

Anforderungen an die gebindeweise Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen

Dokument gültig ab:	02.05.2022	
Dokumentenummer:	I-SMI.TI.10d	Version 5.0
Klassifizierung:	öffentlich	
Ersetzt Dokument:	I-SMI.TI.10_04	vom: 08.08.2018
Übergeordnete SMI-Dokumente:	--	
Referenzierte QMI-Dokumente:	--	

Genehmigung

	Datum:	Unterschrift:
Autor/in:	<u>01.04.2022</u>	<u>Georges Meseguer</u>
Fachliche Prüfung:	<u>01.04.2022</u>	<u>Federico Cimini</u>
Formale Prüfung (Freigabe VS-QMI):	<u>02.05.2022</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>

Inhaltsverzeichnis

1.	Zielsetzung und Geltungsbereich.....	2
2.	Grundlagen.....	2
3.	Definitionen und Abkürzungen.....	2
4.	Interpretation.....	2
4.1	Ausgangslage.....	2
4.2	Voraussetzungen.....	3
4.3	Spezifische Anforderungen.....	3
4.4	Dokumentation.....	4
5.	Änderungen zur Vorversion.....	4

1. Zielsetzung und Geltungsbereich

Dieses Dokument definiert die Anforderungen an Lieferanten von Ausgangsstoffen, die zuhanden ihrer Kunden die gebindeweise Identität garantieren möchten, wie dies in den „Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen“ vorgesehen ist und die an Swissmedic einen entsprechenden Antrag gestellt haben.

Das vorliegende Dokument gilt für die schweizerischen Inspektorate, die Inspektionen im Verantwortungsbereich von Swissmedic durchführen (d.h. für das Swissmedic Inspektorat und die Inspektorate der Kantone im zuständigen Bereich gemäss Art. 60 HMG), nachfolgend Inspektorate genannt.

2. Grundlagen

- I-307.RL.01 Inspektoratsdokumente, Kapitel 5.4.3
- Heilmittelgesetz (HMG; SR 812.21)
- Aktuelle Version der Pharmacopoea Helvetica, Kapitel 20.1: Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen, insbesondere Kapitel 6.4 «Prüfung»
- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009), insbesondere Annex 8 «Sampling of Starting and Packaging Materials» (Abschnitte 1-4) und Part II «GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients»
- Leitfaden für die gute Herstellungspraxis, Humanarzneimittel und Tierarzneimittel der Europäischen Kommission (EudraLex, Band 4), insbesondere Anhang 8 «Probenahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial» (Abschnitte 1-4) und Teil II «Gute Herstellpraxis für Wirkstoffe»
- ICH Guideline Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products

3. Definitionen und Abkürzungen

Ph. Helv. Pharmacopoea Helvetica (Schweizerische Pharmakopöe)

4. Interpretation

4.1 Ausgangslage

Gemäss Artikel 8 des Heilmittelgesetzes (HMG; SR 812.21) sind für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Hilfsstoffen die Bestimmungen der Pharmakopöe verbindlich. Gemäss Ziffer 20.1.A.2 der Ph. Helv. gelten für die Herstellung von Arzneimitteln nach Artikel 9 Absatz 2 Buchstabe a-c^{bis} HMG die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen.

Der Verwender von Ausgangsstoffen, die zur Herstellung von Arzneimitteln nach Artikel 9 Absatz 2 Buchstabe a-c^{bis} HMG gebraucht werden, muss sicherstellen, dass die Ausgangsstoffe die hierzu erforderliche Qualität aufweisen (Ziff. 20.1.6.2 Abs. 4 Ph. Helv.: «Die Verantwortung für die Qualität der Ausgangsstoffe ... liegt bei der fachtechnisch verantwortlichen Person»). Garantiert der Hersteller oder Lieferant chargenweise die erforderliche Qualität der Ausgangsstoffe, so müssen die Ausgangsstoffe lediglich auf ihre Identität geprüft werden (Ziff. 20.1.6.4 Abs. 3 Ph. Helv.).

Soll auch auf die Identitätsprüfung verzichtet werden, so muss der Lieferant die Identität der Ausgangsstoffe gebindeweise garantieren können und die hierzu erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen von Swissmedic genehmigen lassen (Ziff. 20.1.6.4 Abs. 3 Ph. Helv.).

Daraus folgt, dass der Verwender von Ausgangsstoffen nur dann auf die Identitätsprüfung verzichten kann, wenn die Betriebsbewilligung des Lieferanten diesen ausdrücklich dazu berechtigt, die Identität gebindeweise zu garantieren. Ansonsten ist der Verwender des Ausgangsstoffes verpflichtet, diese Prüfung vorzunehmen.

4.2 Voraussetzungen

Gibt ein Hersteller von Ausgangsstoffen letztere frei, so kann er deren Qualität und - insbesondere im Falle von pharmazeutischen Wirkstoffen - deren GMP-konforme Herstellung in einem **Chargenzertifikat** bestätigen. Dieses Zertifikat entbindet den Verwender des betreffenden Wirkstoffs jedoch nicht von der Pflicht, die Identität des zertifizierten Ausgangsstoffs im Sinne der GMP-Regeln zu überprüfen, und evtl. mittels eigener Analysen zu bestätigen.

Will ein Hersteller die Ausgangsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln nach Artikel 9 Absatz 2 Buchstabe a- c^{bis} HMG verwenden, so erlauben die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen, auf die Identitätsprüfung zu verzichten, sofern die Herstellungsbewilligung des Unternehmens, welches den Ausgangsstoff in das finale Gebinde abfüllt, dieses explizit zur **gebindeweisen Garantierung** der Identität von Ausgangsstoffen nach Ziffer 20.1.6.4 Absatz 3 Ph. Helv. berechtigt.

Swissmedic erachtet die folgenden grundsätzlichen **Voraussetzungen** als zwingend, um einem Unternehmen eine Bewilligung zur gebindeweisen Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen erteilen zu können:

1. Wurde entsprechend den spezifischen Anforderungen dieser technischen Interpretation inspiziert;
2. besitzt eine gültige Betriebsbewilligung zur Herstellung von Arzneimitteln sowie zum Grosshandel mit nicht verwendungsfertigen Arzneimitteln;
3. füllt die Ausgangsstoffe selber in Gebinde ab und etikettiert diese;
4. erfüllt die Anforderungen der geltenden GMP Guidelines (einschliesslich die Gewährleistung der Stabilität der umgefüllten Ausgangsstoffe, vgl. Ziff. 17.4 und 17.5 des GMP Guide Part II) und trifft spezielle Qualitätssicherungsmassnahmen, die dazu geeignet sind, die Identität der Ausgangsstoffe in einer Art und Weise sicherzustellen, welche es dem Verwender erlaubt, auf eine Identitätsprüfung zu verzichten.

Stellt eine Inhaberin einer Herstellungsbewilligung an Swissmedic den Antrag auf gebindeweise Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen, so muss durch eine **Inspektion** sichergestellt werden, dass die oben erwähnten Bewilligungsvoraussetzungen gegeben sind und die getroffenen Qualitätssicherungsmassnahmen ausreichen, um die Identität eines Ausgangsstoffs für jedes einzelne Gebinde garantieren zu können und zwar bis hin zur Verwendung beim Endverbraucher. Hierbei sind die beschriebenen Anforderungen wörtlich auszulegen. Andere Auslegungen dürfen nicht toleriert werden.

4.3 Spezifische Anforderungen

Bezüglich die in Kapitel 4.2 erwähnte Einhaltung der Anforderungen der geltenden GMP Guidelines und das Treffen geeigneter Qualitätssicherungsmassnahmen zur Kompensation der wegfällenden Identitätsprüfung des Verwenders gilt es insbesondere folgende Anforderungen einzuhalten:

1. Das System der Verpackung und Etikettierung muss garantieren, dass
 - a) die getroffenen Massnahmen vollständig und verständlich dokumentiert werden, Stabilitätsstudien oder eine Testwiederholung gemacht werden, wenn Wirkstoffe oder Zwischenprodukte von der Originalpackung in eine andere Verpackung gebracht werden,

um das vom Hersteller auf der ursprünglichen Verpackung angegebene Verfalldatum zu bestätigen oder anzupassen;

- b) der Inhalt der im Rahmen eines Verpackungsauftrags gefüllten Gebinde homogen ist, d.h. aus derselben Bulkcharge des Ausgangsstoffs stammt;
- c) die Identität von jedem erhaltenen Bulkgebilde des Ausgangsstoffs geprüft wird (bei Hilfsstoffen kann ein reduzierter Prüfumfang erfolgen, sofern dies mit einer dokumentierten Risikobeurteilung begründet werden kann);
- d) die Integrität der Verpackung durch geeignete Massnahmen, wie Versiegelung o.ä. gewährleistet ist;
- e) die Deklaration auf der Etiketle dem Inhalt entspricht;
- f) das Analysenzertifikat eindeutig für den abgepackten Ausgangsstoff gültig ist;
- g) der Originalhersteller des Ausgangsstoffs und der Verpacker, der den Ausgangsstoff in das finale Gebinde abfüllt, auf der Verpackung und im Analysenzertifikat komplett mit Adresse aufgeführt sind.

Die entsprechenden Verfahren sind anlässlich der Inspektion detailliert und kritisch zu überprüfen.

2. Die Gesamtheit der im Rahmen eines Verpackungsauftrags gefüllten Gebinde stellt eine eigene Charge dar (Abfüllcharge). Die zu dieser Charge gehörenden Gebinde müssen eindeutig und unverwechselbar identifizierbar sein. Soll ein auf das einzelne Gebinde bezogenes Analysenzertifikat ausgestellt werden, so ist eine auf das einzelne Gebinde bezogene Kennzeichnung erforderlich.
3. Das Analysenzertifikat muss auf den Verpackungsauftrag oder auf das einzelne Gebinde bezogen ausgestellt werden (und nicht nur bezogen auf die Bulkcharge des Ausgangsstoffs) und darauf hinweisen, dass das Analysenzertifikat die Identität des beiliegenden Gebindes ausschliesslich für Arzneimittel bestätigt, die in den Geltungsbereich von Ziffer 20.1.6.4 Absatz 3 Ph. Helv. fallen (Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst a- c^{bis} HMG).
4. Spezifikationsblätter anstelle der Analysenzertifikate sind nicht zulässig.
5. Einem Etikettiersystem, welches eine Identifizierung jeder Etiketle resp. jedes Gebindes mittels Barcode ermöglicht, ist der Vorzug zu geben.
6. Die Firma sollte den Druck der Etiketten selber durchführen und nur in Ausnahmefällen delegieren. In letzterem Falle muss der Auftragnehmer regelmässig auditiert werden.
7. Eine Bilanzierung der gedruckten Etiketten muss durchgeführt und dokumentiert werden.
8. Eine Gewichtsbilanzierung der im Rahmen eines Verpackungsauftrags abgefüllten Charge des Ausgangsstoffs muss durchgeführt und dokumentiert werden.
9. Jede Abweichung oder Beanstandung muss gründlich untersucht und Korrekturmassnahmen müssen eingeleitet werden. Dazu ist ein schriftlicher Bericht zu erstellen.
10. Die Firma klärt im Sinne von Ziffer 17 der GDP-Leitlinien ab, ob die Empfängerin zur Herstellung von Arzneimitteln berechtigt ist, die in den Geltungsbereich von Ziffer 20.1.6.4 Absatz 3 Ph. Helv. fallen (d.h. zur Herstellung von Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a- c^{bis} HMG). Ein Weitervertrieb an Händler ist nicht statthaft.

4.4 Dokumentation

Die Berechtigung einer bestimmten Firma zur gebindeweisen Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen nach Ziffer 20.1.6.4 Absatz 3 Ph. Helv. wird in der Swissmedic Betriebsbewilligung als bewilligte Herstellungstätigkeit aufgeführt.

5. Änderungen zur Vorversion

- Allgemein: Begriff Vermittlung/vermitteln durch Vertrieb/vertreiben ersetzt
- Allgemein: Gesetzesartikel ausgeschrieben (ausgenommen in Klammern)