

## 20 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel

20.1	Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen	151	20.2.5	Produktion	169
20.1.A	Einführung	151	20.2.6	Qualitätskontrolle	171
20.1.B	Begriffsbestimmungen	151	20.2.7	Herstellung im Lohnauftrag	171
20.1.1	Qualitätssicherungssystem	153	20.2.8	Beanstandungen und Produkterückruf	172
20.1.2	Personal	154	20.2.9	Selbstinspektion	172
20.1.3	Räumlichkeiten und Ausrüstung	155	20.2.10	Monitoring	173
20.1.4	Dokumentation	156	20.3	Regeln der Guten Herstellungspraxis für Radiopharmazeutika in kleinen Mengen	175
20.1.5	Produktion	159	20.3.A	Einführung	175
20.1.6	Qualitätskontrolle	160	20.3.B	Begriffsbestimmungen	175
20.1.7	Herstellung im Lohnauftrag	161	20.3.2	Personal	176
20.1.8	Beanstandungen und Produkterückruf	162	20.3.3	Räumlichkeiten und Ausrüstung	176
20.1.9	Selbstinspektion	163	20.3.4	Dokumentation	177
20.2	Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen (Steril-Anhang)	164	20.3.5	Produktion	177
20.2.A	Einführung	164	20.3.6	Qualitätskontrolle	178
20.2.B	Begriffsbestimmungen	164	20.3.7	Herstellung im Lohnauftrag	179
20.2.1	Qualitätssicherungssystem	165	20.3.8	Beanstandungen und Produkterückruf	179
20.2.2	Personal	165	20.3.9	Selbstinspektion	180
20.2.3	Räumlichkeiten und Ausrüstung	166	20.3.10	Monitoring	180
20.2.4	Dokumentation	169			



12/20.01.00

12/20.01.B

## 20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Abkürzungen

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

12/20.01.A

### 20.1.A Einführung

#### 20.1.A.1 Zweck

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

#### 20.1.A.2 Geltungsbereich

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

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

Die Regeln gelten ausschliesslich für die Herstellung. Nicht in den Geltungsbereich der vorliegenden Regeln fällt die Applikationsvorbereitung, einschliesslich die Rekonstitution von zugelassenen Arzneimitteln (für Begriffsbestimmungen siehe Kapitel 20.1.B).

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

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

### 20.1.B Begriffsbestimmungen

Weitere allgemeine Begriffsbestimmungen sind in Kapitel «11.2 Begriffsbestimmungen und Erläuterungen» aufgeführt.

#### Applikationsvorbereitung

Jegliche an die Herstellung anschliessende Handhabung, die nötig ist, um ein Arzneimittel in eine anwendungsfähige Form zu bringen (siehe auch Begriffsbestimmung «Rekonstitution»).

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

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

*Hinweis:* Mit der Herstellung dieser Arzneimittel darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2<sup>bis</sup> HMG).

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

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

*Hinweis:* Mit der Herstellung dieser Arzneimittel darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2<sup>bis</sup> HMG).

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

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

*Hinweis:* Mit der Herstellung dieser Arzneimittel darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2<sup>bis</sup> HMG).

#### Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c<sup>bis</sup> HMG

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

*Hinweis:* Mit der Herstellung dieser Arzneimittel darf ein Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragt werden (Art. 9 Abs. 2<sup>bis</sup> HMG).

## 20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

---

### Aufbrauchsfrist

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

### Ausgangsstoff

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

### Bulkware

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

### Charge

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

### Chargenbezeichnung

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

### Eignungsnachweis

Eignungsnachweis ist der Nachweis, dass sich mit einem bestimmten Element – wie beispielsweise einer Anlage, einem Raum, einem Ausrüstungsgegenstand oder einem Prozess – ein Arzneimittel in der erforderlichen Qualität herstellen lässt.

Siehe auch die Begriffe «Qualifizierung» und «Validierung».

### Fachtechnisch verantwortliche Person

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

### Fertigprodukt

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

### Fertigung

Fertigung ist der galenische Teil der Herstellung eines Arzneimittels.

### Hersteller

Hersteller ist der Betrieb, der die Herstellungstätigkeiten ausübt.

### Herstellung

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

### Herstellung, Ad-hoc-

Herstellung von Arzneimitteln zur unmittelbaren Abgabe.

### Herstellung, defekturemässige

Herstellung von Arzneimitteln zur Lagerhaltung und späteren Abgabe.

### Kalibrierung

Arbeitsgänge, durch die – unter bestimmten Bedingungen – die Beziehung zwischen gemessenen Werten und den entsprechenden bekannten Werten eines Referenzstandards bestimmt wird.

### Kreuzkontamination

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

### Produktion

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

### Qualifizierung

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

### Quarantäne

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

### Rekonstitution (im Sinne dieser Regeln)

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

Applikationsvorbereitung zugelassener Arzneimittel gemäss der Fach- oder Patienteninformation (siehe auch Begriffsbestimmung «Applikationsvorbereitung»).

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

## Risikobeurteilung

Risikobeurteilung ist ein systematischer Vorgang, bei dem Gefahren identifiziert und die Risiken, die von diesen Gefahren ausgehen, analysiert und bewertet werden.

## Spezifikationen

Festgelegte Anforderungen an die physikalischen, chemischen und gegebenenfalls biologischen Merkmale von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien und Zwischen- oder Fertigprodukten.

## Validierung

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

## Verfallsdatum

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

## Verpackung

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

## Verpackungsmaterial

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

## Verwendbarkeitsfrist

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

## Wirkstoff, pharmazeutischer

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

## Zwischenprodukt

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

## 20.1.1 Qualitätssicherungssystem

### 20.1.1.1 Grundsätze

Zum Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier müssen Arzneimittel der geforderten Qualität entsprechen. Sie sind so herzustellen, dass sie sich für den vorgesehenen Gebrauch eignen und qualitativ in gleichbleibendem Mass den vorgeschriebenen Anforderungen entsprechen. Um das Ziel zuverlässig zu erreichen, muss der Betrieb über ein Qualitätssicherungssystem verfügen, mit dem die vorliegenden Regeln der Guten Herstellungspraxis korrekt und umfassend umgesetzt werden. Das Qualitätssicherungssystem muss im vorgeschriebenen Mass dokumentiert sein und seine Funktionstüchtigkeit muss überwacht werden.

### 20.1.1.2 Qualitätssicherung

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

<sup>2</sup> Die Qualitätssicherung gewährleistet, dass

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

### 20.1.1.3 Gute Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel

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

<sup>2</sup> Um Arzneimittel gleichbleibender Qualität herzustellen, müssen insbesondere folgende grundlegenden Anforderungen erfüllt sein:

- a. Das Personal muss der Funktion angemessen qualifiziert und geschult sein. Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten müssen klar geregelt sein.
- b. Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen geeignet sein.
- c. Sämtliche qualitätssichernden Prozesse sind auf ihre Eignung zu prüfen und in geeigneten Anweisungen und Verfahren zu beschreiben.
- d. Prozesse im Rahmen der Herstellung sind unter Einhaltung der vorliegenden Regeln der Guten Herstellungspraxis durchzuführen. Aus Protokollen muss hervorgehen,

dass alle erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden. Die Herstellungsdokumentation muss eine vollständige Rückverfolgung der Historie eines hergestellten Arzneimittels erlauben.

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

### 20.1.1.4 Qualitätskontrolle

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

### 20.1.1.5 Risikobeurteilung

Risikobeurteilungen dienen der Bewertung von potentiellen Gefahren und bilden die Basis für den Entscheid, Massnahmen zur Risikoverringerung zu treffen oder das vorhandene Risiko zu akzeptieren.

## 20.1.2 Personal

### 20.1.2.1 Grundsätze

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

### 20.1.2.2 Allgemeine Anforderungen

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

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

<sup>3</sup> Der Ausbildungsstand des Personals richtet sich nach den Aufgaben und den Anforderungen an die Tätigkeiten des jeweiligen Betriebs.

<sup>4</sup> Der herstellende Betrieb muss über ein Organigramm verfügen, welches die organisatorischen Strukturen des Herstellungsbereichs wiedergibt.

<sup>5</sup> Die Aufgaben und Verantwortungsbereiche des Personals sind in einem Funktions- oder Stellenbeschrieb festzulegen. Die Verantwortlichkeiten, Kompetenzen und Stellvertretungsaufgaben sind klar umschrieben.

### 20.1.2.3 Schulung und Fortbildung

<sup>1</sup> Neu eintretendes Personal muss beim Eintritt und danach fortlaufend in allen für die Ausübung seiner Aufgaben notwendigen Bereichen geschult werden.

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

### 20.1.2.4 Personalhygiene

<sup>1</sup> Vorschriften zur Personalhygiene sowie zur angemessenen Arbeitskleidung für die jeweils auszuführenden Arbeiten müssen vorliegen.

<sup>2</sup> Das Personal ist in den Hygienevorschriften zu schulen.

<sup>3</sup> Es muss sichergestellt sein, dass weder für das Personal noch für die Produkte ein Kontaminationsrisiko besteht.

Essen und Trinken müssen in den Herstellungsbereichen vermieden werden. Das Rauchen ist in den Herstellungsräumlichkeiten untersagt.

<sup>4</sup> Das Kontaminationsrisiko ist mit geeigneten Methoden weit möglichst zu minimieren. Ansteckende Krankheiten und Hautverletzungen an unbedeckten Körperstellen muss das Personal der verantwortlichen Fachperson melden. Diese entscheidet über die Einsatzfähigkeit der betroffenen Person im Bereich der Herstellung oder über die zu treffenden spezifischen Schutzmassnahmen zur Vermeidung einer Produktkontamination. Kann kein ausreichender Schutz gewährleistet werden, dürfen Personen mit einer ansteckenden Krankheit oder offenen Hautverletzungen nicht in der Herstellung beschäftigt sein.

<sup>5</sup> Durch geeignete Massnahmen ist zu gewährleisten, dass durch direkten Kontakt zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt keine Kontamination erfolgt.

<sup>6</sup> Vor Beginn jeder Herstellungstätigkeit müssen die Hände gewaschen werden. Zur Reinigung dürfen nur Flüssigseife und Einmalhandtücher oder andere Verfahren verwendet werden, die eine Kontamination der Hände beim oder nach dem Waschen vermeiden. Vor der Ausführung von Herstellungsschritten eines Produkts, bei dem eine mikrobiologische Kontamination ein erhöhtes Risiko darstellt, müssen zusätzlich Schutzmassnahmen ergriffen werden (zum Beispiel Händedesinfektion, Tragen von Einweghandschuhen).

## 20.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

### 20.1.3.1 Grundsätze

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

### 20.1.3.2 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, ausgelegt, gestaltet, genutzt, instand gehalten und nachgerüstet sein, dass sie sich für die vorgesehenen Arbeiten eignen und das Risiko von Fehlern minimieren. Die Grösse des Raums beziehungsweise der Ausrüstung muss ausreichen, um logische Arbeitsabläufe und eine angemessene Trennung der Tätigkeiten zu ermöglichen.

<sup>2</sup> Um das Risiko von Fehlern und Verunreinigungen – wie zum Beispiel Kreuzkontaminationen, Staub- und Schmutzansammlungen – zu minimieren, müssen entsprechend ausgelegte Räumlichkeiten und Ausrüstung genutzt sowie sorgfältige und geeignete Arbeitstechniken angewendet werden. Die Auslegung von Räumlichkeiten und Geräten soll eine gründliche Reinigung ermöglichen.

<sup>3</sup> Geeignete Massnahmen gegen das Eindringen von Insekten und anderen Tieren müssen ergriffen werden. Haustiere sind in den Herstellungsbereichen nicht erlaubt.

<sup>4</sup> Waschen und Reinigen dürfen nicht zu einer Kontamination führen.

<sup>5</sup> Wenn die Material- oder Produktqualität spezielle Umgebungsbedingungen erfordern (zum Beispiel Lagerung im Kühlschrank), müssen die festgelegten Bedingungen überwacht werden.

<sup>6</sup> Alle Bereiche müssen sauber, ordentlich und gut beleuchtet sein.

### 20.1.3.3 Herstellungsbereiche

<sup>1</sup> Herstellungsbereiche müssen von den dem Publikum zugänglichen Bereichen getrennt sein.

<sup>2</sup> Je nach Art des hergestellten Produkts bestehen unterschiedliche Kontaminationsrisiken. Diese sind bei bestehenden Räumlichkeiten bei der Benützung und bei neuen Räumlichkeiten bei der Anordnung und Ausgestaltung der Herstellungsbereiche zu berücksichtigen.

<sup>3</sup> Für Produkte, die ein Gesundheitsrisiko darstellen können, müssen fest zugewiesene Räumlichkeiten verfügbar sein. In Ausnahmefällen können die Grundsätze des kampagnenweisen Arbeitens zulässig sein, sofern die erforderlichen Risikobeurteilungen durchgeführt und gezielte Vorkehrungen getroffen wurden.

<sup>4</sup> Für die Herstellungsbereiche ist ein Reinigungsplan zu erstellen.

<sup>5</sup> Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial können im Herstellungsbereich gelagert werden. Dabei muss die Raumanordnung und/oder die Einrichtung sowohl eine Kontamination der Ausgangsstoffe beziehungsweise des Verpackungsmaterials als auch eine Kontamination der hergestellten Produkte ausschliessen.

<sup>6</sup> Materialien und Produkte müssen so gelagert und bereitgestellt werden, dass das Risiko von Verwechslungen verschiedener Pro-

dukte oder ihrer Bestandteile minimiert wird, Kreuzkontaminationen vermieden werden und die Gefahr, einen Herstellungsschritt auszulassen oder falsch durchzuführen, verringert ist.

### 20.1.3.4 Lagerbereiche

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

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

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

### 20.1.3.5 Qualitätskontrollbereiche

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

### 20.1.3.6 Nebenbereiche

Toiletten, Garderoben und Waschräume müssen leicht zugänglich und für die Anzahl der Benutzer genügend gross sein. Die Toiletten dürfen nicht in direkter Verbindung mit dem Produktionsbereich stehen.

### 20.1.3.7 Ausrüstung

<sup>1</sup> Die Herstellungsausrüstung muss zweckmässig sein und so konzipiert, installiert, unterhalten und gereinigt werden, dass sie Gewähr für eine einwandfreie Arzneimittelqualität bietet.

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

<sup>3</sup> Die Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung müssen die erforderliche Genauigkeit aufweisen, kalibriert sein und in angemessenen Abständen auf korrekte Funktion geprüft und rekali­briert werden. Aufzeichnungen hierüber sind aufzubewahren.

<sup>4</sup> Schadhafte Geräte müssen als schadhaft oder nicht funktions­tüchtig gekennzeichnet und wenn möglich aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt werden.

## 20.1.4 Dokumentation

### 20.1.4.1 Grundsätze

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

### 20.1.4.2 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Qualitätsrelevante Sachverhalte einschliesslich allfälliger Risiko­beurteilungen und Begründungen zu Abweichungen von den Anforderungen dieses Textes müssen dokumentiert werden.

<sup>2</sup> Unter dem Begriff Dokumentation werden insbesondere zusammengefasst:

#### a. Spezifikationen

Genehmigte und datierte Spezifikationen für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien und Fertigprodukte sowie, wo zutreffend, alle bei der Herstellung resultierenden Zwischen- oder Bulkprodukte. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.

#### b. Herstellungsvorschriften

Fertigungs-, Verpackungs-, Prüf- und Freigabevorschriften müssen vorliegen, welche die Zusammensetzung, alle einzusetzenden Ausgangsstoffe und anderen verwendeten Materialien, alle bei der Herstellung anzuwendenden Fertigungs- und Verpackungsvorgänge sowie die durchzuführenden Qualitätskontrollprüfungen und die Freigabe beschreiben.

#### c. Protokolle

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

#### d. Verfahrensbeschreibungen und weitere Dokumentationen

Bestimmungen für die Durchführung von standardisierten Arbeitsvorgängen wie zum Beispiel die Beschreibung von Wareneingang, Probenahme, Rückstellung von Mustern der hergestellten Produkte, Prüfung, Freigabe, Zurückweisung, Kalibrierung, Reinigung, Desinfektion, Wartung, Durchführung von Hygienemassnahmen, Personalschulung und Gerätebedienung sowie weitere Belange, die den Werdegang und die Qualität eines Arzneimittels dokumentieren.

<sup>3</sup> Schriftliche Dokumentationsunterlagen müssen klar, lesbar, fehlerfrei und eindeutig abgefasst und auf dem neusten Stand gehalten werden. Sie müssen von der fachtechnisch verantwortlichen Person genehmigt, unterzeichnet und datiert werden. Kopien müssen in einer Weise angefertigt werden, die jede Möglichkeit eines Übertragungsfehlers ausschliesst.

<sup>4</sup> Die Gesamtheit dieser Unterlagen muss die lückenlose Rückverfolgbarkeit des Herstellungsprozesses eines Arzneimittels gewährleisten.

<sup>5</sup> Jede Änderung einer Eintragung in Dokumentationsunterlagen muss visiert und datiert sein. Trotz Änderung muss die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Der Grund für Änderungen muss protokolliert werden. Entsprechende Massnahmen sind bei elektronischen Aufzeichnungen anzuwenden.

<sup>6</sup> Protokolle (Absatz 3, Buchstabe c) müssen in jedem Fall mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum des entsprechenden Fertigprodukts hinaus aufbewahrt werden. Verfahrensbeschreibungen und Herstellungsvorschriften (Dokumente nach Absatz 3, Buchstabe a, b und d) müssen nach der Ausserkraftsetzung mindestens während 5 Jahren aufbewahrt werden.

<sup>7</sup> Die Aufbewahrung von ärztlichen Rezepten und anderen Therapieanweisungen im Rahmen der Ad-hoc-Herstellung richtet sich nach den einschlägigen, gesetzlichen Bestimmungen.

### 20.1.4.3 Spezifikationen

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

<sup>2</sup> Spezifikationen für Ausgangsstoff und, falls zutreffend, für Verpackungsmaterialien müssen beinhalten:

- a. Name des Ausgangsstoffs beziehungsweise Verpackungsmaterials (einschliesslich Referenzierung der gegebenenfalls zutreffenden Pharmakopöevorschrift)
- b. Beschreibung des Ausgangsstoffs beziehungsweise Verpackungsmaterials
- c. Vorschriften für Probenahme und Prüfung
- d. Qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- e. Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung und Vorsichtsmassnahmen
- f. Maximale Verwendbarkeitsfrist

<sup>3</sup> Spezifikationen für Zwischen- oder Fertigprodukte müssen beinhalten:

- a. Name des Zwischen- beziehungsweise Fertigprodukts
- b. Beschreibung der Darreichungsform und Stärke
- c. Zusammensetzung
- d. Einzelheiten der Verpackung
- e. Vorschriften für Probenahme und Prüfung
- f. Qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- g. Verfallsdatum

<sup>4</sup> Für ad hoc hergestellte Arzneimittel muss keine Spezifikation erstellt werden.

### 20.1.4.4 Fertigungsvorschriften

<sup>1</sup> Fertigungsvorschriften müssen beinhalten:

- a. Produktname
- b. Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- c. Chargengrösse
- d. Art und Menge aller einzusetzenden Ausgangsstoffe
- e. Erwartete Ausbeute an Zwischen- und Fertigprodukt

- f. Anweisungen zur allfälligen Vorbereitung (z.B. spezielle Reinigung, Sterilisation)
- g. Detaillierte Anweisungen für die Fertigungsschritte
- h. Anweisungen für Inprozesskontrollen mit den zulässigen Grenzen
- i. Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung (auch für Zwischenprodukte) und Vorsichtsmassnahmen

<sup>2</sup> Fertigungsvorschriften müssen im Bedarfsfall in dokumentierter Art und Weise begründet werden können.

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

### 20.1.4.5 Verpackungsvorschriften

<sup>1</sup> Verpackungsvorschriften müssen beinhalten:

- a. Produktname
- b. Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- c. Packungsgrösse
- d. Vollständiger Text für die Beschriftung oder Beschriftungsvorlage/-muster
- e. Aufzählung aller erforderlichen Verpackungsmaterialien unter Angabe von Art, Grösse und Menge
- f. Detaillierte Verpackungsanweisungen
- g. Anweisungen für Inprozesskontrollen mit den zulässigen Grenzen
- h. Falls erforderlich, Anforderungen an die Lagerung (auch für Zwischenprodukte) und Vorsichtsmassnahmen

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

### 20.1.4.6 Fertigungsprotokolle

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

<sup>2</sup> Das Fertigungsprotokoll muss beinhalten:

- a. qualitative und quantitative Angaben zu allen verwendeten Ausgangsstoffen und Materialien wie Chargenbezeichnung oder andere Angaben (zum Beispiel Analysen- beziehungsweise Zertifikatsnummer), welche die Rückverfolgbarkeit zu weiteren qualitätsbezogenen Dokumenten ermöglichen
- b. die Bezeichnung des Produkts (Name, Arzneiform, Herstellungsformel, Chargennummer und falls erforderlich Stärke, Code usw.) und das Herstellungsdatum
- c. Angaben über sämtliche Arbeitsgänge und Beobachtungen (wie Dokumentation der Reinigung, Arbeitsplatzfreigabe, Wägungen, Ausbeuten von Zwischenstufen, Ablese- und Berechnungen sowie Musterentnahmen)
- d. Aufzeichnungen über chargenbezogene Inprozesskontrollen und deren Ergebnisse
- e. Die Visa oder Unterschriften der für die einzelnen Arbeitsgänge und Kontrollen verantwortlichen Arbeitskräfte

## 20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

---

- f. Allfällige Abweichungen von der gültigen Herstellungs-vorschrift
- g. Ausbeute des Fertigprodukts

<sup>3</sup> Das Fertigungsprotokoll ist von der verantwortlichen Person abschliessend zu überprüfen, zu datieren und zu visieren.

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

### 20.1.4.7 Verpackungsprotokolle

<sup>1</sup> Für jede Charge eines defekturemässig hergestellten Arzneimittels muss ein Verpackungsprotokoll angefertigt werden, das auf einer gültigen Verpackungsvorschrift beruht. Das Verpackungsprotokoll kann im Fertigungsprotokoll integriert sein. Ein Exemplar der verwendeten Etikette wird auf das Protokoll geklebt. Falls Etiketten im Voraus bereitgestellt werden, muss das Protokoll eine Bilanzierung der für die Fertigung bereitgestellten Etiketten enthalten.

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

### 20.1.4.8 Prüfprotokolle

<sup>1</sup> Prüfprotokolle müssen folgende Angaben enthalten:

- a. Produktname
- b. Beschreibung der Darreichungsform und Stärke
- c. Chargenbezeichnung
- d. Hersteller oder Lieferant
- e. Prüfvorschrift; Abweichungen von der festgelegten Methode müssen begründet werden
- f. Prüfergebnisse, gegebenenfalls das Analysenzertifikat vom Hersteller oder Lieferanten einschliesslich Datum der Prüfungen
- g. Datum der Prüfung
- h. Visum oder Unterschrift der Person, welche die Prüfung durchgeführt hat
- i. Entscheid für Freigabe oder Zurückweisung mit dem Visum der verantwortlichen Person

<sup>2</sup> Bei der Ad-hoc-Herstellung entfällt das Prüfprotokoll.

### 20.1.4.9 Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen

<sup>1</sup> Schriftliche Verfahrensbeschreibungen und/oder andere Dokumente müssen insbesondere, falls zutreffend, vorliegen für:

- a. Annahme, Probenahme und Freigabe von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien (Wareneingang)
- b. Freigabe beziehungsweise Zurückweisung von Zwischen- und Fertigprodukten einschliesslich Freigabe im Notfall (d.h. der dringlichen Freigabe vor dem Vorliegen sämtlicher Prüfergebnisse)

- c. Rückruf von Fertigprodukten,
- d. Kalibrierung von Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfausrüstung (z.B. Autoklaven, Heissluftsterilisatoren, Thermometer, Waagen, Schmelzpunktapparaturen)
- e. Eignungsnachweis
- f. Reinigung, Desinfektion und Wartung von Fertigungs-, Verpackungs-, Lagerungs- und Prüfausrüstung (zum Beispiel Wasserentsalzungsanlage, Destillationsapparatur, Kühlschrank) und von Infrastruktur/Räumen
- g. Personalschulung (zum Beispiel in Bezug auf die Durchführung von Hygienemassnahmen)
- h. Bedienung von Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfausrüstung, wo erforderlich
- i. Erhebung und Auswertung von Monitoringdaten, falls erforderlich (vergleiche Kapitel 20.1.3.2 Absatz 5)
- j. Verfahren über das Vorgehen bei Abweichungen und Beanstandung
- k. Selbstinspektionen
- l. Weitere Tätigkeiten, sofern die Sicherstellung der erforderlichen Qualität dies verlangt

<sup>2</sup> Die qualitätsrelevanten Sachverhalte der Durchführung der oben genannten Verfahren sind zu protokollieren. Hierzu gehört auch die Dokumentation des Wareneingangs. Diese muss, falls zutreffend, insbesondere beinhalten:

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

12/20.01.05

## 20.1.5 Produktion

### 20.1.5.1 Grundsätze

Die Produktionsvorgänge müssen die erforderliche Qualität sicherstellen.

### 20.1.5.2 Allgemeine Anforderungen

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

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

<sup>3</sup> Alle Utensilien und Endbehältnisse müssen sauber sein und vor Staub geschützt gelagert werden.

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

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

<sup>6</sup> Die durchgeführten Arbeitsschritte müssen protokolliert werden.

<sup>7</sup> Die Ausrüstung und Materialien müssen für sämtliche Produktionsvorgänge geeignet sein.

<sup>8</sup> Auf jeder Produktionsstufe müssen Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden.

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

### 20.1.5.3 Vermeiden von Kreuzkontamination

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

### 20.1.5.4 Eignungsnachweis

<sup>1</sup> Um die Qualität von Arzneimitteln sicherzustellen, müssen geeignete Anlagen, Räume, Ausrüstungsgegenstände und Verfahren verwendet werden.

<sup>2</sup> Der Umfang des Nachweises der Eignung von verwendeten Anlagen, Räumen, Ausrüstungsgegenständen und Verfahren sowie der Dokumentation dieses Nachweises richtet sich nach dem Risikopotential des damit hergestellten Arzneimittels.

<sup>3</sup> Das Risikopotential eines Arzneimittels kann anhand der Risikoprüfung nach Anhang 1b der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1) abgeschätzt werden. Hierbei wird – mit Hilfe der Faktoren Anwendungsart, jährliche Produktionsmenge, inhärente Risiken des Wirkstoffs, Herstellungsprozess und Mengenverhältnis zwischen den im Lohnauftrag und den für die Abgabe an die eigene Kundschaft hergestellten Arzneimitteln – ein Risikowert berechnet.

<sup>4</sup> Bei Arzneimitteln, für die bei der Risikoprüfung nach AMBV ein Risikowert von 100 oder mehr berechnet wurde, sind in jedem Fall die zur Herstellung verwendeten Anlagen, Räume, Ausrüstungsgegenstände zu qualifizieren und die angewendeten Herstellungsverfahren zu validieren.

<sup>5</sup> Bei Arzneimitteln, für die bei der Risikoprüfung nach AMBV ein Risikowert von unter 100 berechnet wurde, wird risikobasiert festgelegt, ob und in welcher Tiefe die Eignung der verwendeten Anlagen, Räume, Ausrüstungsgegenstände und Verfahren überprüft werden muss.

<sup>6</sup> Wird derselbe Prozess auf mehrere Produkte angewendet, (zum Beispiel aseptisches Abfüllen von vergleichbaren Einzelpräparaten) kann eine Validierung auf die Durchführung einer einzigen Studie, unter Annahme eines Worst-Case-Szenarios, beschränkt werden, wobei die für alle betroffenen Produkte relevanten Kriterien einzubeziehen sind.

<sup>7</sup> Der Einfluss von Änderungen an qualifizierten Anlagen, Räumen und Ausrüstungsgegenständen, der Einfluss von Änderungen in der Zusammensetzung oder bei der Qualität von Ausgangsmaterialien und der Einfluss von Änderungen validierter Verfahren auf die Qualität sind im Hinblick auf die Notwendigkeit und den Umfang einer Requalifizierung beziehungsweise Revalidierung von einer fachlich entsprechend qualifizierten Person zu überprüfen, bevor eine Änderung vorgenommen wird.

<sup>8</sup> Die Gültigkeit durchgeführter Validierungen ist in angemessenen Abständen nach einem festgelegten Vorgehen zu überprüfen. Ist die Gültigkeit einer Validierung beispielsweise durch eine Vielzahl einzeln als nicht relevant betrachteter kleinerer Änderungen nicht mehr gegeben, so ist das Verfahren zu revalidieren.

### 20.1.5.5 Ausgangsstoffe

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

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

<sup>3</sup> Verkürzt sich durch das Öffnen eines Gebindes die Zeitspanne der Verwendbarkeit eines Ausgangsstoffs, muss das Gebinde mit einem Datum versehen werden, das den Ablauf der Verwendbarkeitsfrist bezeichnet.

<sup>4</sup> Ausgangsstoffe, welche die Anforderungen nicht erfüllen, sind unmissverständlich zu kennzeichnen und dem Hersteller unverzüglich zu melden. Sie sind zu vernichten, aufzuarbeiten oder dem Hersteller beziehungsweise Lieferanten zurückzusenden.

### 20.1.5.6 Fertigungsschritte

<sup>1</sup> Vor jedem Fertigungsschritt muss sichergestellt und dokumentiert werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von nicht benötigten Materialien und Produkten sind.

<sup>2</sup> Zwischenprodukte müssen unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt und eindeutig beschriftet werden.

<sup>3</sup> Nach der Fertigung übrig bleibendes Material muss in der Regel vernichtet werden. Es darf nur nach sorgfältiger Überprüfung zum Vorrat zurückgegeben werden.

### 20.1.5.7 Verpackungsmaterial

<sup>1</sup> Ausschliesslich Verpackungsmaterial, das für den besonderen Zweck geeignet ist, darf verwendet werden. Insbesondere darf keine Gefahr bestehen, dass die Arzneimittel durch die Behältnisse oder Verschluss-Systeme nachteilig beeinflusst werden. Das verwendete Verpackungsmaterial muss, falls nötig, eine antimikrobielle Behandlung erlauben und einen genügenden Schutz gegen äussere Einflüsse und eine mögliche Kontamination bieten.

<sup>2</sup> Beschriftungen müssen den Anforderungen im Kapitel 17.1.5.2 der Ph. Helv. entsprechen.

### 20.1.5.8 Verpackungsvorgänge

<sup>1</sup> Behältnisse müssen vor Gebrauch sauber sein.

<sup>2</sup> Das Etikettieren muss unmittelbar auf das Abfüllen und Verschiessen von Behältnissen folgen, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschliessen. Im Falle einer anderen Vorgehensweise muss eine vergleichbare Sicherheit gewährleistet werden.

Auf das Wiederauffüllen von Kundengefässen ist zu verzichten.

### 20.1.5.9 Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien und Produkte

<sup>1</sup> Zurückgewiesene Materialien und Produkte müssen klar als solche gekennzeichnet und gesondert gelagert werden.

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

<sup>3</sup> Jegliche Umarbeitung oder Wiederverwertung muss unter Beurteilung der dabei bestehenden Risiken, einschliesslich einer möglichen Auswirkung auf die Qualität und die Haltbarkeit des Produkts, erfolgen.

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

<sup>5</sup> Die freigebende Person hat nach Beurteilung aller relevanten Dokumente (und Ergebnisse zusätzlicher Prüfungen) zu entscheiden, ob umgearbeitete oder wiederverwertete Produkte freigegeben werden können.

<sup>6</sup> Abgegebene Produkte, die zurückgegeben wurden und nicht mehr unter Kontrolle des herstellenden Betriebs standen, müssen normalerweise vernichtet werden. Nur wenn keine Zweifel an deren einwandfreier Qualität bestehen, können die betreffenden Produkte ausnahmsweise und nach kritischer Beurteilung unter der Verantwortung der fachtechnisch verantwortlichen Person gemäss einer schriftlichen Vorgabe erneut verwendet werden. Die hierfür erforderliche Freigabe ist zu begründen und zu dokumentieren. Falls Zweifel an der Qualität des Produktes bestehen, ist es für eine erneute Abgabe oder Wiederverwendung ungeeignet.

## 20.1.6 Qualitätskontrolle

### 20.1.6.1 Grundsätze

<sup>1</sup> Die Qualitätskontrolle stellt insbesondere sicher, dass die notwendigen Prüfungen durchgeführt und nur Produkte freigegeben werden, welche die Qualitätsanforderungen erfüllen.

<sup>2</sup> Qualitätskontrolle und Freigabe sollen, wenn möglich, unabhängig von der Produktion sein.

### 20.1.6.2 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Die Ausrüstung muss für die erforderlichen Prüfungen geeignet sein.

<sup>2</sup> Prüfvorgänge müssen gemäss festgelegtem Verfahren durchgeführt und protokolliert werden.

<sup>3</sup> Prüfprotokolle für Ausgangsstoffe sind mindestens ein Jahr über die Verwendbarkeitsfrist hinaus aufzubewahren, Prüfprotokolle für Fertigprodukte sind mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum hinaus aufzubewahren.

<sup>4</sup> Die Verantwortung für die Qualität der Ausgangsstoffe, Zwischen- und Fertigprodukte sowie die Freigabe liegt bei der fachtechnisch verantwortlichen Person.

### 20.1.6.3 Probenahme

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

<sup>2</sup> Bei der Probenahme müssen Vorkehrungen getroffen werden, um Verunreinigungen oder Kreuzkontaminationen zu vermeiden.

<sup>3</sup> Für die Prüfung eines Ausgangsstoffs auf Identität muss aus jedem Behältnis eine Probe entnommen werden.

<sup>4</sup> Von Produkten, die einer analytischen Endkontrolle unterworfen werden müssen, ist eine angemessene Anzahl Rückstellmuster mindestens bis zum Erreichen des Verfallsdatums aufzubewahren.

### 20.1.6.4 Prüfung

#### *Prüfung von Ausgangsstoffen*

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

<sup>2</sup> Die Identität des Inhalts von jedem Behältnis ist sicherzustellen.

<sup>3</sup> Die Ausgangsstoffe müssen vom Hersteller oder Lieferanten mit einem chargenspezifischen Analysenzertifikat bezogen werden. Die Vertrauenswürdigkeit des Herstellers oder des Lieferanten, der das Zertifikat ausgestellt hat, ist vorgängig zu überprüfen. In einer administrativen Eingangskontrolle ist die Chargenbezeichnung auf Lieferschein, Analysenzertifikat und Etikette zu

kontrollieren und zu verifizieren, ob die Spezifikationen dem erforderlichen Qualitätsstandard entsprechen (wo zutreffend Pharmakopöe) und die Charge aufgrund spezifikationskonformer Resultate freigegeben wurde. Für jedes Behältnis ist die Beschriftung und die Unversehrtheit der Verpackung und gegebenenfalls des Originalitätsverschlusses zu überprüfen. Die Eingangskontrolle ist zu dokumentieren.

<sup>4</sup> Garantiert der Hersteller oder Lieferant mit Zertifikat chargenweise die erforderliche Qualität der Ausgangsstoffe, so müssen sie lediglich auf ihre Identität geprüft werden.

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

Auf die Identitätsprüfung der Ausgangsstoffe kann nur dann vollständig verzichtet werden, wenn der Lieferant der Ausgangsstoffe

- die Identität gebündelt garantieren kann und
- über eine Betriebsbewilligung von Swissmedic verfügt, die ihn hierzu berechtigt.

<sup>5</sup> Freigegebene verwendungsfertige Arzneimittel, die als Ausgangsstoffe verwendet werden, werden in der Regel nicht geprüft.

#### **Prüfung von Fertigprodukten**

<sup>6</sup> Die Qualitätsanforderungen und -prüfungen berücksichtigen die Produkteigenschaften, die Verwendung des Produkts sowie herstellungsbedingte Risiken. In begründeten Fällen kann die fachtechnisch verantwortliche Person nach vorgenommener Risikobeurteilung von einer analytischen Endkontrolle absehen.

<sup>7</sup> Ad hoc hergestellte Arzneimittel werden üblicherweise keinen analytischen Qualitätskontrollprüfungen unterzogen.

#### **Für Prüfungen verwendete Laborreagenzien**

<sup>8</sup> Auf Vorrat hergestellte Laborreagenzien müssen mit dem Datum ihrer Zubereitung und der Angabe der Verwendbarkeitsfrist gekennzeichnet sein.

### **20.1.6.5 Freigabe**

<sup>1</sup> Die fachtechnisch verantwortliche Person trägt die Verantwortung für die Qualität der hergestellten Arzneimittel und deren Freigabe. Diese Freigabe ist zu dokumentieren. Hierzu sind insbesondere die Herstellungs- und Kontrollunterlagen zu überprüfen.

<sup>2</sup> Durch die Freigabe wird bestätigt, dass die Arzneimittel den gültigen Spezifikationen entsprechen und nach gültigem Verfahren sowie gemäss den vorliegenden Regeln der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden.

## **20.1.7 Herstellung im Lohnauftrag**

### **20.1.7.1 Grundsätze**

<sup>1</sup> Abhängig von den lokalen Gegebenheiten können Arbeiten, die im Lohnauftrag vergeben werden, eigentliche Herstellungstätigkeiten einschliessen wie Fertigung, Verpackung oder Qualitätskontrolle, sowie Dienstleistungen, die erhebliche Auswirkungen auf die Qualität der hergestellten Produkte oder auf Prüfergebnisse haben, wie beispielsweise Reinigungsarbeiten oder der Unterhalt wichtiger Anlagen oder Geräte.

<sup>2</sup> Alle Tätigkeiten, welche die Qualität der hergestellten Produkte beeinflussen könnten, und die an Dritte vergeben werden, müssen Gegenstand einer schriftlichen Vereinbarung sein. Diese Vereinbarung ist fachtechnischer Natur und dient dazu, Missverständnisse zu vermeiden und eine genügende Qualität zu gewährleisten.

<sup>3</sup> Im Einzelfall kann eine Weitergabe einer Ad-hoc-Herstellungs- oder Prüftätigkeit ohne eine schriftliche Vereinbarung (das heisst ohne Lohnvertrag) erfolgen; dies ist zu dokumentieren.

### **20.1.7.2 Allgemeine Anforderungen**

<sup>1</sup> Auftraggeber und Auftragnehmer müssen einen schriftlichen Vertrag abschliessen, der den Lohnauftrag genau umschreibt. Hierbei sind die Anforderungen sowie die Aufgaben und Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt.

<sup>2</sup> Der Vertrag wird vom Auftragnehmer und von der fachtechnisch verantwortlichen Person des Auftraggebers gutgeheissen und unterzeichnet.

### **20.1.7.3 Auftraggeber**

<sup>1</sup> Der Auftraggeber hat im Vertrag genau anzugeben, welchen Dienstleistungsumfang er verlangt und welche Anforderungen hierbei gelten.

<sup>2</sup> Der Auftraggeber muss sich vergewissern, dass der Auftragnehmer kompetent ist und, wo anwendbar, die für die auszuführenden Arbeiten erforderlichen Betriebsbewilligungen besitzt.

<sup>3</sup> Der Auftraggeber muss sicherstellen, dass alle vom Auftragnehmer im Lohnauftrag ausgeübten Tätigkeiten entsprechend den Anforderungen vorgenommen wurden und an ihn gelieferte verarbeitete Produkte den Spezifikationen entsprechen und durch eine fachtechnisch verantwortliche Person freigegeben wurden. Der Auftraggeber ist verantwortlich für die Freigabe.

### **20.1.7.4 Auftragnehmer**

<sup>1</sup> Der Auftragnehmer muss über geeignete Räumlichkeiten, Ausrüstung, Sachkenntnis und Personal verfügen, um den Auftrag entsprechend den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen und den Erfordernissen des Produkts ausführen zu können.

<sup>2</sup> Alle Tätigkeiten sind vertragsgemäss durchzuführen.

<sup>3</sup> Alle Dienstleistungen und Ergebnisse, die von den vertraglich vereinbarten Anforderungen abweichen, sind der fachtechnisch verantwortlichen Person des Auftraggebers zu melden.

<sup>4</sup> Der Auftragnehmer darf ohne vorausgehende Evaluation und Zustimmung durch den Auftraggeber keine ihm durch den abgeschlossenen Vertrag anvertraute Tätigkeiten an Dritte weitergeben. Eine Übereinkunft zwischen dem Auftragnehmer und einer dritten Vertragspartei muss sicherstellen, dass Informationen zur Herstellung und kritische Informationen genauso wie zwischen dem ursprünglichen Auftraggeber und Auftragnehmer abgemacht, verfügbar sind.

12/20.01.08

### 20.1.8 Beanstandungen und Produkterückruf

#### 20.1.8.1 Grundsätze

Qualitätsbeanstandungen von Fertigprodukten (Fehler, Mängel, Reklamationen und andere Anzeichen von Qualitätsproblemen) müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren sorgfältig überprüft werden. Damit Fertigprodukte mit schwerwiegenden Mängeln schnell und wirkungsvoll zurückgerufen werden können, ist ein geeignetes Ablaufschema zu entwickeln.

#### 20.1.8.2 Qualitätsbeanstandungen

<sup>1</sup> Qualitätsbeanstandungen müssen überprüft werden. Um sicherzustellen, dass aufgetretene Mängel sich nicht wiederholen, sind geeignete Massnahmen zu treffen. Herkunft und Inhalt der Beanstandungen, die getroffenen Massnahmen und durchgeführten Prüfungen müssen schriftlich festgehalten werden. In dem entsprechenden Herstellungsprotokoll muss auf diese Dokumentation verwiesen werden.

<sup>2</sup> Wenn ein Produktmangel festgestellt wird, muss geprüft werden, ob die weitere Abgabe dieses Produkts vorsorglich einzustellen ist und andere Produkte betroffen sind. Das Problem ist vollständig zu untersuchen.

#### 20.1.8.3 Rückrufe

<sup>1</sup> Werden potentiell gesundheitsgefährdende Mängel festgestellt, müssen unverzüglich ein Chargenrückruf eingeleitet und die zuständige Behörde unverzüglich informiert werden.

<sup>2</sup> Das generelle Vorgehen für einen Rückruf muss schriftlich festgelegt werden.

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

<sup>4</sup> Der Ablauf der Rückrufaktion muss aufgezeichnet werden. Ein Abschlussbericht muss erstellt werden, der eine Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Produktmengen enthält.

#### 20.1.7.5 Vertrag

<sup>1</sup> Der Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss die jeweiligen Verantwortlichkeiten hinsichtlich Fertigung, Verpackung, Qualitätskontrolle von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten, Fertigprodukten und Verpackungsmaterialien, qualitätsrelevanter Dienstleistungen und Freigabe festlegen.

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

<sup>3</sup> Der Vertrag muss dem Auftraggeber das Recht einräumen, den Betrieb des Auftragnehmers zu auditieren und jederzeit Einsicht in qualitätsrelevante Dokumente nehmen zu können.

12/20.01.09

## 20.1.9 Selbstinspektion

### 20.1.9.1 Grundsätze

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

12/20.02.00

12/20.02.B

## 20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen (Steril-Anhang)

12/20.02.A

### 20.2.A Einführung

#### 20.2.A.1 Zweck

Dieses Kapitel ergänzt das Kapitel «20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» und legt die Regeln für die Herstellung steriler Arzneimittel in kleinen Mengen fest.

Die Ergänzung umfasst Methoden zur Herstellung steriler Arzneimittel:

- Sterilisation im Endbehältnis
- Aseptische Herstellung

#### 20.2.A.2 Geltungsbereich

Die vorliegenden Regeln führen zuerst die Regeln auf, die für alle sterilen Arzneimittel gelten. Diese werden, falls erforderlich, mit einer spezifischen Anleitung für die Herstellung einer bestimmten Produktkategorie ergänzt.

Sie gelten nicht für die Applikationsvorbereitung von sterilen Arzneimitteln, einschliesslich die Rekonstitution von zugelassenen sterilen Arzneimitteln (siehe Kapitel «20.2.B Begriffsbestimmungen»).

### 20.2.B Begriffsbestimmungen

#### Applikationsvorbereitung von sterilen Arzneimitteln

Jegliche an die Herstellung anschliessende Handhabung, die nötig ist, um ein steriles Arzneimittel in eine anwendungsfähige Form zu bringen (siehe auch Begriffsbestimmung «Rekonstitution von sterilen Arzneimitteln»).

#### **Bereich, reiner**

Ein Bereich mit definierter Umgebungskontrolle hinsichtlich partikulärer und mikrobieller Kontamination. Dieser Bereich ist derart konstruiert und genutzt, dass das Eindringen, die Entstehung und der Verbleib von Verunreinigungen möglichst gering ist.

#### **Isolator**

Eine umschlossene Einheit, die unter Anwendung von Rückhalte-technologien einen in sich geschlossenen, kontrollierten Arbeitsbereich gewährleistet.

#### Rekonstitution von sterilen Arzneimitteln

Applikationsvorbereitung von zugelassenen sterilen Arzneimitteln gemäss der Fach- oder Patienteninformation (siehe auch Begriffsbestimmung «Applikationsvorbereitung von sterilen Arzneimitteln»).

#### **Sanitisieren**

Ist das Treffen keimreduzierender Massnahmen.

#### **Sterilfiltration**

Filtration einer Lösung durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter oder eine Bakterien zurückhaltende Membran.

#### **Transfersystem**

Eine fest angebrachte oder abnehmbare Einheit, die es ermöglicht, Material in einen oder aus einem Behälter oder Isolator zu transferieren, ohne dass das Material mit der externen Umgebung in Berührung kommt.

#### **Verfahren, geschlossenes (geschlossenes System)**

Ein Verfahren bei dem ein steriles Produkt hergestellt wird, indem sterile Ausgangsstoffe oder Lösungen direkt oder mit Hilfe eines sterilen Transfersystems in ein vorsterilisiertes dicht schliessendes Behältnis überführt werden, ohne dass dabei die Lösung mit der externen Umgebung in Berührung kommt. Beim Treffen entsprechender Vorsichtsmassnahmen (Produktion in einer Reinheitsklasse A unter Beachtung der diesbezüglichen Vorschriften) kann das einmalige Aufziehen einer Lösung aus einer unmittelbar zuvor geöffneten Brechampulle als geschlossenes Verfahren betrachtet werden.

### Wirkstoff, potentiell gesundheitsgefährdender

12/20.02.01

Ein für die Herstellung eines bestimmten Produkts verwendeter Wirkstoff, der aufgrund seiner Wirkung bzw. seiner potentiell toxischen oder seiner sensibilisierenden Eigenschaften für den Anwender eines kreuzkontaminierten Arzneimittels ein Gesundheitsrisiko darstellt, zum Beispiel Zytostatika oder Beta-Lactam-Antibiotika.

International wird auch der Begriff «hochaktive Substanz» verwendet.

### 20.2.1 Qualitätssicherungssystem

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.1 Qualitätssicherungssystem» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

12/20.02.02

### 20.2.2 Personal

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.2 Personal» gelten auch für Herstellung steriler Arzneimittel.

In Ergänzung zu den Anforderungen des Kapitels 20.1.2 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

#### 20.2.2.1 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Alle Personen, die Tätigkeiten im Rahmen der Herstellung steriler Arzneimittel ausüben, sollten sich bewusst sein, welche Folgen Abweichungen von validierten Prozessen sowohl für die Qualität des Produkts als auch für die Sicherheit des Patienten und Personals haben können.

<sup>2</sup> Die für die Herstellung steriler Arzneimittel verantwortliche Person muss erforderliche Kenntnisse über die Reinraum- und Reinlufttechnologie aufweisen, um qualitätskritische Aspekte von baulichen Einrichtungen und Ausrüstungsgegenständen zu verstehen (wie zum Beispiel von Lüftungssystemen, HEPA-Filtern, Autoklaven, Werkbänken mit laminarer Luftströmung, Isolatoren usw.).

#### 20.2.2.2 Schulungen und Fortbildung

<sup>1</sup> Die Herstellung steriler Arzneimittel muss durch ausreichend geschultes Personal ausgeführt werden. Die Schulungen müssen sicherstellen, dass das Personal:

- ausreichende Kenntnisse der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen hat und die daraus abgeleiteten betriebsspezifischen Qualitätssicherungsmassnahmen kennt
- Kompetenz in den für die Herstellung steriler Arzneimittel erforderlichen Fertigkeiten hat
- für die Herstellung von sterilen Arzneimitteln relevante mikrobiologische Kenntnisse hat

<sup>2</sup> Die Kompetenz jeder Person, die an der Herstellung steriler Produkte beteiligt ist, muss regelmässig überprüft werden. Falls erforderlich, müssen erneute theoretische und/oder praktische Schulungen durchgeführt werden.

#### 20.2.2.3 Personalhygiene

<sup>1</sup> Armbanduhr, Make-up und Schmuck dürfen im reinen Bereich nicht getragen werden.

<sup>2</sup> Umkleiden und Waschen müssen nach schriftlichem Verfahren erfolgen.

<sup>3</sup> Essen, Trinken und Rauchen sind im reinen Bereich nicht gestattet.

#### 20.2.2.4 Kleidung

<sup>1</sup> Art und Qualität der Kleidung müssen den Arbeiten und der Reinheitsklasse des Arbeitsbereichs angepasst sein. Die Kleidung muss so getragen und gewechselt werden, dass das Produkt vor Kontamination geschützt ist.

Die für jede Reinheitsklasse erforderliche Kleidung wird nachfolgend beschrieben:

*Reinheitsklasse D:* Haare, Arme sowie gegebenenfalls Bart und Schnurrbart müssen bedeckt sein. Übliche Schutzkleidung und

geeignete Schuhe oder Überschuhe müssen getragen werden. Geeignete Massnahmen sind zu ergreifen, um jegliche Kontamination von ausserhalb des reinen Bereichs zu vermeiden.

*Reinheitsklasse C:* Haare, Arme sowie gegebenenfalls Bart und Schnurrbart müssen bedeckt sein. Ein Anzug aus einem oder zwei Teilen mit geschlossenem Saum an den Handgelenken und hohem Kragen sowie geeignete Schuhe oder Überschuhe müssen getragen werden. Anzug und Schuhe oder Überschuhe dürfen praktisch keine Fasern oder Partikel an die Umgebung abgeben.

*Reinheitsklasse A oder B:* Eine Kopfbedeckung muss Haare sowie gegebenenfalls Bart und Schnurrbart vollständig abdecken. Sie muss in den Kragen des Anzugs gesteckt werden. Das Gesicht muss vollständig bedeckt sein, um zu verhindern, dass Partikel in die Umgebung gelangen. Zudem müssen geeignete sterilisierte, nicht gepuderte Gummi- oder Kunststoffhandschuhe und sterilisiertes oder desinfiziertes Schuhwerk getragen werden. Die Hosenbeine müssen in das Schuhwerk und die Ärmel in die Handschuhe gesteckt werden. Die Schutzkleidung darf praktisch keine Fasern oder Partikel an die Umgebung abgeben und muss vom Körper stammende Partikel zurückhalten.

Die visuelle Überprüfung, ob die Kleidung in einwandfreiem Zustand ist und ob die Säume eng anliegen, ist wichtig.

<sup>2</sup> Strassenkleidung sollte nicht in Umkleideräume gebracht werden, die in Verbindung zu Räumen der Reinheitsklassen B und C stehen. Jedem Mitarbeiter in einem Raum der Reinheitsklasse A oder B muss für jede Arbeitssession saubere, sterile (sterilisierte oder angemessen sanitisierte) Schutzkleidung zur Verfügung gestellt werden. Handschuhe sind während der Arbeit regelmässig zu sanitisieren. Mundschutz und Handschuhe müssen mindestens für jede Arbeitssession gewechselt werden.

<sup>3</sup> Die Häufigkeit, mit der die Kleidung gewaschen wird, muss auf die Herstellungstätigkeit abgestimmt sein. Für Kleidung, die in Bereichen der Reinheitsklassen C und B getragen wird, sind biozide Waschmittel oder Gammastrahlen einzusetzen.

12/20.02.03

## 20.2.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

In Ergänzung zu den Anforderungen des Kapitel 20.1.3 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

### 20.2.3.1 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Die Produktion muss in einer Umgebung stattfinden, die für Materialien und Produkte ein minimales Kontaminationsrisiko darstellt.

<sup>2</sup> In reinen Bereichen darf nur die erforderliche Anzahl an Personen anwesend sein.

<sup>3</sup> Bei der Herstellung von Arzneimitteln, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten (z.B. Zytostatika), sind zusätzlich Massnahmen zu ergreifen, damit die herstellende Person vor den zu handhabenden Materialien geschützt ist.

### 20.2.3.2 Herstellungsbereiche

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

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

<sup>3</sup> Eingelegene Decken sollen versiegelt sein, um Verunreinigungen aus dem darüber liegenden Raum zu verhindern.

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

<sup>5</sup> Reine Bereiche für die Produktion steriler Arzneimittel werden entsprechend den Anforderungen an die Umgebung (siehe Kapitel «20.2.10 Monitoring») in 4 Reinheitsklassen (A, B, C und D) unterteilt. Die Reinheitsklasse des Raums muss im Hinblick auf die auszuübenden Tätigkeiten und die herzustellenden Produkte festgelegt werden

Demzufolge sind für jeden einzelnen Reinraum oder eine Reihe von Reindräumen Spezifikationen für Bedingungen im Betriebszustand (die Einrichtung ist funktionell im definierten Betriebszustand mit der vorgeschriebenen Anzahl an Personal) und für Bedingungen im Ruhezustand (Räumlichkeit vollständig für die Produktion ausgerüstet, ohne Personal) festzulegen. Um die spezifizierten Bedingungen einzuhalten, muss eine geeignete Filtration der Luft (terminale HEPA-Filter für die Reinheitsklassen A, B und C) und eine ausreichende Anzahl an Luftwechseln festgelegt werden. Um die Bedingungen im Betriebszustand zuverlässig zu erreichen, müssen die Räumlichkeiten so ausgelegt sein, dass nach Abschluss eines Produktionsprozesses die Bedingungen im Ruhezustand wiederhergestellt sind, nachdem die Lüftung etwa 15 bis 20 Minuten lang (Richtwert) in Betrieb war.

<sup>6</sup> Die Produktion steriler Arzneimittel muss in reinen, dafür ausgelegten Bereichen mit Schleusen erfolgen, die den Zutritt des Personals und das Einbringen von Material und Ausrüstung er-

möglichen. Umkleideräume müssen als Schleusen ausgelegt sein und so genutzt werden, dass die Kontamination der Schutzkleidung mit Mikroorganismen und Partikeln möglichst gering ist. Sie müssen von gefilterter Luft wirksam durchströmt werden. Die letzte Zone des Umkleideraums muss im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse aufweisen wie der anschliessende Bereich.

<sup>7</sup> Schleusentüren dürfen nicht gleichzeitig geöffnet werden. Das gleichzeitige Öffnen von mehr als einer Tür muss durch geeignete Massnahmen, wie zum Beispiel durch eine Sperre oder ein visuelles und/oder akustisches Warnsystem verhindert werden.

<sup>8</sup> Die Versorgung mit gefilterter Luft muss so sein, dass unter allen Betriebsbedingungen gegenüber angrenzenden Bereichen mit niedrigerer Reinheitsklasse ein Überdruck aufrecht erhalten und der Bereich wirksam durchströmt wird. Angrenzende Räume unterschiedlicher Reinheitsklasse haben einen Druckunterschied von 10-15 Pascal (Richtwert) aufzuweisen. Besonders zu achten ist auf den Schutz der Zone des höchstens Risikos, d.h. die unmittelbare Umgebung, der ein Produkt und gereinigte Bestandteile, die mit dem Produkt in Berührung kommen, ausgesetzt sind. Die verschiedenen Empfehlungen zu Luftzufuhr und Druckunterschieden müssen gegebenenfalls angepasst werden, wenn beispielsweise die Verbreitung von Arzneimitteln, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten, verhindert werden muss. Bei bestimmten Arbeitsgängen kann eine Dekontamination der Anlagen und eine Aufarbeitung der Abluft aus einem reinen Bereich erforderlich sein.

<sup>9</sup> Es muss nachgewiesen werden, dass die Luftführung kein Kontaminationsrisiko darstellt; zum Beispiel muss sichergestellt sein, dass die Luftströmung Partikel, die von einer Person abgegeben werden oder bei einer Tätigkeit beziehungsweise an einer Maschine anfallen, nicht in eine Zone mit höherem Risiko hineinträgt.

<sup>10</sup> Es muss sichergestellt werden, dass Störungen in der Luftzufuhr erkannt werden. Soweit ein Druckunterschied zwischen verschiedenen Bereichen wichtig ist, muss zwischen diesen Bereichen ein Druckmessgerät angebracht werden, damit der aktuelle Druckunterschied abgelesen werden kann.

<sup>11</sup> Ausgüsse dürfen in den Reinheitsklassen A und B nicht vorhanden sein. In anderen Bereichen müssen Geruchsverschlüsse zwischen der Maschine oder dem Ausguss und den Abflüssen eingebaut sein. Im Fussboden befindliche Abflüsse in Räumen einer niedrigeren Reinheitsklasse müssen mit Rückstauklappen oder Verschlüssen ausgestattet sein, um eine Rückströmung zu verhindern. Ausgüsse und Abflüsse müssen regelmässig überwacht und desinfiziert werden. Handwaschbecken sollen im Allgemeinen nur im ersten Teil der Umkleideräume vorhanden sein.

<sup>12</sup> Wenn mehrere Arbeitsplätze in einem Raum vorhanden sind, muss eine dokumentierte Risikobeurteilung vorgenommen und geeignete Massnahmen müssen ergriffen werden, bevor an unterschiedlichen Produkten gleichzeitig gearbeitet wird.

#### 20.2.3.2.1 Herstellungsbereiche für im Endbehältnis sterilisierte Produkte

<sup>1</sup> Die meisten Zwischenprodukte und Endprodukte müssen mindestens in einem Bereich der Reinheitsklasse D hergestellt werden, damit das Risiko einer mikrobiellen und partikulären Kontamination möglichst reduziert werden kann. Bei Produkten, die ein ungewöhnliches Risiko einer Kontamination durch Mikroorganismen aufweisen, weil sie beispielsweise das mikrobielle Wachstum aktiv begünstigen (z.B. hydrophile Cremes oder wässrige Suspensionen) oder vor der Sterilisation längere Zeit aufbewahrt werden, muss die Produktion in einem Bereich der Reinheitsklasse C erfolgen.

## 20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen (Steril-Anhang)

<sup>2</sup> Für die Endsterilisation vorgesehene Produkte müssen mindestens in einem Bereich der Reinheitsklasse C abgefüllt werden.

Wenn das Produkt durch bestimmte Arbeitsgänge einem ungewöhnlichen Risiko für eine umgebungsbedingte Kontamination ausgesetzt ist, zum Beispiel, wenn das Abfüllen in die Behältnisse langsam oder in Weithalsbehältnisse erfolgt oder die Behältnisse vor dem Verschliessen oder Zuschmelzen notwendigerweise mehr als einige Sekunden offen sind, muss der Füllvorgang in einem Bereich der Reinheitsklasse A mit einer Hintergrundumgebung von mindestens Reinheitsklasse C erfolgen.

**Tab. 20.2.3.2.1-1: Beispiele von Arbeitsgängen zur Herstellung von im Endbehältnis sterilisierten Produkten, die in verschiedenen Reinheitsklassen durchzuführen sind**

Klasse	Beispiele von Arbeitsgängen für im Endbehältnis sterilisierte Produkte
A	Abfüllen von Produkten, wenn ein ungewöhnliches Risiko vorliegt
C	Herstellen von Lösungen, wenn ein ungewöhnliches Risiko vorliegt. Abfüllen von Produkten
D	Herstellen von Lösungen für anschliessende Abfüllung

### 20.2.3.2.2 Herstellungsbereiche für die aseptische Herstellung

<sup>1</sup> Nach dem Waschen müssen Bestandteile von Ausrüstungsgegenständen mindestens in einem Bereich der Reinheitsklasse D gehandhabt werden.

Lösungen, die während des Produktionsprozesses sterilfiltriert werden, sind in einem Bereich der Reinheitsklasse C herzustellen.

Werden die Lösungen nicht sterilfiltriert, müssen Materialien und Produkte steril sein und in einem Bereich der Reinheitsklasse A bereitgestellt beziehungsweise hergestellt werden.

Handhaben und Abfüllen aseptisch hergestellter Produkte (offene und geschlossene Verfahren) müssen in Bereichen der Reinheitsklasse A wie in einer Werkbank mit laminarer Luftströmung (LFC) oder in einem Überdruck-Isolator erfolgen.

**Tab. 20.2.3.2.2-1 Beispiele von Arbeitsgängen für die aseptische Herstellung, die in verschiedenen Reinheitsklassen durchzuführen sind:**

Klasse	Beispiele von Arbeitsgängen für die aseptische Herstellung
A	Aseptische Herstellung und Abfüllung
C	Herstellung von Lösungen, die sterilfiltriert werden müssen
D	Handhabung von Bestandteilen von Ausrüstungsgegenständen nach dem Waschen

<sup>2</sup> Bei Unterdruck der das Personal und die Umgebung vor Kontamination schützt, dürfen nur Arzneimittel, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten (zum Beispiel Zytostatika), hergestellt werden. Um eine Kontamination der Arzneimittel zu vermeiden, sind dabei geeignete Vorsichtsmassnahmen zu treffen wie eine Hintergrundumgebung mit Raumluft geeigneter Qualität oder Schleusensysteme mit Überdruck.

Eine Werkbank mit laminarer Luftströmung (LFC) ist nicht geeignet, um Arzneimittel, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten (z.B. Zytostatika), herzustellen. Zu diesem

Zweck muss ein Isolator oder eine Biosicherheitswerkbank der Klasse II (BSC II) verwendet werden, bei der die Luft in der Sicherheitswerkbank senkrecht von oben nach unten und nicht in Richtung der herstellenden Person strömt.

Zum sachgerechten Betrieb der Biosicherheitswerkbank der Klasse II sollte diese vorzugsweise kontinuierlich in Betrieb sein. Ein kontinuierlicher Betrieb kann auch im Stand-by-Modus (bei geschlossener Frontscheibe) mit geringer Ventilatorgeschwindigkeit aufrecht erhalten werden.

Wird die Biosicherheitswerkbank der Klasse II nicht kontinuierlich in Betrieb gehalten, soll eine ausreichende Vorlaufzeit gewährt werden, um die erforderlichen Reinheitsbedingungen zu erreichen.

<sup>3</sup> Da bei einem aseptisch hergestellten Produkt keine Endsterilisation erfolgt, ist die mikrobiologische Belastung der Umgebung bei der Herstellung dieses Produkts von grösster Bedeutung. Deshalb muss die Umgebung überwacht werden und nur befugtes Personal Zutritt haben. Ohne Begründung muss die Hintergrundumgebung der LFC und der BSC II den Bedingungen der Reinheitsklasse B und für einen Isolator zu pharmazeutischen Zwecken der Reinheitsklasse D entsprechen.

**Tab. 20.2.3.2.2-2 Überblick über die Reinheitsklassen, die mindestens erforderlich sind**

	Arbeitsbereich	Hintergrundumgebung
LFC/BSC II	Reinheitsklasse A	Reinheitsklasse B
Isolator	Reinheitsklasse A	Reinheitsklasse D

### 20.2.3.2.3 Risikobeurteilung

<sup>1</sup> Jegliche Begründung für eine Umgebung (bei im Endbehältnis sterilisierten Produkten) oder eine Hintergrundumgebung (bei aseptisch hergestellten Produkten) einer geringeren Reinheitsklasse muss auf einer dokumentierten Risikobeurteilung basieren. Faktoren einer solchen Risikobeurteilung können beispielsweise sein:

- Zeit zwischen Produktion und Anwendung
- Anwendung eines geschlossenen Verfahrens (siehe Begriffsbestimmungen)
- Art und Zusammensetzung des Produkts
- Applikationsart des Produkts
- Anwendungsdauer des Produkts
- das Gefährdungspotential des Produkts für die Gesundheit des bei der Produktion beteiligten Personals (zum Beispiel Arzneimittel, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten, beispielsweise Zytostatika)

<sup>2</sup> Um das Risiko von Kreuzkontaminationen zu minimieren, müssen für die Produktion bestimmter Produkte – insbesondere für Produkte, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten (zum Beispiel Zytostatika) – speziell zugeordnete Räumlichkeiten bestehen. Andere Produkte dürfen in diesen Räumlichkeiten nur hergestellt werden, wenn die erforderlichen Risikobeurteilungen vorgenommen und die notwendigen Vorsichtsmassnahmen ergriffen wurden.

### 20.2.3.2.4 Reinigung

<sup>1</sup> Reinräume müssen entsprechend einem dokumentierten und genehmigten Verfahren regelmässig gereinigt werden. Reinigungspersonal muss geschult werden. Die Schulung muss relevante GMP-Elemente und allfällige Produktrisiken einschliessen

und dokumentiert werden. Die Kompetenz des Reinigungspersonals muss überprüft werden, bevor es alleine arbeiten darf.

<sup>2</sup> Der Reinigung vorbehaltene Ausrüstung ist so zu verwenden und zu lagern, dass eine Kontamination minimiert werden kann. Die Wischeraufsätze müssen nach jeder Reinigung weggeworfen oder sterilisiert werden.

<sup>3</sup> Reinigungs- und Desinfektionsmittel dürfen keine lebenden Mikroorganismen enthalten und diejenigen, die in Bereichen der Reinheitsklasse A und B verwendet werden, müssen steril sein und dürfen keine Sporen enthalten.

<sup>4</sup> Die Wirksamkeit der Reinigung muss regelmässig nachgewiesen werden, wobei unter Verwendung von Kontaktplatten oder Tupfer mikrobiologische Proben der Oberflächen genommen werden.

<sup>5</sup> Periodisch ist der Einsatz sporizider Mittel in Betracht zu ziehen, um die Kontamination mit sporenbildenden Mikroorganismen zu vermindern.

<sup>6</sup> Für Reinigungs- und Desinfektionsmittel, die in Reinnräume gebracht werden, ist eine Aufbrauchsfrist festzulegen.

### 20.2.4 Dokumentation

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.4 Dokumentation» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

### 20.2.5 Produktion

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.5 Produktion» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

In Ergänzung zu den Anforderungen des Hauptteils Kapitel 20.1.5 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

#### 20.2.5.1 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Das mit der Produktion von sterilen Arzneimitteln verbundene hohe Risiko wird reduziert, indem sie in reinen Bereichen mit geeigneten Abläufen nach Qualitätssicherungskriterien stattfindet.

<sup>2</sup> Alle Arbeitsschritte bei der Produktion von sterilen Produkten müssen umfassend beschrieben werden (Verfahrensbeschreibungen, SOPs), um sicherzustellen, dass das Ergebnis der Produktion ein steriles Produkt in der geforderten Qualität ergibt.

<sup>3</sup> Alle Sterilisationsprozesse und auch die Wirksamkeit jedes neuen Verfahrens müssen validiert sein.

<sup>4</sup> Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn die Sterilisationsmethode nicht in der Pharmakopöe aufgeführt ist oder wenn ein Produkt, das keine echte wässrige oder ölige Lösung ist, sterilisiert werden muss.

<sup>5</sup> Wo eine Sequenz ähnlicher Produkte während der gleichen Arbeitssession für eine Reihe von Patienten hergestellt wird, zum Beispiel unterschiedliche Konzentrationen eines zytotoxischen Präparats, muss besonders sorgfältig gearbeitet werden, um Fehler zu vermeiden.

<sup>6</sup> Die mikrobiologische Kontamination von Ausgangsstoffen muss gering sein.

<sup>7</sup> Materialien, die Fasern abgeben können, dürfen in reinen Bereichen nur in geringer Anzahl vorhanden sein.

<sup>8</sup> Falls erforderlich, müssen Massnahmen getroffen werden, um die Verunreinigung des Fertigprodukts mit Partikeln möglichst gering zu halten.

<sup>9</sup> Das Behältnis muss nach dem Befüllen dicht sein.

#### 20.2.5.2 Sterilisation mit feuchter Hitze

<sup>1</sup> Jeder Sterilisationszyklus muss aufgezeichnet und die Aufzeichnungen müssen als Teil der Freigabe genehmigt werden.

<sup>2</sup> Für eine wirksame Sterilisation muss das gesamte Material der erforderlichen Behandlung unterworfen werden und das Verfahren muss so ausgelegt sein, dass dieses Ziel erreicht wird. Die Wirksamkeit des Sterilisationsverfahrens muss bei der ersten Durchführung, in regelmässigen Abständen und bei Änderungen an der Ausrüstung oder beim Verfahren nachgewiesen werden. Die Abstände in denen der regelmässige Nachweis erfolgt, werden risikobasiert festgelegt.

<sup>3</sup> Validierte Beladungsmuster müssen etabliert werden. Dabei kann es hilfreich sein, die Anordnung zu fotografieren oder detaillierte Zeichnungen anzufertigen, um sicherzustellen, dass das Beladen immer in der gleichen Weise erfolgt.

<sup>4</sup> Temperatur und Druck müssen bei jedem Sterilisationszyklus aufgezeichnet werden. Wenn nicht nach einer Methode der Pharmakopöe gearbeitet wird, sind diese Werte periodisch anhand von Dampfdrucktabellen zu überprüfen. Überwachungsgereäte und deren Aufzeichnungsdiagramme müssen unabhängig von Steuerungsinstrumenten funktionieren.

## 20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen (Steril-Anhang)

<sup>5</sup> Prüfungen auf Entfernung der Luft aus der Kammer und auf undichte Stellen der Kammer müssen regelmässig durchgeführt werden.

<sup>6</sup> Es muss sichergestellt werden, dass der für die Sterilisation verwendete Dampf von geeigneter Qualität ist und keine Zusätze in solchen Mengen enthält, die eine Kontamination des Produktes oder der Ausrüstung verursachen können.

### 20.2.5.3 Aseptische Produktion

<sup>1</sup> Die wichtigsten Schritte bei der aseptischen Herstellung Produktion sind:

- a. Einrichten und Aufrechterhalten des Arbeitsplatzes gemäss den Anforderungen an den Arbeitsplatz und dessen Umgebung
- b. Vorbereiten und Handhaben der Materialien, insbesondere deren Desinfektion
- c. Einbringen der Ausgangsstoffe und Materialien in den Produktionsbereich
- d. Anwenden der Grundtechniken der aseptischen Produktion, wie das Nichtberühren kritischer Oberflächen, das richtige Positionieren der Materialien in der laminaren Luftströmung, das Verwenden spezifischer Ausrüstungsgegenstände und das regelmässige Sanitisieren der Handschuhe
- e. Trennen von Materialien und Ausgestalten des Materialflusses um sicherzustellen, dass sich keine Kreuzkontamination ergibt und keine Produkte verwechselt werden
- f. Entfernen von Produkten und Abfall aus dem Produktionsbereich
- g. Beschränken der Anzahl der im Raum anwesenden Personen auf ein Minimum
- h. Vorzugsweise Einbringen von ausschliesslich sterilen Materialien in die Bereiche der Reinheitsklassen A und B, wie zum Beispiel Sedimentationsplatten, Tupfer und Reinigungsmaterialien. Falls dies nicht möglich ist, sind Massnahmen für eine ausreichende Dekontamination zu treffen

<sup>2</sup> Prozessvalidierungen von Produktionsschritten unter aseptischen Bedingungen müssen mit Komplexmedien durchgeführt werden, um das Arbeiten unter aseptischen Bedingungen zu simulieren (Media Fills). Die Prozesssimulationen dienen gleichzeitig auch der Überprüfung, ob Personen, die an der aseptischen Produktion beteiligt sind, über spezifische Kompetenzen und Fertigkeiten in aseptischen Produktionstechniken verfügen.

Die Prozesssimulationen müssen initial und in der Folge regelmässig entsprechend den Risiken durchgeführt werden, ebenso, wenn signifikante Änderungen an der Ausrüstung und beim Verfahren vorgenommen wurden. Die Begründung für die Häufigkeit dieser periodischen Überprüfungen ist zu dokumentieren. Die Überprüfung sollte jedoch mindestens 1-mal jährlich erfolgen.

<sup>3</sup> Prozesssimulationen müssen zuerst geplant und anschliessend durchgeführt werden. Sie müssen:

- a. Eine dem Produktionsumfang angemessene Anzahl hergestellter Einheiten umfassen
- b. Die üblicherweise verwendeten Primärpackmittel abdecken

c. Die Routineabläufe der aseptischen Herstellung d.h. Handhabungen, die üblicherweise durchgeführt werden, so gut wie möglich abbilden und

d. Alle kritischen Produktionsschritte einschliessen.

Sie sollten Worstcase-Situationen berücksichtigen, beispielsweise die Anwesenheit der maximal erlaubten Anzahl an Personen.

Die Wahl der Nährmedien ist sowohl aufgrund der Darreichungsform des Produkts als auch aufgrund der Selektivität, Klarheit, Konzentration des Nährmediums und dessen Eignung für die Sterilisation zu treffen.

Behältnisse mit Nährmedien müssen bei einer geeigneten Temperatur inkubiert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass alle Oberflächen mit dem Nährmedium in Berührung kommen. Die befüllten Behältnisse sollten mindestens 14 Tage inkubiert werden und dürfen während 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. Weitere Anleitungen sind im PIC/S Dokument PI 007 enthalten.

Die Resultate sind auszuwerten und für den Fall einer Abweichung von Vorgaben sind vorgängig festgelegte Korrekturmaassnahmen zu ergreifen. Auch muss jede Kontamination vollständig untersucht werden, selbst wenn eine Undichtigkeit eines Behältnisses vermutet wird.

### 20.2.5.4 Aseptische Produktion von Arzneimitteln, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe (z.B. Zytostatika) enthalten

Die Risiken von Arzneimitteln, die potentiell gesundheitsgefährdende Wirkstoffe enthalten (z.B. Zytostatika), sind durch geeignete Massnahmen zu minimieren.

Beispiele für technische Massnahmen bei der Produktion sind:

- a. Produktion nach individuellen Herstellungsanweisungen bei patientenspezifischer Zusammensetzung
- b. Verwenden von Einwegmaterialien als Primärpackmittel
- c. Verwenden geschlossener Produktionsverfahren
- d. Verwenden von Primärpackmitteln aus Kunststoff
- e. Einhüllen der hergestellten Produkte in dicht schliessende Folien oder Tüten.

Ebenso sind Massnahmen zum Schutz der herstellenden Person zu ergreifen. Empfehlungen zum Arbeitnehmerschutz sind in der SUVA Publikation «Sicherer Umgang mit Arzneimitteln im Gesundheitswesen» zu finden.

12/20.02.06

12/20.02.07

### 20.2.6 Qualitätskontrolle

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.6 Qualitätskontrolle» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

In Ergänzung zu den Anforderungen des Kapitels 20.1.6 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

#### 20.2.6.1 Allgemeine Anforderungen

<sup>1</sup> Eine mikrobiologische Analyse ist nicht an jeder Charge erforderlich.

Alternativ kann ein Programm für regelmässige mikrobiologische Analysen der über einen bestimmten Zeitraum hergestellten Einheiten oder ein Programm zur regelmässigen Durchführung von Prozesssimulationen mit Nährmedien etabliert werden.

<sup>2</sup> Jedes Wachstum von Mikroorganismen im hergestellten Produkt muss untersucht und in einem Abweichungsbericht festgehalten werden.

<sup>3</sup> Probenahmen aus dem Endbehältnis nach vollendeter Herstellung und von abzugebenden Einheiten kann die Unversehrtheit des Produkts beeinträchtigen und werden deshalb nicht empfohlen. Behältnisse wie Glas- oder Kunststoffampullen, die durch Zuschmelzen verschlossen werden, müssen zu hundert Prozent auf Unversehrtheit geprüft werden.

<sup>4</sup> Die Mitarbeitenden im Prüflabor müssen umfassende Kenntnisse der Mikrobiologie haben und mit den Anforderungen an sterile Arzneimittel vertraut sein.

### 20.2.7 Herstellung im Lohnauftrag

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.7 Herstellung im Lohnauftrag» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

12/20.02.08

12/20.02.09

### 20.2.8 Beanstandungen und Produkterückruf

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.8 Beanstandungen und Produkterückruf» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

### 20.2.9 Selbstinspektion

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.9 Selbstinspektion» gelten auch für die Herstellung steriler Arzneimittel.

12/20.02.10

## 20.2.10 Monitoring

Mit der Produktion von sterilen Arzneimitteln ist ein inhärentes Risiko einer mikrobiellen Kontamination verbunden. Das Ausmass dieses Risikos hängt von der jeweiligen Herstellungstätigkeit ab. Um dieses Risiko zu kontrollieren und zu lenken, werden die Herstellungsbereiche in die Reinheitsklassen A bis D eingeteilt. Im Rahmen der Qualifizierung wird überprüft, ob die Bereiche den geforderten Reinheitsklassen entsprechen. Zusätzlich zur Qualifizierung findet ein Umgebungsmonitoring statt, indem Umgebungsbedingungen während des Betriebs überwacht werden. Damit soll sichergestellt werden, dass die Bereiche, die Prozesse und das Personal auch nach Abschluss der Qualifizierungsphase den Anforderungen entsprechen.

### 20.2.10.1 Qualifizierung

<sup>1</sup> Im Rahmen der Qualifizierung ist zu überprüfen, ob die Herstellungsbereiche im Ruhezustand und ohne Personal die Anforderungen an die entsprechenden Reinheitsklassen erfüllen. Diese Überprüfungen erfolgen:

- Bei der Inbetriebnahme
- nach Änderungen oder Unterhaltsarbeiten
- wiederkehrend mit einer festgelegten Frequenz

**Tab. 20.2.10.1-1 Grenzwerte für Partikel in der Umgebungsluft von reinen Bereichen**

Reinheitsklasse	Maximal zulässige Anzahl an Partikeln in der Umgebungsluft je m <sup>3</sup> (gleich oder grösser als die aufgeführte Grösse)			
	Ruhezustand		Betriebszustand	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3'520	20	3'520	20
B	3'520	29	352'000	2'900
C	352'000	2'900	3'520'000	29'000
D	3'520'000	29'000	nicht definiert	nicht definiert

Weitergehende Hinweise zur Klassifizierung sind im Anhang 1 des PIC/S Guide PE 009 zu finden.

<sup>2</sup> Prüfungen zur Qualifizierung

**Tab. 20.2.10.1-2 Übliche Frequenz für Prüfungen zur Qualifizierung**

	Arbeitsbereich (Reinheitsklasse A)	Hintergrundumgebung
<b>Werkbank mit laminarer Luftströmung (LFC)</b>		
<b>Biosicherheitswerkbank der Klasse II (BSC II)</b>		
Partikelzählung	Jährlich	Jährlich
Messungen der Anzahl Raumluftwechsel je Stunde	--	Jährlich
Messungen der Luftströmungsgeschwindigkeiten im Arbeitsbereich	Jährlich	--
Prüfung der HEPA-Filter auf Unversehrtheit (keine Lecks)	Jährlich	Jährlich
<b>Isolator</b>		
Partikelzählung	Jährlich	Jährlich
Messungen der Anzahl Raumluftwechsel je Stunde	--	Jährlich
Überprüfung der Funktion des Isolatoralarms	Jährlich	--
Isolator-Leck-Test	Jährlich	--
Prüfung der HEPA-Filter auf Unversehrtheit (keine Lecks)	Jährlich	Jährlich

### 20.2.10.2 Umgebungsmonitoring

<sup>1</sup> Das durchzuführende Umgebungsmonitoring muss aufgrund einer Risikobeurteilung (siehe Kapitel «21.1.1 Qualitätssicherungssystem/Risikobeurteilung») festgelegt sein. Hierbei sind für das mikrobiologische und physikalische Umgebungsmonitoring die Methoden der Probenahme, die Monitoringfrequenzen sowie die Anzahl und Grösse der Proben festzulegen. Das vorliegende Kapitel nennt übliche Frequenzen für das Umgebungsmonitoring. Eine alternative Vorgehensweise muss begründet werden.

Zusätzlich zu den Risikofaktoren in Kapitel «21.1.1 Qualitätssicherungssystem/Risikobeurteilungen» können folgende Umstände zu einer höheren Monitoringfrequenz führen:

- Abweichungen (z.B. Monitoringresultate, die Grenzwerte überschreiten)
- Änderungen
- Zunahme des Auslastungsgrads des Herstellungsbereichs

Mögliche Umstände, die eine niedrigere Monitoringfrequenz rechtfertigen:

- Verwendung geschlossener Verfahren bei der Produktion
- Unmittelbare Anwendung hergestellter Produkte
- Endsterilisation von Produkten

<sup>2</sup> Für das Umgebungsmonitoring sind geeignete Warn- und Aktionsgrenzen festzulegen.

Wenn diese Warngrenzen gelegentlich überschritten werden, ist in der Regel nicht mehr als eine Prüfung der Kontrollsysteme erforderlich. Die Häufigkeit, mit der Warngrenzen überschritten

## 20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen (Steril-Anhang)

wird, muss jedoch kontrolliert werden und gering sein. Sobald die Häufigkeit beträchtlich ist oder der Trend eine Zunahme zeigt, muss eine Korrekturmassnahme erfolgen.

<sup>3</sup> An der Herstellung involviertes Personal muss über Abweichungen von Vorgaben informiert werden und vorgängig schriftlich festgelegte Korrekturmassnahmen sind zu ergreifen.

<sup>4</sup> Physikalisches Umgebungsmonitoring

Wegen der Ungenauigkeit und Variabilität mikrobiologischer Prüfmethode soll das mikrobiologische Umgebungsmonitoring mit einem aussagekräftigen, praxisbezogenen, physikalischen Umgebungsmonitoring ergänzt werden.

**Tab. 20.2.10.2-1 Übliche Frequenz des physikalischen Umgebungsmonitorings**

	Arbeitsbereich (Reinheitsklasse A)	Hintergrundumgebung
<b>Werkbank mit laminarer Luftströmung (LFC)</b>		
<b>Biosicherheitswerkbank der Klasse II (BSC II)</b>		
Druckunterschiede zwischen Räumen	--	vor Arbeitsbeginn, üblicherweise täglich
Partikelzählung	vierteljährlich im Betriebszustand	vierteljährlich im Betriebszustand
<b>Isolator</b>		
Druckunterschiede an HEPA-Filtern	vor Arbeitsbeginn, üblicherweise täglich	vor Arbeitsbeginn, üblicherweise täglich
Unversehrtheit der Isolatorhandschuhe	visuelle Prüfung bei jeder Arbeitssession	--
Isolator Druckhaltetest (mit am Isolator angebrachten Handschuhen)	wöchentlich	--

<sup>5</sup> Grenzwerte für das physikalische Umgebungsmonitoring

Die maximal zulässige Anzahl Partikel in der Umgebungsluft je m<sup>3</sup> im Betriebszustand ist der Tabelle 20.2.10.1-1 zu entnehmen.

<sup>6</sup> Mikrobiologisches Umgebungsmonitoring

Das mikrobiologische Umgebungsmonitoring wird im Betriebszustand mit im Herstellungsbereich anwesendem Personal durchgeführt.

Insbesondere wenn Prüfungen am Fertigprodukt nicht durchgeführt werden, spielt das mikrobiologische Monitoring eine äusserst wichtige Rolle, um sicherzustellen, dass das Fertigprodukt mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht kontaminiert ist.

**Tab. 20.2.10.2-2 Übliche Frequenz des mikrobiologischen Umgebungsmonitorings**

	Arbeitsbereich (Reinheitsklasse A)	Hintergrundumgebung
Sedimentationsplatten	bei jeder Arbeitssession	wöchentlich
Abklatschtests von Handschuhen	am Ende jeden Arbeitstages	täglich
Oberflächenproben (Tupfer oder Kontaktplatten)	wöchentlich	monatlich
Luftkeimsammlung	vierteljährlich	vierteljährlich

<sup>7</sup> Grenzwerte für das mikrobiologische Umgebungsmonitoring

**Tab. 20.2.10.2-3 Grenzwerte für das mikrobiologische Umgebungsmonitoring von Herstellungsbereichen im Betriebszustand**

Reinheitsklasse	Grenzwerte für die mikrobielle Kontamination (a)			
	Luftprobe (KBE je m <sup>3</sup> )	Sedimentationsplatten Ø 90 mm (KBE je 4 h) (b)	Kontaktplatten Ø 55 mm (KBE je Platte)	Handschuhabdruck 5 Finger (KBE je Handschuh)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Nicht definiert
D	200	100	50	Nicht definiert

Bemerkungen/Hinweise

(a) Hierbei handelt es sich um Durchschnittswerte

(b) Einzelne Sedimentationsplatten können weniger als 4 Stunden exponiert werden. In diesem Fall sind entsprechend tiefere Grenzwerte festzulegen.

### 20.3 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Radiopharmazeutika in kleinen Mengen

12/20.03.A

#### 20.3.A Einführung

Aufgrund ihrer Eigenschaften werden Formula-Radiopharmazeutika üblicherweise Ad-hoc für einen bestimmten Patienten hergestellt, auch wenn die Herstellung häufig erfolgt. Sie vereinen damit Merkmale von Ad-hoc und defekturmässiger Herstellung, für die gemäss Kapitel «20.1 Regeln der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» unterschiedliche Anforderungen gelten. Bei der Herstellung involviertes Personal und Umgebung müssen bei der Herstellung sowohl vor Kontamination und Inkorporation als auch vor externer Strahlenexposition (Abschirmung) geschützt werden.

Die Wirkstoffe sind nicht kommerziell erhältlich, sondern müssen vor Ort radiochemisch synthetisiert werden. Die Produktion kann einfach (Komplexbildung aus Radionuklid und Präkursor) oder komplex sein (Herstellung des Radionuklids direkt vor einer mehrstufigen Synthese mit Reinigung). Die Qualitätskontrolle kann vor der Anwendung nicht vollständig abgeschlossen werden. Die Herstellung muss deshalb in hohem Masse standardisiert und angemessen validiert sein. Typisch sind weiterhin die unmittelbare Anwendung am Patienten und die sehr geringen Chargengrössen von häufig nur einem Behältnis von weniger als 20 ml Inhalt einer sterilen Injektionslösung.

Aufgrund dieser Eigenschaften werden die «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» mit einem eigenen Kapitel für Radiopharmazeutika ergänzt.

##### 20.3.A.1 Zweck

Dieses Kapitel ergänzt die Kapitel «20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» und «20.2 Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen» und legt die Regeln für die Herstellung von Radiopharmazeutika in kleinen Mengen fest.

##### 20.3.A.2 Geltungsbereich

Die vorliegenden Regeln gelten für alle Radiopharmazeutika, die gemäss Artikel 9 Absatz 2 des Heilmittelgesetzes hergestellt werden.

Sie gelten nicht für:

- die Herstellung zugelassener Radiopharmazeutika,
- die Herstellung klinischer Prüfmuster von Radiopharmazeutika
- die Rekonstitution von Radiopharmazeutika gemäss Fachinformation die Applikationsvorbereitung von Radiopharmazeutika, einschliesslich die Rekonstitution von zugelassenen Radiopharmazeutika (siehe Kapitel «20.3.B Begriffsbestimmungen»).

#### 20.3.B Begriffsbestimmungen

##### Applikationsvorbereitung von Radiopharmazeutika

Jegliche an die Herstellung anschliessende Handhabung (einschliesslich Markierung und Qualitätskontrolle), die nötig ist, um ein Radiopharmazeutikum in eine anwendungsfähige Form zu bringen (siehe auch Begriffsbestimmung «Rekonstitution von Radiopharmazeutika»).

##### Arbeitsplatz

Dedizierter Platz an dem in geschützter und/oder abgeschirmter Umgebung Produktionsschritte ausgeführt werden. Dies kann zum Beispiel ein Isolator, eine Biosicherheitswerkbank der Klasse II oder eine Heisszelle sein.

##### Geschlossenes Verfahren für Radiopharmazeutika

Ein Verfahren bei dem Ausgangsstoffe oder Lösungen aus dicht schliessenden Behältnissen direkt oder mit der Hilfe eines Transfersystems (z.B. Spritze und Kanüle) in ein dicht schliessendes Behältnis (z.B. Kassette oder Durchstechflasche) überführt werden, ohne dass dabei die Lösung mit der externen Umgebung in Berührung kommt. Zum Beispiel ist das Eluieren von einem Radionuklid-Generator in eine Durchstechflasche und das anschliessende Aufziehen des Inhalts durch das Septum in eine Spritze als geschlossenes Verfahren einzuordnen.

##### Radiopharmazeutika

Siehe die Allgemeine Monographie **Radioaktive Arzneimittel** der Ph. Eur. und die Strahlenschutzverordnung (StSV 814.501)

##### Rekonstitution von Radiopharmazeutika

~~Vorbereitung (Markierung, Qualitätskontrolle, Rekonstituierung) eines Radiopharmazeutikums aus zugelassenen Komponenten gemäss deren Arzneimittel-Fachinformation (gemäss Art. 13 AMZV, SR 812.212.22) zur Anwendung.~~

Applikationsvorbereitung von zugelassenen Radiopharmazeutika gemäss der Fach- oder Patienteninformation (siehe auch Begriffsbestimmung «Applikationsvorbereitung von Radiopharmazeutika»).

12/20.03.02

12/20.03.03

### 20.3.2 Personal

Die Anforderungen der Kapitel «20.1.2 Personal» und «20.2.2 Personal» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

In Ergänzung zu den Anforderungen der Kapitel 20.1.2 und 20.2.2 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

<sup>1</sup> Personal in Produktion und Qualitätskontrolle sollte über eine vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) anerkannte Strahlenschutz-ausbildung zum Umgang mit offenen radioaktiven Quellen verfügen. Anderes Personal (zum Beispiel Reinigungspersonal) muss entsprechend seiner Tätigkeiten vom lokalen Strahlenschutz-Sachverständigen dokumentiert geschult sein.

<sup>2</sup> Die Herstellung von Produkten muss von angemessen qualifiziertem und geschultem Personal mit ausreichenden Kenntnissen der Radiochemie durchgeführt werden.

<sup>3</sup> Die Qualitätskontroll- und Produktionsaktivitäten müssen klar voneinander getrennt sein. Beide Aufgabenbereiche im Zusammenhang mit derselben Produktcharge einer einzigen Person zu übertragen, ist nicht zulässig.

### 20.3.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Die Anforderungen der Kapitel «20.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung» und «20.2.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

In Ergänzung zu den Anforderungen der Kapitel 20.1.3 und 20.2.3 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

<sup>1</sup> Radioaktive Radiopharmazeutika sind in dedizierten Bereichen herzustellen.

<sup>2</sup> Finden Forschungs- und Herstellungsaktivitäten im gleichen Bereich statt, sind diese räumlich oder organisatorisch voneinander zu trennen, um zu verhindern, dass die Herstellung durch Forschungsaktivitäten gefährdet wird.

<sup>3</sup> Die Produktionsschritte vor der finalen Sterilfiltration werden häufig mit Hilfe eines Syntheseautomaten in einem geschlossenen, strahlungsabschirmenden Arbeitsplatz durchgeführt. Dieser Arbeitsplatz muss sowohl den Personenschutz als auch die Reinheitsklasse C für den Produktschutz gewährleisten. Aufgrund der Strahlungseigenschaften wird der Arbeitsplatz üblicherweise in zwei verschiedenen Zuständen betrieben: Die Bestückung des Automaten erfolgt bei zeitweise geöffneter Heisszelle wie bei einer Werkbank mit laminarer Luftströmung; vor dem Start der Synthese werden jedoch alle Öffnungen geschlossen. Der Arbeitsplatz kann dann wie ein Isolator und ohne manuelle Eingriffe betrieben werden. Um sowohl Personen- als auch Produktschutz sicherzustellen, können bis zu drei unterschiedliche Lüftungsregime erforderlich sein: laminare Strömung mit gefilterter Luft im Überdruck während der Bestückung, interner Umluftbetrieb mit gefilterter Luft bei hoher Luftwechselrate nach dem Schliessen aber vor dem Synthesestart, Unterdruckbetrieb mit reduzierter Luftwechselrate während der Synthese. Die Lüftungsregime sind hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Reinheitsklasse und den Personenschutz einer Validierung und einer Risikobeurteilung zu unterziehen.

<sup>4</sup> Die Rezirkulation von potentiell radioaktiv kontaminierter Abluft aus Arbeitsplätzen in die Raumluft muss vermieden werden.

### 20.3.4 Dokumentation

Die im Kapitel «20.1.4 Dokumentation» beschriebenen Grundsätze (Kapitel 20.1.4.1), Allgemeinen Anforderungen (Kapitel 20.1.4.2) sowie Anforderungen an Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen (Kapitel 20.1.4.9) gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

Für Spezifikationen, Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfvorschriften gelten die Anforderungen der Kapitel 20.1.4.3 Abs. 1–3, 20.1.4.4 Abs. 1–2 und 20.1.4.5 Abs. 1.

Für Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle gelten die Anforderungen der Kapitel 20.1.4.6 Abs. 1–3, 20.1.4.7 Abs. 1 und 20.1.4.8 Abs. 1.

### 20.3.5 Produktion

Die Anforderungen der Kapitel «20.1.5 Produktion» und «20.2.5 Produktion» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

In Ergänzung zu den Anforderungen der Kapitel 20.1.5 und 20.2.5 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

<sup>1</sup> Für die Herstellung der radioaktiven Produkte muss, wann immer möglich, ein geschlossenes Verfahren gewählt werden, zum Beispiel Transfer von einem dicht verschlossenen sterilen Behälter in ein anderes. Das Durchstechen von Septen im Rahmen aseptischer Verfahren muss weitestgehend minimiert werden.

<sup>2</sup> Kommt ein geschlossenes Verfahren zum Einsatz, um ein radioaktives Endprodukt in ein einzelnes Behältnis zur unmittelbaren Anwendung abzufüllen, kann nach entsprechender Risikobeurteilung in einem Bereich der Reinheitsklasse C abgefüllt werden. Die Voraussetzung hierfür ist, dass die Bestückung für die finale Sterilfiltration in einem Bereich der Reinheitsklasse A stattgefunden hat.

<sup>3</sup> Bei einigen Radiopharmazeutika ist die Wirkstoff-Synthese Bestandteil der Herstellung. Da Synthese-Einheiten für verschiedene Produkte verwendet werden, ist das Risiko von Kreuzkontaminationen zu minimieren; dazu sind geeignete Massnahmen zu ergreifen, zum Beispiel die Verwendung von produktspezifischen Bestandteilen von Ausrüstungsgegenständen und Anlagen oder, falls zutreffend eine Beurteilung der Reinigungseffektivität.

<sup>4</sup> Radionuklid-Generatoren sind gemäss den Anweisungen des Herstellers und mit Hilfe geeigneter Verfahren zu verwenden, um die Sterilität sicherzustellen.

<sup>5</sup> Alle für aseptische Verarbeitungsverfahren verwendeten Bestandteile von Ausrüstungsgegenständen wie z. B. Schläuche, Filter etc. müssen vor der Verwendung steril sein und dürfen nur einmal verwendet werden. Verwendete Bestandteile von Ausrüstungsgegenständen sollten vorzugsweise vorab zusammengestellt und sterilisiert werden, um die Anzahl aseptischer Arbeitsschritte zu minimieren.

<sup>6</sup> Die Anforderungen des Kapitels «17.1.5 Beschriftung» gelten auch für Radiopharmazeutika, in Ergänzung gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen. Bei Radiopharmazeutika besteht die Verpackung aus Durchstechflasche und Abschirmung. Tabelle 1 des Kapitels «17.1.5.2 Nicht zulassungspflichtige Arzneimittel» gilt für die Abschirmung. Für die Mengenangabe des Inhalts gelten folgende Präzisierungen:

- Gesamtmenge der enthaltenen Radioaktivität zum Zeitpunkt der Abfüllung
- Zeitpunkt der Abfüllung (Datum und Uhrzeit)
- bei Flüssigkeiten das Volumen oder die Volumenkonzentration der Radioaktivität zum Zeitpunkt der Abfüllung

<sup>7</sup> Aus Platzgründen muss mindestens auf der Durchstechflasche stehen:

- Wirkstoff (inkl. Radionuklid),
- Chargennummer,
- Gefahrenzeichen für radioaktive Strahlung

Die Beschriftung der Durchstechflasche muss aus einem personenschutzbedingten Sicherheitsabstand gut lesbar sein und das Etikett darf nicht mehr als die Hälfte einer durchsichtigen Primärverpackung abdecken. Vorzugsweise wird der Wirkstoff

deshalb mit einem Synonym in fester Schrift angegeben (zum Beispiel «<sup>18</sup>F-DOPA»). Das verwendete Synonym ist auf der Abschirmung hinter dem Wirkstoffnamen in gleicher Weise anzugeben.

<sup>8</sup> Bei aseptisch abgefüllten Produkten müssen nachträglich Prüfungen auf Filterintegrität durchgeführt werden.

<sup>9</sup> Bei sterilen Injektionsprodukten muss der Media Fill das Arbeiten unter aseptischen Bedingungen simulieren; und vor allem den Transfer des Produkts mittels einer Spritze von einem Behältnis in ein anderes und die Verdünnung der Probe in der Durchstechflasche oder ihre Entnahme aus dieser beinhalten. In der Regel ist es nicht erforderlich, Prozesssimulationen für alle Syntheseschritte durchzuführen. Werden zugelassene Kits abweichend zu ihrer Fachinformation eingesetzt, ist die Handhabung als Herstellung einzustufen; dies muss bei der Gestaltung des Media-Fill-Programms berücksichtigt werden.

<sup>10</sup> Die Reinigung kritischer Bereiche hinsichtlich Produkt- und Personenschutz ist von Herstellungspersonal durchzuführen. Nähere Angaben zur Reinigungshäufigkeit siehe Kapitel «20.2.3.2.4 Reinigung», Absatz 1.

## 20.3.6 Qualitätskontrolle

Die Anforderungen der Kapitel «20.1.6 Qualitätskontrolle» und «20.2.6 Qualitätskontrolle» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

In Ergänzung zu den Anforderungen der Kapitel 20.1.6 und 20.2.6 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

### *Prüfung von Ausgangsstoffen*

In vorbestückten Synthese-Kassetten ist eine gebündelte Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen nicht zielführend und würde die Vorteile des Kassettenkonzepts für die Anwendungssicherheit zu einem erheblichen Teil aufheben. Der Hersteller des Radiopharmazeutikums muss in einem solchen Fall eine angemessene Lieferantenqualifizierung implementieren und eine eigene Risikobeurteilung durchführen, sowie daraus abgeleitete Massnahmen festlegen, um die Identität der Ausgangsstoffe sicherzustellen.

### *Prüfung von Fertigprodukten*

<sup>1</sup> Ad-hoc hergestellte Radiopharmazeutika werden einer Prüfung auf radiochemische Reinheit unterzogen, wenn das Radionuklid eine Halbwertszeit von mehr als 10 Minuten hat.

<sup>2</sup> Aufgrund der kurzen Halbwertszeit vieler Radionuklide können nicht alle Prüfergebnisse des Radiopharmazeutikums zum Zeitpunkt der Freigabe zur Anwendung vorliegen. Wenn das Prüfergebnis technisch nicht vor Anwendung des Radiopharmazeutikums vorliegen kann, wie zum Beispiel von Sterilitätsprüfungen, muss das Prüfergebnis zeitnah beurteilt werden.

<sup>3</sup> Zu beachten ist, dass es für gewisse Radiopharmazeutika mehrere Freigabestufen geben kann.

<sup>4</sup> Eine Verfahrensbeschreibung muss auch die Maßnahmen beschreiben, welche die fachtechnisch verantwortliche Person zu ergreifen hat, falls nach der Freigabe zur Anwendung eine Abweichung von den Spezifikationen vorliegt (OOS-Resultate). Der zuständige Arzt muss schnellstmöglich informiert werden, um die möglichen Folgen für den Patienten abschätzen zu können.

12/20.03.07

12/20.03.08

### 20.3.7 Herstellung im Lohnauftrag

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.7 Herstellung im Lohnauftrag» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

In Ergänzung zu den Anforderungen des Kapitels 20.1.7 gelten die nachstehend aufgeführten Anforderungen.

Der Betrieb, der das Produkt herstellt, wie auch die Empfänger-Einrichtung (sofern räumlich von dem herstellenden Betrieb getrennt) muss über ein System verfügen, das sicherstellt, dass Radiopharmazeutika nicht vor ihrer Freigabe zur Anwendung verabreicht werden. Beim Transport der Produkte sind die geltenden Strahlenschutzvorschriften einzuhalten. Falls ein Transportunternehmen eingesetzt wird, müssen im Rahmen eines technischen Vertrags die jeweiligen Zuständigkeiten definiert werden.

### 20.3.8 Beanstandungen und Produkterückruf

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.8 Beanstandungen und Produkterückruf» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

12/20.03.09

12/20.03.10

### 20.3.9 Selbstinspektion

Die Anforderungen des Kapitels «20.1.9 Selbstinspektion» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.

### 20.3.10 Monitoring

Die Anforderungen des Kapitels «20.2.10 Monitoring» gelten auch für die Herstellung von Radiopharmazeutika.