gesetzt ist, leitet sich die untere Grenze aus den Anforderungen der Futtermittelgesetzgebung ab. Die Eigenschaften des Fütterungsarzneimittels dürfen sich nicht verändern. Risiken für die Lagerung sind beispielsweise Einfrieren und Kondenswasserbildung. Empfohlen werden Lagerräume, welche die Vorgaben der Pharmakopöe mit einer Raumtemperatur von 15°C bis 25°C erfüllen.

Der Transport hat unter ähnlichen Temperaturbedingungen wie die Lagerung zu erfolgen. Arzneimittelvormischungen und Fütterungsarzneimittel sind in getrennten, eigens dafür bestimmten, abschliessbaren Räumen aufzubewahren. Die Behältnisse für Fütterungsarzneimittel müssen geschlossen sein.

Vorräte von in der Schweiz nicht zugelassenen Arzneimittelvormischungen müssen, zusammen mit einer Kopie der Sonderbewilligung mit der Bezeichnung der verantwortlichen Medizinalperson, aufbewahrt werden.

Zur Umhüllung ist Verpackungsmaterial zu verwenden, das einen Austritt des Fütterungsarzneimittels wirksam unterbindet. Fütterungsarzneimittel dürfen nur in geschlossenen Verpackungen oder Behältnissen derart in Verkehr gebracht werden, dass deren Verschluss oder Plombierung beim Öffnen so beschädigt wird, dass eine Wiederverwendung der Gebinde als Originalverpackung ausgeschlossen ist (Art. 5 Abs.1 der Richtlinie 90/167/EWG).

Werden Fütterungsarzneimittel lose in Tankwagen oder ähnlichen Behältnissen in Verkehr gebracht, sind diese vor jeder erneuten Benutzung so zu reinigen, dass die Anforderungen an die

Reinigung unter Punkt 10.2 erfüllt sind. Eine unerwünschte Beeinflussung oder Kontamination nachfolgender Futtermittel oder Fütterungsarzneimittel muss wirksam unterbunden werden (Art. 5 Abs. 2 der Richtlinie 90/167/EWG). Insbesondere sollen die Transporteinrichtungen nach der Reinigung keine sichtbaren Rückstände mehr enthalten. Die Anlagen sollen durch Reinigungs- und Wartungsklappen möglichst einsehbar sein.

Die Verpackungen oder Behältnisse müssen durch das deutlich sichtbare Wort „Fütterungsarzneimittel“ gekennzeichnet werden (Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 90/167/EWG) und die in Art. 15 der Futtermittelverordnung aufgeführten Angaben sollen enthalten sein.

Bei Grosshandel und Loseauslieferung von Fütterungsarzneimitteln müssen die Angaben von Anhang 2 der vorliegenden Richtlinie in den Begleitpapieren enthalten sein. Beim Grosshandel mit Fütterungsarzneimitteln ist dem Abnehmer die Arzneimittelinformation der Arzneimittelvormischung zu übergeben, die zur Herstellung des Fütterungsarzneimittels verwendet wurde.

11.1 Abgabe von Fütterungsarzneimitteln an den Tierhalter oder die Tierhalterin

Eine Futtermühle mit Bewilligung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln darf Fütterungsarzneimittel abgeben, obwohl sie weder eine Apotheke noch eine Privatapotheke eines selbstdispensierenden Tierarztes ist. Hier kommt die Bestimmung von Art. 24 Abs. 2 HMG zur Anwendung: "Verschreibungspflichtige Fütterungsarzneimittel dürfen, auf tierärztliche Verschreibung, auch von Personen abgeben werden, die über eine Bewilligung zur Beimischung von Arzneimitteln zu Futtermitteln verfügen."

Die Überwachung der Abgabe von Fütterungsarzneimitteln in Futtermühlen erfolgt durch die Kantonstierärztinnen und Kantonstierärzte und ist in der Technischen Weisung des BLV über Kontrollen in Detailhandelsbetrieben geregelt (TAMV Art. 30 Abs. 1 Bst. a und b sowie Abs. 4).

12. Dokumentationssystem

Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln gewährleistet, dass gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. f AMBV

ein Dokumentationssystem vorhanden ist, das die Arbeitsanweisungen, Verfahrensbeschreibungen und Protokolle über die relevanten Vorgänge im Rahmen der Herstellung umfasst.

12.1 Dokumentation

Die Hersteller von Fütterungsarzneimitteln müssen über ein Dokumentationssystem verfügen das sowohl dazu dient, die kritischen Punkte des Herstellungsprozesses zu identifizieren und zu beherrschen als auch die Einführung des Qualitätskontrollplanes zu belegen. Damit soll nachgewiesen werden, dass die Herstellung der Fütterungsarzneimittel anforderungskonform erfolgt ist.

Sämtliche Einwaagen sind im Herstellungsprotokoll entsprechend zu visieren. Die Einwaagen müssen überprüft werden, beispielsweise durch Ausdruck und Überprüfung oder Vieraugenprinzip.

12.2 Dokumentenlenkung

Alle schriftlichen Anweisungen zur Sicherstellung der Qualität von Fütterungsarzneimitteln müssen, wie auch Änderungen derselben, datiert und von der fachtechnisch verantwortlichen Person genehmigt und signiert sein.

Die Vorgabedokumente sind in einer Liste aufzuführen und folgende Punkte bezüglich Dokumentenlenkung müssen schriftlich festgehalten sein:

- Verantwortlichkeiten für die Ablage bzw. Archivierung der Dokumente;
- Ort, an welchem die Nachweisdokumente abgelegt bzw. archiviert werden;
- Verteiler der Dokumente.

Ablagedauer bzw. Aufbewahrungsdauer der Nachweisdokumente

Chargenspezifische Aufzeichnungen über die hergestellten und abgegebenen Fütterungsarzneimittel müssen gemäss Art. 25 bis 29, TAMV mindestens 3 Jahre und gemäss EU-GMP Leitfaden (PIC/S 4.8) 1 Jahr über das Verfalldatum des Produktes aufbewahrt werden. Es gilt die strengere Anforderung.

12.3 Rückverfolgbarkeit, Bilanzierung

Die fachtechnisch verantwortliche Person muss sicherstellen, dass über sämtliche Ein- und Ausgänge von Arzneimittelvormischungen und Fütterungsarzneimitteln Buch geführt wird (Art. 4 Abs. 1 Bst. f der Richtlinie 90/167/EWG).

Bei der Auslieferung an Landwirte müssen aufgezeichnet werden: Die Bezeichnung der Arzneimittelvormischung (Handelsname) und des Futtermittels, die Menge Fütterungsarzneimittel mit dem Gehalt an Arzneimittelvormischung, das Datum der Auslieferung, den Namen und die Adresse der Tierhalterin oder des Tierhalters, die verschreibende Tierärztin oder der verschreibende Tierarzt sowie die Rezeptnummer (Art. 27 TAMV).

Das Original der tierärztlichen Verschreibung ist zusammen mit den Aufzeichnungen aufzubewahren (Art. 16, 25, 26, 27, 28 und 29 TAMV).

Bei einer im Ausland zugelassenen Arzneimittelvormischung, die mit einer Sonderbewilligung von Swissmedic durch eine Medizinalperson importiert wurde, ist neben dem Rezeptformular eine Kopie der Sonderbewilligung Bestandteil der Dokumentation.

Die Rückverfolgbarkeit einer ausgelieferten Charge muss mit den Aufzeichnungen sichergestellt werden.

12.4 Rückstellmuster

Futtermittelproduzenten, die Fütterungsarzneimittel herstellen, müssen Rückstellmuster des Fütterungsarzneimittels nach einem vorher festgelegten Verfahren in ausreichender Menge entnehmen, aufbewahren, versiegeln und so kennzeichnen, dass sie leicht zu identifizieren sind. Soweit der Herstellungsprozess dies zulässt, müssen Rückstellmuster des Futtermittels analog aufbewahrt werden. Rückstellmuster sind unter den gleichen Lagerbedingungen wie Fütterungsarzneimittel zu lagern.

Rückstellmuster müssen 1 Jahr über das Verfalldatum der Fütterungsarzneimittel aufbewahrt werden gemäss EU-GMP-Leitfaden Annex 19, 3.1.

12.5 Beanstandungen und Produkterückruf

Futtermittelproduzenten, die Fütterungsarzneimittel herstellen und in Verkehr bringen, müssen Beanstandungen systematisch aufzeichnen und überprüfen. Dabei ist auch die gemäss Art. 35 AMBV geforderte Meldepflicht zu beachten (siehe Kapitel 7.3 und Anhang 3 dieser Richtlinie).

Zudem haben sie ein System zum schnellen Rückruf zu betreiben, den Verbleib der zurückgerufenen Fütterungsarzneimittel schriftlich festzuhalten und gegebenenfalls auch die Vernichtung sicher zu stellen.

13. Qualitätskontrolle

Der Hersteller von Fütterungsarzneimitteln gewährleistet, dass gemäss Art. 3 Abs. 1 Bst. h AMBV

die Qualitätskontrolle von der Produktion unabhängig ist.

Futtermittelproduzenten, die Fütterungsarzneimittel herstellen, müssen im Rahmen eines Qualitätskontrollsystems über Zugang zu einem geeigneten Labor verfügen.

13.1 Qualitätskontrollplan

Der Plan und Umfang der Routinekontrollen basieren auf der Risikoanalyse gemäss HACCP-System und einer anschliessenden Prozessvalidierung. Der Qualitätskontrollplan muss schriftlich im Voraus erstellt werden.

Der Qualitätskontrollplan muss insbesondere die Kontrolle der folgenden Punkte regeln:

- Massnahmen zur Prozesssteuerung, insbesondere bei den kritischen Punkten;
- Verfahren und Häufigkeit zur Stichprobenentnahme;
- Beachtung der Spezifikationen von der Verarbeitung der Ausgangserzeugnisse bis zu den Enderzeugnissen und die Definition vom Umgang mit Abweichungen zu diesen Spezifikationen.

13.2 Vereinbarung bei externer Vergabe von Aufgaben der Qualitätskontrolle

Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag müssen genau definiert, vereinbart und kontrolliert werden, um Missverständnisse zu vermeiden, aus denen sich ein Produkt oder eine Arbeit von ungenügender Qualität ergeben könnte. Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die Aufgaben auf jeder Seite klar festlegt.

Aus dem Vertrag muss eindeutig hervorgehen, auf welche Weise die fachtechnisch verantwortliche Person, die jede Produktcharge für den Verkauf freigibt, ihrer Verantwortung voll gerecht wird.

Ein beauftragtes Labor für die Qualitätskontrolle muss die Berechtigung zur Analytik von Arzneimitteln haben.

14. Import von Fütterungsarzneimitteln aus einem Staat mit einem vom Institut als gleichwertig anerkannten Zulassungssystem

Fütterungsarzneimittel dürfen mit einem GMP-Zertifikat importiert werden, wenn sie mit einer in der Schweiz zugelassenen Arzneimittelvormischung hergestellt wurden.

Der Import von Fütterungsarzneimitteln mit einer in der Schweiz nicht zugelassenen Arzneimittelvormischung bedarf einer Sonderbewilligung von Swissmedic. Diese wird der verschreibenden Tierärztin oder dem verschreibenden Tierarzt nur erteilt, wenn in der Schweiz keine vergleichbare Arzneimittelvormischung für diese Indikation zugelassen und verfügbar ist (Art. 7 TAMV).

15. Bezugnahme auf Rechtsakte der Europäischen Gemeinschaft

Diese Richtlinie konkretisiert die Richtlinie 90/167/EWG vom 26. März 1990 zur Festlegung der Bedingungen für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln in der Gemeinschaft, die gemäss Anhang 1 AMBV als Regeln der Guten Herstellungspraxis in der Schweiz anwendbar ist.

16. Änderungen zur Vorversion

- Kap. 9.5: Akzeptanzkriterien für die Reinigung: Hinweis, dass die Futtermittelgesetzgebung vorbehalten bleibt
- Anhang 3: Änderung des Dokumententyps von Verzeichnis auf Merkblatt; Anpassung der Telefon- und Faxnummer

17. Anhänge

- Anhang 1: Merkblatt - Verschreibung und Anwendungsanweisung
- Anhang 2: Merkblatt - Kennzeichnung für zum Handel bestimmte Fütterungsarzneimittel
- Anhang 3: Merkblatt - Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung