

Analytik in einem zentralen Labor

1 Geltungsbereich

Im vorliegenden Positionspapier sind die Rahmenbedingungen für die Vergabe von analytischen Prüfungen an externe Laboratorien aufgeführt. Die aufgeführten Anforderungen gelten für öffentliche Apotheken, Spitalapotheken und Drogerien, die über eine Kantonale Herstellungsbewilligung nach Art. 6 AMBV verfügen.

2 Gesetzliche Grundlagen

- Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG, SR 812.21)
- Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV, 812.212.1)
- Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen (Ph. Helv. Kap. 20.1)
- Anforderungen an die gebindeweise Garantie der Identität von Ausgangsstoffen (I-SMI.TI.10)
- Kantonale Gesetze und Verordnungen

3 Ausgangslage

Die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen legen für öffentliche Apotheken, Spitalapotheken und Drogerien schweizweit einheitliche Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln fest. Bei den im Rahmen der Qualitätskontrolle durchzuführenden analytischen Prüfungen liegt der Fokus bei der einwandfreien Qualität der Ausgangsstoffe. Dazu gehört zwingend auch, dass die Identität der eingesetzten Ausgangsstoffe sichergestellt ist. Die analytische Prüfung von verwendungsfertigen, nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln erfolgt risikobasiert und ist nicht in jedem Fall zwingend notwendig.

Viele Betriebe, die über eine Herstellungsbewilligung verfügen, würden die notwendigen analytischen Arbeiten gerne an ein externes Labor vergeben (Gründe: Anschaffung und Unterhalt der analytischen Geräte sowie der Einkauf der notwendigen Reagenzien lohnt sich für eine kleine Anzahl an Prüfungen nicht). Eine Auslagerung von solchen Prüfungen ist nach den Regeln der GMP in kleinen Mengen möglich und gilt als „Herstellung“ im Lohnauftrag. Der gänzliche Verzicht auf analytische Prüfungen ist nur in sehr speziellen Fällen möglich. Dazu gehören Ausgangsstoffe, für deren Identität der Hersteller mit entsprechender Swissmedic-Bewilligung gebindeweise garantiert sowie Arzneimittel, für die nur Ausgangsstoffe mit garantierter Identität eingesetzt werden oder bei denen basierend auf einer Risikoabschätzung auf eine analytische (chemisch-physikalische, mikrobiologische) Endprüfung der verwendungsfertigen Darreichungsform verzichtet werden kann.

4 Abkürzungen, Definitionen

AM:	Arzneimittel
Betm:	Betäubungsmittel
GHP:	Gute Herstellungspraxis
GID:	Gebindeweise garantierte Identität
GMP in kleinen Mengen:	Regeln der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen
Ph. Helv.:	Pharmacopoea Helvetica (Schweizerische Pharmakopöe)

Erstellt:	Hans-Martin Grünig	Datum:	1. Okt. 2017
Geprüft:	Arbeitsgruppe KAV	Datum:	1. Okt. 2017
Genehmigt:	KAV Generalversammlung	Datum:	25. Okt. 2017

Analytik in einem zentralen Labor

5 Rahmenbedingungen

5.1 Prüfung im Lohnauftrag

Werden analytische Prüfungen im Lohnauftrag vergeben, sind sämtliche extern vergebenen Tätigkeiten grundsätzlich in einem schriftlichen Vertrag zu regeln. Alle relevanten Aspekte der Regeln der GMP in kleinen Mengen sind im Vertrag aufzuführen. Dazu gehören mindestens folgende Punkte:

- Logistik der Ausgangsstoffe *Kommentar: Damit soll auch die Möglichkeit der zentralen Beschaffung berücksichtigt werden. Probenahme entsprechend erst anschliessend.*
Vorgaben bezüglich Bezugsquellen, Warenfluss bis zum Abschluss des Auftrages, Verpackung und Kennzeichnung, mitzuliefernde Unterlagen, Transportmittel, Zeitrahmen, Transport- / Lagertemperatur und Temperaturüberwachung
- Probenahme Zuständigkeit für die Probenahme, Garantie eines repräsentativen Musters
- Spezifikationen und Prüfumfang Spezifikationen, die erfüllt sein müssen, zu überprüfende Parameter, sofern diese Punkte nicht bereits in einer behördlich anerkannten Stoffmonographie vorgegeben sind
- Analysenmethoden Hinweis, dass diese dem Arzneibuch zu entsprechen haben, sofern diese dort aufgeführt sind)
- Durchführung Zeitvorgaben für die Durchführung der Prüfungen und die Berichterstattung
- Protokollierung Nachvollziehbarkeit der Prüfungen muss möglich sein, Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung der Rohdaten ist zugewiesen
- Berichterstattung Form und Umfang der Berichterstattung, Gewährleistung der Datenintegrität, sofern diese auf elektronischem Wege erfolgt
- Rückstellmuster Ort und Zeitdauer der Aufbewahrung von Rückstellmustern
- Auditrecht Einräumen des Rechts, Prüfungen vor Ort begleiten und alle relevanten Schritte im Rahmen eines Audits überprüfen zu können
- Archivierung Typ, Ort und Zeitdauer der aufzubewahrenden Dokumente bzw. der zu speichernden Dateien

Die Vergabe von Einzelprüfungen (z.B. Infrarotspektroskopie, Dünnschichtchromatographie) an verschiedene Auftragnehmer ist möglich, wobei mit jedem Auftraggeber ein Vertrag abzuschliessen ist. Bei der Probenahme muss diese Aufteilung berücksichtigt werden.

Der Vertrag muss von der jeweils verantwortlichen Person am Auftrag gebenden Standort bzw. am die Prüfung ausführenden Standort unterschrieben sein.

Erstellt:	Hans-Martin Grünig	Datum:	1. Okt. 2017
Geprüft:	Arbeitsgruppe KAV	Datum:	1. Okt. 2017
Genehmigt:	KAV Generalversammlung	Datum:	25. Okt. 2017

Analytik in einem zentralen Labor

5.2 Auftraggeber

Der Auftraggeber muss über eine Herstellungsbewilligung verfügen. Der Auftraggeber ist verantwortlich für die Überprüfung, ob der Auftragnehmer eine behördliche Herstellungsbewilligung besitzt (Ph. Helv. 20.1.7.3) und für die auszuführenden Arbeiten qualifiziert ist. Der Auftraggeber legt die Spezifikationen für die durchzuführenden Prüfungen fest und stellt sicher, dass die Freigabe der analytischen Prüfberichte durch die verantwortliche Person des Auftragnehmers erfolgt bzw. erfolgt ist. Die Freigabe des Ausgangstoffes für die Herstellung des Arzneimittels bzw. die Freigabe des verwendungsfertigen Produktes für die Abgabe muss immer durch den Auftraggeber erfolgen, d. h. durch den abgebenden Betrieb. Der Auftraggeber stellt sicher, dass freigegebene Ware korrekt und vollständig gekennzeichnet und in geeigneter Weise als freigegeben deklariert ist. Er legt die Haltbarkeit des freigegebenen Gebindes fest.

5.3 Auftragnehmer

Der Auftragnehmer muss über eine Herstellungsbewilligung verfügen. Die übernommenen Tätigkeiten müssen gemäss den Regeln der GMP in kleinen Mengen ausgeführt werden (Ph. Helv. 20.1.7.4).

Für die Tätigkeiten im Rahmen der Lohnaufträge ist das Qualitätssicherungssystem entsprechend zu ergänzen. Dabei sind besonders folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Entgegennahme, Kennzeichnung und Umgang mit bzw. Aufbewahrung der externen Analysenmuster
- Formulierung des Prüfauftrages, Prüfung der Konformität mit Lohnherstellungsvertrag, Kompetenzen (Sachkenntnis, Ausrüstung, Verfahren)
- Dokumentation der Risikobeurteilung bei einer von der Pharmakopöe abweichenden Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen
- Dokumentation der Prüfung, Ablage und Aufbewahrungsdauer der Nachweisdokumente (z. B. Prüfprotokolle, Spektren, Reports)
- Dokumentation der verwendeten Referenzmuster, Referenzspektren etc.
- Freigabe und Übermittlung der Analysenresultate, Umgang mit OOS-Resultaten

5.4 Spezielles

Die Vergabe von Unteraufträgen ist nur mit dem Einverständnis des Auftraggebers möglich. Der Unterauftragnehmer muss grundsätzlich die gleichen Anforderungen erfüllen.

Werden Ausgangsstoffe in einem zentralen Labor aus einem grösseren Gebinde in kleinere Einheiten aufgeteilt und diese mit **gebündelweise garantierter Identität** ausgeliefert, ist in jedem Fall eine **Herstellungsbewilligung von Swissmedic** notwendig, die dieses Modul einschliesst.

Muster Lohnherstellungsvertrag: Vgl. Anhang

Erstellt:	Hans-Martin Grünig	Datum:	1. Okt. 2017
Geprüft:	Arbeitsgruppe KAV	Datum:	1. Okt. 2017
Genehmigt:	KAV Generalversammlung	Datum:	25. Okt. 2017

Öffentliche Apotheke / Drogerie Adresse PLZ Ort	Dokumentencode:
	Version:
	Gültig ab:
	Ersetzt Version:
	Seite 1 von 3

Prüfung im Lohnauftrag Vereinbarung

zwischen:

Auftraggeber: **Name Apotheke oder Drogerie 1, Adresse, PLZ, Ort**
(nachfolgend als "Auftraggeber" oder "AG" bezeichnet) und

Auftragnehmer: **Name Apotheke oder Drogerie 2, Adresse, PLZ, Ort**
(nachfolgend als "Auftragnehmer" oder "AN" bezeichnet)

1. Zweck

Dieser Vertrag regelt die minimalen GMP- und anderen qualitätsrelevanten Verpflichtungen und Verantwortlichkeiten zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer betreffend der Prüfung von Ausgangsstoffen, Zwischen- bzw. Fertigprodukten im Rahmen der Qualitätskontrolle, entsprechend den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen (Ph. Helv. 20.1). Er kann bei Bedarf erweitert werden.

2. **Produkt(e):** Vgl. Liste der Ausgangsstoffe im Anhang zu diesem Vertrag.

3. Verantwortlichkeiten

3.1. Allgemeines

- Auftraggeber und Auftragnehmer müssen sich vergewissern, dass sie über die erforderlichen behördlichen Bewilligungen verfügen, welche die vorgenommenen Tätigkeiten abdecken.
- Die Vertragspartner informieren sich gegenseitig unaufgefordert sofort über Änderungen im Bewilligungsstatus.
- Der Auftraggeber beauftragt den Auftragnehmer mit der Durchführung aller in der Spalte "Auftragnehmer" mit "X" gekennzeichneten, mit der Prüfung im Rahmen der Qualitätskontrolle stehenden Tätigkeiten in Bezug auf die bezeichneten Ausgangsstoffe, Zwischen- bzw. Fertigprodukte gemäss Anhang.

Hinweis: Pro Zeile muss entweder in der Spalte "Auftraggeber" oder in der Spalte "Auftragnehmer" jeweils ein Kreuz stehen. Pro Zeile darf nur ein Kreuz stehen.

- Der Auftragnehmer verpflichtet sich, die Ausgangsstoffe / Zwischen- oder Fertigprodukte gemäss den Vorgaben der entsprechenden Arzneibuchmonographie oder falls nicht zutreffend, gemäss den durch den Auftraggeber definierten Vorgaben zu prüfen. Dies unter Einhaltung der Vorgaben der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen Ph. Helv. 20.1 (aktuelle Version).
- Die Weiterdelegation / Unterbeauftragung von Tätigkeiten, die Gegenstand dieses Vertrags sind, setzt das schriftliche Einverständnis des Auftraggebers voraus.

Datum / Visum fvP Auftraggeber:	Datum / Visum fvP Auftragnehmer:

Anhang zum Positionspapier H 0009.2: Vorlage Vertrag Prüfung im Lohnauftrag

Öffentliche Apotheke / Drogerie Adresse PLZ Ort	Dokumentencode:
	Version:
	Gültig ab:
	Ersetzt Version:
	Seite 1 von 3

3.2. Verantwortlichkeiten für die einzelnen Tätigkeiten

Beschaffung der Ausgangsstoffe		Auftrag- geber	Auftrag- nehmer
1)	Spezifikation der Ausgangsstoffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2)	Einkauf der Ausgangsstoffe gemäss Spezifikation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3)	Probenahme inkl. Beschriftung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4)	Warenfluss zum AN (vom AG oder Lieferant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Analytische Prüfung der Ausgangsstoffe		Auftrag- geber	Auftrag- nehmer
4)	Definition des Prüfumfangs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5)	Spezifikationen bei Abweichung von der Pharmakopöe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6)	Zeitvorgaben für die Durchführung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7)	Zuweisung eindeutige Prüfnummer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dokumentation der analytischen Prüfungen		Auftrag- geber	Auftrag- nehmer
8)	Zeitvorgaben für die Berichterstattung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9)	Prüfdokumentation (Nachvollziehbarkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10)	Aufbewahrung der Rohdaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11)	Erstellung Prüfprotokoll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12)	Berichterstattung (Form, Umfang, Datenintegrität)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13)	Aufbewahrung sämtlicher Prüfunterlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kontrolle und Freigabe der Ausgangsstoffe		Auftrag- geber	Auftrag- nehmer
14)	Freigabe der analytischen Prüfberichte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15)	Transport vom AN zum AG (Spezifikationen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16)	Rückstellmuster (Ort und Zeitdauer der Aufbewahrung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17)	Kennzeichnung der Ausgangsstoffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18)	Endfreigabe der Ausgangsstoffe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Weitere Punkte

4.1. Material und Dokumente

4.1.1. Nach Beendigung dieser Vereinbarung, aus welchen Gründen auch immer, bleibt die gesamte Prüfdokumentation beim Auftragnehmer. Sie ist bis mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum der Ausgangsstoffe hinaus aufzubewahren und muss auf Verlangen dem Auftraggeber vollumfänglich zugänglich gemacht werden.

4.1.2. Als Dokumentation für die Endfreigabe der Ausgangsstoffe / Zwischen- oder Fertigprodukte erhält der Auftraggeber:

Kopie des durch die fvP des Auftragnehmers freigegebenen analytischen Prüfberichtes.

Datum / Visum fvP Auftraggeber:	Datum / Visum fvP Auftragnehmer:

Anhang zum Positionspapier H 0009.2: Vorlage Vertrag Prüfung im Lohnauftrag

Öffentliche Apotheke / Drogerie Adresse PLZ Ort	Dokumentencode:
	Version:
	Gültig ab:
	Ersetzt Version:
	Seite 1 von 3

4.2. Audits

Der Auftraggeber erhält das Recht den Auftragnehmer zu auditieren. Dieses Recht kann auch durch Dritte mit entsprechender Qualifikation ausgeübt werden, falls der Umfang des Audits sämtliche erforderlichen Bereiche abdeckt, und der Auftraggeber eine Bewertung des Berichtes vornimmt.

4.3. Offenlegung gegenüber den Behörden

Unterlagen, die Gegenstand dieses Vertrags sind, müssen den Behörden auf Verlangen offengelegt werden.

4.4. Beanstandungen eines Produktes und Rückruf

- Auftragnehmer und Auftraggeber informieren sich gegenseitig unverzüglich über alle Beanstandungen welche in Relation zu den Vorgaben dieses Vertrages stehen (Qualitätsbeanstandungen, interne Abweichungen zur Prüfvorschrift oder Beanstandungen anderer Kunden einer Analytik im Lohnvertrag).
- Der Auftragnehmer und der Auftraggeber untersuchen und dokumentieren sämtliche dieser Beanstandungen.

4.6. Änderungen zu diesem Vertrag

Bevor Änderungen (z.B. Änderungen von Spezifikationen, geänderte allgemeine Prüfanforderungen in Pharmakopöen etc.) bezüglich dieses Vertrages am Produkt vorgenommen werden dürfen, müssen Auftraggeber und Auftragnehmer sich gegenseitig informieren. Sämtliche Änderungen müssen schriftlich abgefasst werden.

4.7. Gültigkeit der Vereinbarung und Kündigung

Diese Vereinbarung ist bis zum Widerruf durch eine Vertragspartei gültig.

4.8. Gerichtsstand

Als Gerichtsstand wird der Sitz des Auftraggebers festgelegt.

Unterschriften Auftraggeber:

Fachtechnisch verantwortliche Person:
Datum: Unterschrift:

Unterschriften Auftragnehmer:

Fachtechnisch verantwortliche Person: Ort,
Ort, Datum: Unterschrift

Beglaubigung durch zeichnungsberechtigte
Person:
Ort, Datum: Unterschrift:

Fachtechnisch durch zeichnungsberechtigte
Person:
Ort, Datum: Unterschrift

Datum / Visum fvP Auftraggeber:	Datum / Visum fvP Auftragnehmer:

Anhang zum Positionspapier H 0009.2: Vorlage Vertrag Prüfung im Lohnauftrag

Öffentliche Apotheke / Drogerie Adresse PLZ Ort	Dokumentencode:
	Version:
	Gültig ab:
	Ersetzt Version:
	Seite 1 von 3

Anhang zum Vertrag Prüfung im Lohnauftrag

vom Datum zwischen Name Auftraggeber vertreten durch Name fvP und Name Auftragnehmer vertreten durch Name fvP:

Produktliste:

(Für jeden Ausgangsstoff der Liste ist anzugeben, ob sich die Prüfungen auf eine Produktmonografie der aktuellen Pharmakopöe beziehen oder falls abweichend sind die vereinbarten analytischen Prüfungen detailliert anzugeben.)

Produkt (Name, Bezeichnung)	Verweis auf Produktmonografie der Pharmakopöe	Durchzuführende analytische Prüfungen falls abweichend von der Pharmakopöe	Bemerkungen

Datum / Visum fvP Auftraggeber:	Datum / Visum fvP Auftragnehmer: