

Richtlinien der IKS betreffend die Herstellung von Arzneimitteln (Herstellungs-Richtlinien)

(vom 18. Mai 1995)

Von der Konferenz der Interkantonalen Vereinigung für die Kontrolle der Heilmittel genehmigt am 18. Mai 1995

Die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS), gestützt auf Artikel 9 Absatz 2 des Regulativs vom 25. Mai 1972 über die Ausführung der interkantonalen Vereinbarung über die Kontrolle der Heilmittel (IKV-Regulativ), erlässt folgende Richtlinien:

1. Kapitel: Allgemeine Bestimmungen

Art.1 Geltungsbereich

Diese Richtlinien finden Anwendung auf die Herstellung von Arzneimitteln in verwendungsfertiger Form oder deren galenische Zwischenstufen.

Diese Richtlinien finden nicht Anwendung auf die Herstellung von:

- a) Arzneimitteln, die in öffentlichen Apotheken, Drogerien und anderen Betrieben, welche über eine entsprechende kantonale Bewilligung mit Herstellungsbefugnis verfügen, für eine einzelne, bestimmte Person zubereitet werden (Einzelzubereitungen);
- b) Zubereitungen in Spitalapotheken;
- c) Hausspezialitäten der Kategorie Ia im Sinne von Artikel 3 des IKV-Regulativs;
- d) pharmazeutischen Wirkstoffen;
- e) Medizinalfutter.

Art.2 Begriffe

Für die vorliegenden Richtlinien gelten folgende Begriffsbestimmungen:

Ausgangsstoff: Jeder bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendete Stoff, ausgenommen Verpackungsmaterial.

Charge (Batch): Eine in einem Arbeitsgang oder in einer Reihe von Arbeitsgängen gefertigte, homogene und definierte Menge an Ausgangsstoff, Verpackungsmaterial oder Produkt.

Fertigprodukt (Endprodukt): Ein Arzneimittel, das alle Produktionsstufen, einschliesslich der Verpackung in sein endgültiges Behältnis, durchlaufen hat.

Herstellung: Sämtliche Arbeitsgänge wie die Beschaffung von Material und Produkten, die Produktion, die Qualitätskontrolle, die Freigabe und die Lagerung.

Inprozesskontrolle: Kontrollen im Verlauf der Produktion eines Arzneimittels zur Überwachung und gegebenenfalls Steuerung des Prozesses, um zu gewährleisten, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht. Die Inprozesskontrolle kann auch die Überwachung der Umgebung und der Ausrüstung umfassen.

Kalibrierung: Periodische Durchführung von Prüfungen, die gewährleisten, dass die in einem Produktions- oder Prüfprozess benötigten Messinstrumente zu spezifikationskonformen, reproduzierbaren und auf einen Referenzstandard rückführbaren Messresultaten führen.

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

Produktion: Alle mit der Anfertigung eines Arzneimittels verbundenen Arbeitsgänge vom Materialeingang über die Verarbeitung und Verpackung bis zur Fertigstellung als Fertigprodukt.

Qualifizierung: Durchführung und Aufzeichnung von Prüfungen mit kalibrierten Messmitteln, um nachzuweisen, dass Räumlichkeiten und Ausrüstung nach Installation einwandfrei funktionieren und unter den tatsächlichen Arbeitsbedingungen die erwarteten Leistungen erbringen.

Qualitätssicherung: Die Gesamtheit der organisatorischen und technischen Massnahmen, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass sämtliche Chargen mit den festgelegten Spezifikationen übereinstimmen.

Spezifikation: Gesamtheit der an Stoffe, Materialien und Produkte gestellten Anforderungen hinsichtlich physikalischer, chemischer, biologischer und weiterer Qualitätsmerkmale.

Umarbeitung: Die erneute Bearbeitung einer ganzen oder von Teilen einer Charge ungenügender Qualität, mit dem Ziel, eine Qualität zu erreichen, die spezifikationskonform ist.

Validierung: Systematische Überprüfung der Verfahren von Produktion und Qualitätskontrolle, um mit hoher Sicherheit nachzuweisen, dass die Arzneimittel zuverlässig und reproduzierbar in der gewünsch-

ten Qualität hergestellt werden und die angewandten Methoden innerhalb der festgelegten Grenzen zuverlässig zum erwarteten Ergebnis führen.

Verpackungsmaterial: Jedes für die Verpackung eines Arzneimittels verwendete Material, ausgenommen die für Transport oder Versand verwendete äussere Umhüllung. Je nachdem, ob das Verpackungsmaterial für einen direkten Kontakt mit dem Produkt vorgesehen ist oder nicht, wird es als primär oder sekundär bezeichnet.

Verfahrensbeschreibung: Beschreibung durchzuführender Arbeitsgänge, zu ergreifender Vorsichtsmassnahmen und sonstiger Massnahmen, die in direkter oder indirekter Beziehung zur Herstellung eines Arzneimittels stehen.

2. Kapitel: Herstellungsbewilligung

Art. 3 Grundsatz

Wer Arzneimittel herstellt, benötigt eine entsprechende Bewilligung des Domizilkantons und untersteht der behördlichen Kontrolle.

Die Bewilligung für die Herstellung von Arzneimitteln wird erst erteilt, wenn aufgrund einer behördlichen Inspektion feststeht, dass die Gesuchstellerin für die sachgemässe Herstellung und Qualitätskontrolle die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) gemäss diesen Richtlinien einhält.

Art. 4 Inhalt und Dauer der Herstellungsbewilligung

Die Herstellungsbewilligung oder ein Anhang dazu enthält Angaben über

- a) die fachtechnische Leitung;
- b) die Art der Arzneimittel, für deren Herstellung die Firma die erforderlichen Räumlichkeiten und Ausrüstungen besitzt;
- c) die zutreffenden Einschränkungen (z. B. Art der Arzneimittel, Produktionsverfahren, Arzneiformen);
- d) die zutreffenden Produktkategorien (z. B. Humanarzneimittel, Veterinärarzneimittel).

Die Bewilligung ist auf höchstens fünf Jahre befristet und kann auf Gesuch hin verlängert werden.

Art.5 Pflichten und Verantwortung
der Inhaberin einer Herstellungsbewilligung

Die Inhaberin einer Herstellungsbewilligung muss

- a) die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis gemäss diesen Richtlinien einhalten;
- b) regelmässig ihre Herstellungs- und Kontrollverfahren überprüfen und sie auf dem Stand des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts halten;
- c) der zuständigen kantonalen Behörde jede Änderung in den Voraussetzungen der Bewilligung melden.

Jede Inhaberin einer Herstellungsbewilligung trägt für die von ihr durchgeführten Verarbeitungsprozesse und Arbeitsgänge die Verantwortung. Jedoch bleibt die Gesamtverantwortung für die Qualität uneingeschränkt bei der Firma, die das Fertigprodukt für den Markt freigibt.

Art.6 Periodische Inspektionen

Die Kantone unterziehen jede Inhaberin einer Herstellungsbewilligung mindestens alle zwei Jahre einer Inspektion, welche sämtliche Belange der Guten Herstellungspraxis umfasst. Sie können für die Durchführung der Inspektion eine aktuelle Firmenbeschreibung verlangen.

Führt diese Inspektion zu Beanstandungen, erstellt der Kanton eine Mängelliste und ordnet die zu treffenden Massnahmen an. Er räumt der Firma eine angemessene Frist zur Behebung der Mängel ein und überwacht deren Behebung.

Werden diese Mängel trotz Fristansetzung nicht behoben, kann der Kanton die Herstellungsbewilligung ganz oder teilweise sistieren oder entziehen.

Kapitel 3: Anforderungen der Guten Herstellungspraxis**Art.7** Regeln der Guten Herstellungspraxis

Die Herstellung von Arzneimitteln hat nach den anerkannten Regeln der Guten Herstellungspraxis zu erfolgen. Soweit die vorliegenden Richtlinien nichts anderes bestimmen, gelten als solche insbesondere die Anforderungen der Vorschriften und Empfehlungen der

Pharmazeutischen Inspektions-Convention (PIC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Ergänzungsmedizin (z. B. Homöopathika, Anthroposophika) müssen zusätzlich die Vorschriften der vorhandenen Arzneibücher (z. B. deutsches homöopathisches Arzneibuch) sowie die spezifischen Besonderheiten der betreffenden Therapieeinrichtungen eingehalten werden.

Art. 8 Qualitätssicherungssystem

Jede Inhaberin einer Herstellungsbewilligung muss ein Qualitätssicherungssystem entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben.

Das Qualitätssicherungssystem muss die aktive Beteiligung der Geschäftsführung und des Personals der einzelnen betroffenen Bereiche gewährleisten.

Die Gesamtheit der durch das Qualitätssicherungssystem vorgesehenen Massnahmen muss die vorgegebene Qualität der Arzneimittel sicherstellen.

Art. 9 Personal

Der Inhaberin einer Herstellungsbewilligung muss sachkundiges, für seine Aufgaben qualifiziertes und ausgebildetes Personal in ausreichender Anzahl zur Verfügung stehen, damit die Ziele der Qualitätssicherung erreicht werden.

Die Aufgaben der Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen in leitender Stellung müssen in Pflichtenheften festgelegt werden. Die hierarchischen Beziehungen sind in Organigrammen festzulegen.

Die in Absatz 2 genannten Personen müssen ausreichende Kompetenzen haben, um ihre Verantwortung gemäss der Guten Herstellungspraxis wahrnehmen zu können.

Die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen müssen beim Eintritt und danach fortlaufend in allen für die Ausübung ihrer Aufgaben notwendigen Belangen geschult werden. Die Schulung ist zu dokumentieren.

Es muss ein Hygieneprogramm vorliegen und eingehalten werden, welches Vorschriften zur Überwachung des Gesundheitszustandes, zu hygienischem Verhalten und über die Bekleidung des Personals enthält.

Art. 10 Fachtechnische Leitung

Jede Inhaberin einer Herstellungsbewilligung muss über einen fachtechnischen Leiter oder eine fachtechnische Leiterin verfügen, der oder die die Gesamtverantwortung für die Qualität der für den Markt freigegebenen Produkte trägt. Die Freigabe muss von einem fachtechnischen Leiter oder einer fachtechnischen Leiterin vorgenommen werden, der oder die gewährleistet, dass die Arzneimittel gemäss gültigen Spezifikationen hergestellt und kontrolliert worden sind. Er oder sie kann die Freigabeverantwortung an entsprechend qualifizierte Personen weiterdelegieren. Der fachtechnische Leiter oder die fachtechnische Leiterin und allfällige mit der Freigabeverantwortung betraute Personen müssen wenn möglich von der Produktion unabhängig sein.

Der fachtechnische Leiter oder die fachtechnische Leiterin und allfällige weitere mit der Freigabeverantwortung betraute Personen müssen über eine geeignete abgeschlossene Hochschulausbildung verfügen und die für die Herstellung von Arzneimitteln notwendige praktische Erfahrung besitzen.

In Ausnahmefällen können mit Genehmigung der IKS auch Personen mit anderer Ausbildung als fachtechnische Leiter oder Leiterinnen zugelassen werden, sofern sie über die erforderlichen Fachkenntnisse und praktischen Erfahrungen verfügen.

Wo Umfang und Art der Firma eine nebenamtliche Leitung zulassen, sind die Verantwortlichkeiten schriftlich zu regeln und die minimale Präsenzzeit in der Firma festzulegen.

Die Stellvertretung des fachtechnischen Leiters oder der fachtechnischen Leiterin durch Fachleute ausreichender Qualifikation muss festgelegt sein.

Art. 11 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Räumlichkeiten müssen so angeordnet, ausgelegt, ausgeführt, genutzt und instandgehalten sein, dass sie sich für die beabsichtigten Zwecke eignen, das Risiko von Fehlern minimal ist und eine gründliche Reinigung durchgeführt werden kann. Dadurch sollen Verunreinigungen, Kreuzkontamination und ganz allgemein die Qualität des Produktes beeinträchtigende Einflüsse vermieden werden.

Räumlichkeiten für Herstellungsvorgänge, die für die Qualität der Produkte kritisch sind, müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren qualifiziert werden. Die Qualifizierung muss dokumentiert werden.

Räumlichkeiten müssen zweckmässig beleuchtet und belüftet, nötigenfalls klimatisiert sowie gegen von aussen eindringende Verunreinigungen geschützt sein.

Die Reinigung und Instandhaltung muss nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen und dokumentiert werden.

Die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendete Ausrüstung muss durch geeignete Konstruktion und Beschaffenheit Gewähr für eine einwandfreie Arzneimittelqualität bieten.

Die Ausrüstung muss nach schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und gewartet werden. Reinigungsverfahren müssen validiert sein.

Die Ausrüstung muss nach der Installation qualifiziert und in regelmässigen Abständen in jedem Fall nach grösseren Reparaturen und nach wesentlichen Änderungen requalifiziert werden. Darüber sind schriftliche Aufzeichnungen zu führen.

Reinigung und Wartung der Ausrüstung sowie der vorgenommenen Änderungen müssen pro Anlage dokumentiert und chargenbezogen rückverfolgbar sein.

Art. 12 Dokumentation

Jede Inhaberin einer Herstellungsbewilligung muss über ein Dokumentationssystem verfügen, dessen Struktur durch die Grundsätze des Qualitätssicherungssystems definiert ist und folgende Dokumente umfasst:

- a) Allgemeine und spezifische Vorschriften (z.B. organisatorische Weisungen, Pflichtenhefte, Reinigungs-, Unterhalts-, Lagerungs-, Herstellungs-, Validierungs-, Verpackungs-, Prüfungs- und Musterzugsvorschriften);
- b) Verfahrensbeschreibungen: Bestimmungen für die Durchführung gewisser Arbeitsgänge (z.B. Kleiderwechsel, Umgebungskontrolle, Probenahme, Prüfung und Einsatz von Anlagen, Reklamationen, Rückrufe, Chargenumarbeitungen);
- c) Protokolle (z.B. Herstellungs-, Inprozess-, Prüfungs-, Kontroll-, Kalibrierungs-, Auslieferungsprotokolle, Laborjournale, Logbücher);
- d) Spezifikationen (z.B. für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien, Fertigprodukte, in der Produktion verwendete Materialien);

- e) Zertifikate (z. B. Analysenzertifikate für Ausgangsstoffe oder Fertigprodukte).

Die Dokumente müssen klar abgefasst und fehlerfrei sein und auf dem neuesten Stand gehalten werden. Sie müssen von zuständigen Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden.

Die Gesamtheit der in Absatz 1 genannten Unterlagen muss die lückenlose Rückverfolgbarkeit des Werdegangs einer Charge gewährleisten.

Die chargenbezogenen Unterlagen müssen mindestens ein Jahr über das Verfalldatum der entsprechenden Charge hinaus aufbewahrt werden. Ausser Kraft gesetzte Herstell- und Prüfungsvorschriften, Protokolle und andere ausser Kraft gesetzte Vorschriften müssen mindestens während fünf Jahren aufbewahrt werden.

Werden Daten nicht schriftlich, sondern mit elektronischen, fotografischen oder anderen Datenverarbeitungssystemen aufgezeichnet, so muss die Inhaberin einer Herstellungsbewilligung das System vorher validieren, indem sie nachweist, dass die Daten während des voraussichtlichen Aufbewahrungszeitraumes ordnungsgemäss gespeichert bleiben. Die mit solchen Systemen gespeicherten Daten müssen kurzfristig und in lesbarer Form verfügbar gemacht werden können.

Sämtliche Daten müssen gegen Verlust oder Beschädigung geschützt werden.

Art. 13 Produktion

Die verschiedenen Produktionsschritte müssen gemäss schriftlich festgelegten und genehmigten Vorschriften und Verfahrensbeschreibungen und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis durchgeführt werden. Es müssen angemessene und ausreichende Mittel für die Durchführung von Umgebungs- und Inprozesskontrollen zur Verfügung stehen.

Es müssen die erforderlichen technischen und organisatorischen Massnahmen getroffen werden, um Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden.

Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial und in der Produktion verwendete Materialien müssen von der zuständigen Stelle nach genehmigten Spezifikationen freigegeben werden.

Jedes Produktionsverfahren, jede wesentliche Änderung in einem bestehenden Verfahren oder an Räumlichkeiten und Ausrüstung sowie

Computersysteme müssen validiert sein. Kritische Produktionsschritte müssen gemäss schriftlich festgelegten Verfahren revalidiert werden.

Die Umarbeitung von nicht spezifikationskonformen Produkten muss von einer zuständigen Person bewilligt werden und nach schriftlich festgelegten Verfahrensbeschreibungen erfolgen.

Art. 14 Qualitätskontrolle

Jede Inhaberin einer Herstellungsbewilligung muss eine Qualitätskontrollabteilung einrichten und unterhalten. Diese Abteilung muss von der Produktion unabhängig sein.

Die Qualitätskontrollabteilung muss ein oder mehrere Kontrolllaboratorien mit ausreichender personeller Besetzung und angemessener Ausrüstung zur Verfügung haben, um die erforderlichen Untersuchungen und Prüfungen von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien, von Zwischen- und Fertigprodukten und von in der Produktion verwendeten Materialien vornehmen zu können. Eine Beauftragung externer Laboratorien gemäss Artikel 15 ist zulässig, sofern es sich um ein entsprechend ausgerüstetes Labor oder Institut handelt, das den vorliegenden Richtlinien genügt, von der zuständigen Behörde anerkannt ist und von dieser periodisch kontrolliert wird.

Alle Kontrollverfahren der Qualitätskontrolle müssen validiert sein.

Der Musterzug muss nach genehmigten, schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen.

Bei der abschliessenden Kontrolle der Fertigprodukte vor ihrer Freigabe muss die Qualitätskontrollabteilung zusätzlich zu den Analysenresultaten als wichtige Informationen insbesondere die Produktionsbedingungen, die Resultate der Inprozesskontrollen, die Herstellungsunterlagen und die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen (einschliesslich der Endverpackung) mitberücksichtigen.

Von jeder Charge eines Fertigproduktes müssen Rückstellmuster für zwei Vollanalysen mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum hinaus aufbewahrt werden. Für Ausgangsstoffe (ausgenommen Lösungsmittel, Gase und Wasser) gilt eine Aufbewahrungsdauer der Rückstellmuster von mindestens zwei Jahren nach Freigabe des Fertigproduktes, ausser wenn in der entsprechenden Spezifikation eine kürzere Haltbarkeit angegeben ist.

Die Abteilung Qualitätskontrolle muss die Überwachung der Haltbarkeit der Produkte sicherstellen.

Art. 15 Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

Für jede im Lohn vergebene Arbeit muss ein schriftlicher Vertrag zwischen der Auftraggeberin und der Auftragnehmerin bestehen, der die Verantwortlichkeiten jeder Partei und insbesondere die Freigabe für die ausgeführten Arbeiten klar festlegt.

Die Auftragnehmerin darf keine ihr vertraglich übertragenen Arbeiten ohne schriftliche Genehmigung der Auftraggeberin an Dritte weitergeben.

Herstellungsaufträge dürfen nur an Firmen weitergegeben werden, die im Besitze einer gültigen Bewilligung sind. Die Auftraggeberin muss im Besitze einer Vertriebsbewilligung für die Produktkategorie des Lohnauftrages oder einer Herstellungsbewilligung sein.

Art. 16 Beanstandungen und Produkterückruf

Alle Beanstandungen hinsichtlich Qualität sind nach schriftlich festgelegten Verfahren von der dafür verantwortlichen Person zu überprüfen. Erweisen sich diese als begründet, müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen werden (Rückzug fehlerhafter Chargen, Umarbeitung, Vernichtung).

Qualitätsmängel sind Beanstandungen, die sich auf die Sicherheit bei der Anwendung eines Arzneimittels beziehen, sind der zuständigen Vertriebsfirma sowie der IKS und der Heilmittelkontrollbehörde des Domizilkantons bzw. des Fürstentums Liechtensteins unter Angabe der getroffenen Massnahmen mitzuteilen.

Die Aufzeichnungen über die getroffenen Massnahmen sind zusammen mit den Beanstandungen während mindestens zehn Jahren aufzubewahren.

Art. 17 Selbstinspektion

Selbstinspektionen sind Teil des Qualitätssicherungssystems. Sie müssen regelmässig durchgeführt werden mit dem Ziel, die Anwendung und Beachtung der Regeln der Guten Herstellungspraxis zu überprüfen.

Personen, die die Selbstinspektion durchführen, dürfen nicht ihren eigenen Verantwortungsbereich begutachten.

Über die Selbstinspektion und die anschliessend ergriffenen Korrekturmassnahmen müssen Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden.

4. Kapitel: Schlussbestimmungen

Art. 18 Aufhebung bisherigen Rechts

Mit der Inkraftsetzung der vorliegenden Richtlinien werden aufgehoben:

- a) Richtlinien der IKS betreffend die Herstellung von Arzneimitteln in verwendungsfertiger Form (Herstellungs-Richtlinien) vom 13. Mai 1982;
- b) Wegleitung der IKS betreffend die Herstellung und Kontrolle von Medizinalgasen vom 2. August 1983;
- c) Wegleitung der IKS betreffend Herstellung und Kontrolle von Sterilpräparaten vom 16. August 1983;
- d) Wegleitung der IKS betreffend Herstellung und Kontrolle von klinischen Prüfpräparaten vom 1. Oktober 1992;
- e) Wegleitung der IKS betreffend Chargen-Zertifikate vom 5. August 1992.

Art. 19 Inkraftsetzung

Diese Richtlinien treten am 1. Juli 1995 in Kraft.

St. Gallen, den 18. Mai 1995

Interkantonale Kontrollstelle
Der Direktor
Dr. J. Pfanner