



Läkemedelsverkets föreskrifter om tillverkning av extemporeläkemedel

LVFS 2010:4

Utkom från trycket
den 17 februari 2010

beslutade den 9 februari 2010.

Läkemedelsverket meddelar¹ med stöd av 2 § 2 och 3 § 2 förordningen (1990:561) med vissa bemyndiganden för Läkemedelsverket att meddela föreskrifter, 11 § förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika samt 10 kap. 5 § läkemedelsförordningen (2006:272) följande föreskrifter om tillverkning av extemporeläkemedel.

Tillämpningsområde

1 § Dessa föreskrifter gäller tillverkning på apotek av läkemedel för ett visst tillfälle (extemporeläkemedel). Enligt 16 § läkemedelslagen (1992:859) och 4 § lagen 1992:860) om kontroll av narkotika får sådan tillverkning ske utan tillstånd.

Föreskrifterna gäller inte tillverkning av lagerberedningar, dvs. standardiserade läkemedel som inte är godkända för försäljning och som tillverkas på apotek. Av 16 § läkemedelslagen följer att sådan tillverkning kräver tillverkningstillstånd.

God tillverkningssed

2 § Apotek som tillverkar extemporeläkemedel ska se till att tillverkningen sker enligt *god tillverkningssed*.

Kvalitetssäkringssystem

3 § Apotek som tillverkar extemporeläkemedel ska ha ett *kvalitetssäkringssystem*, som omfattar hela tillverkningskedjan, för att garantera att läkemedlen är av den kvalitet som krävs för den avsedda användningen.

Kvalitetssäkringen ska innefatta ett aktivt deltagande av arbetsledning och personal. Den ska omfatta alla delar av tillverkningen, från bedömning av kompositionens sammansättning, kontroll av råvaror och förpackningsmaterial, lokaler, utrustning, tillverkningsmetod, dokumentation, märkning, kon-

¹ Anmälan har gjorts enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 98/34/EG av den 22 juni 1998 om ett informationsförfarande beträffande tekniska standarder och föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster (EGT L 204, 21.7.1998, s.37, Celex 31998L0034), ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 98/48/EG (EGT L 217, 5.8.1998, s.18, Celex 31998L0048).

troll, förvaring och distribution, fram till utlämnande av det färdiga läkemedlet.

Ett apotek ska som ett led i kvalitetssäkringen genomföra regelbundna *egeninspektioner* i syfte att kontrollera att god tillverkningssed iakttas. Protokoll över genomförda egeninspektioner och vidtagna rättelser ska föras och arkiveras.

4 § Kvalitetssäkringssystemet ska även omfatta en organisationsplan samt system för hantering av reklamationer, avvikande händelser och indragningar.

Personal och organisation

Allmänna krav och GMP-ansvarig

5 § Apoteket ska ha tillräckligt med kompetent personal med lämplig utbildning för att kunna upprätthålla den farmaceutiska kvalitetssäkringen vid tillverkningen av extemporeläkemedel.

Tillverkningen av extemporeläkemedel ska ske under ansvar av en farmaceut med tillräckliga kunskaper i galenisk farmaci.

En GMP-ansvarig person ska ansvara för att tillverkningen sker enligt god tillverkningssed och andra gällande regler, liksom att den sker i lämpliga lokaler och med lämplig utrustning. GMP-ansvariga ska vara apotekare eller receptarie med tillräcklig utbildning i läkemedelstillverkning.

6 § Åligganden för personal i arbetsledande ställning samt för GMP- och kontrollansvariga ska klargöras i befattningsbeskrivningar. Den nu nämnda personalen ska ges sådana befogenheter att de kan fullgöra sina åtaganden på ett korrekt sätt.

Utbildning

7 § Personalen ska genomgå introduktionsutbildning och regelbunden vidareutbildning som innefattar kvalitetssäkring och god tillverkningsed i teori och praktisk tillämpning.

Utbildningen ska dokumenteras och utvärderas.

Hygien

8 § Hygienkrav som är anpassade till verksamheten ska iakttas.

Det ska finnas skriftliga hygieninstruktioner.

Lokaler och utrustning

Allmänna krav

9 § Lokaler och utrustning ska vara belägna, utformade, konstruerade, anpassade och underhållna på ett sätt som lämpar sig för den avsedda tillverkningen.

Lokalerna ska vara tillräckligt upplysta och ventilerade. Luftens renhetsgrad och omsättning ska vara anpassad till tillverkningens art och omfattning. Underhåll och kontroll ska ske regelbundet och dokumenteras.

10 § Planering, utformning och användning av lokaler och utrustning ska syfta till att minska riskerna för fel samt medge effektiv rengöring och underhåll för att undvika kontamination, korskontamination och i övrigt varje ogynnsam inverkan på produktkvaliteten.

Bruksanvisningar för utrustningen ska finnas tillgängliga.

Kvalificering och annan kontroll

11 § Innan utrustning tas i bruk ska det ske en kvalificering, dvs. en dokumenterad kontroll av att utrustningen fungerar som den ska och levererar förväntade resultat. Utrustningen ska kvalificeras också efter reparationer och andra åtgärder som kan påverka dess funktion.

Utrustning i drift ska regelbundet kalibreras och kontrolleras. Åtgärderna ska dokumenteras.

Tillverkningslokaler ska kvalificeras innan de tas i drift efter ny- eller ombyggnad.

Sterila läkemedel

12 § Sterila läkemedel ska framställas under förhållanden som ger nödvändig säkerhet för att sterilitet uppnås i den färdiga produkten.

Utrustning som kommer i direktkontakt med läkemedlet ska vara steriliserad.

Rum för cytostatika

13 § Tillverkning av cytostatika ska ske i ett separat rum, endast avsett för detta ändamål. Förhållandena i cytostatikarummet ska vara sådana att tillräckligt produkt- och personskydd uppnås.

Dokumentation

14 § Ett apotek som tillverkar extemporeläkemedel ska säkerställa att nödvändig dokumentation finns tillgänglig. Dokumentationen ska bestå av styrande dokument (som t.ex. instruktioner och metodbeskrivningar) och redovisande dokument (som t.ex. satsprotokoll och loggböcker).

Dokumentationen ska göra det möjligt att följa varje steg i tillverkningen, från råvaror och förpackning till den färdiga produkten. Handlingarna ska vara tydliga, fria från felaktigheter och hållas aktuella. De ska innehålla uppgifter om version och vara fastställda (dvs. signerade och daterade).

För varje styrande dokument ska det finnas en förteckning över antalet kopior och till vilka dessa kopior distribuerats.

15 § Dokumentationen för tillverkning av extemporeläkemedel ska bevaras i minst ett år efter utgångsdatum för den tillverkningssats som den avser.

Dokumentationen för läkemedel som ingår i kliniska prövningar och för narkotika regleras i särskild ordning.

16 § När elektroniska, fotografiska eller andra databehandlingssystem används ska apoteket visa att uppgifterna kommer att bevaras på ett tillfredsställande sätt under den förutsedda lagringstiden. Uppgifterna ska enkelt kunna göras tillgängliga i läsbar form och kunna tillhandahållas Läkemedelsverket på begäran.

Elektroniskt lagrade uppgifter ska skyddas mot förluster eller skador genom lämplig metod såsom säkerhetskopiering eller överföring till annat lagringssystem. Verifieringskedjor ska upprätthållas.

Tillverkning

Allmänna krav

17 § De olika tillverkningsprocesserna ska utföras enligt i förväg fastställda instruktioner och metoder samt enligt god tillverkningssed. Alla processavvikelser och produktfel ska dokumenteras och undersökas grundligt.

18 § Apoteket ska vidta lämpliga åtgärder för att undvika kontamination och sammanblandning.

19 § För varje ny tillverkningsprocess eller betydande ändring av processen ska det ske en validering, dvs. en dokumentation av att processen konsekvent ger avsedda resultat. Kritiska moment i tillverkningsprocesserna ska regelbundet revalideras.

20 § Ansvarsfördelningen vid tillverkning ska vara skriftligt dokumenterad.

Utförda tillverknings- och kontrollsteg ska verifieras med datum och signatur.

Alla invägningar ska dubbelkontrolleras.

Förkontroll av komposition och beställning

21 § En beställning av extemporeläkemedel ska bedömas av en farmaceut ur farmaceutisk synpunkt. Bedömningen ska avse farmaceutisk ändamålsenlighet, inkompatibilitet och hållbarhet.

I 4 § läkemedelslagen (1992:859) finns krav på att läkemedel ska vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett icke ändamålsenligt läkemedel ska således inte tillverkas.

Råvaror

22 § Råvaror (inklusive vatten) ska vara av tillfredsställande kvalitet och kontrollerade enligt gällande farmakopékrav.

Vid anskaffning av råvaror som är analyserade av leverantören eller för vilka leverantören har utfärdat en identitetsgaranti ska apoteket kontrollera att leverantören har nödvändiga tillstånd för sådan tillverkning. Ifall leverantören saknar tillverkningstillstånd ska apoteket på annat sätt förvissa sig om att råvaran är av tillfredsställande kvalitet.

Vid aseptisk tillverkning ska råvarorna om möjligt vara steriliserade.

23 § Sterila läkemedel ska tillverkas så att högsta möjliga säkerhet beträffande sterilitet uppnås. Om läkemedlet inte kan slutsteriliseras och därför måste tillverkas aseptiskt ska tillverkningen om möjligt avslutas med filtrering genom ett sterilt membranfilter med porstorlek $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

Förpackningsmaterial

24 § Produktberörande förpackningsmaterial likställs med råvaror och ska hanteras och kontrolleras på samma sätt som råvaror.

Om förtryckt förpackningsmaterial används ska förväxlingsrisken elimineras.

Märkning

25 § Förpackningarna ska vara märkta så att läkemedlen kan identifieras och användas korrekt. Av märkningen ska framgå läkemedlets

- a) namn,
- b) läkemedelsform,
- c) aktiva substanser med angivande av mängd,
- d) förpackningsstorlek,
- e) satsnummer eller annat som möjliggör spårbarhet,
- f) utgångsdatum och, om nödvändigt, även tillverkningsdatum,
- g) vid behov, förvarings- och bruksanvisningar samt
- h) tillverkande farmaceut och apotek.

Regler om märkning vid utlämnande från öppenvårdsapotek finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:13) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. Även märkningen av läkemedel som ingår i kliniska läkemedelsprövningar regleras i särskild ordning.

Kvalitetskontroll

Slutkontroll

26 § Efter avslutad tillverkning ska en farmaceut utföra en samlad bedömning av alla tillverkningsstegen inklusive en genomgång av samtliga dokument samt en visuell kontroll av slutprodukten. Slutkontrollen ska utföras av annan farmaceut än den som har tillverkat läkemedlet.

Laborativ kontroll

27 § En laborativ kontroll ska utföras om det finns särskild anledning till det, såsom exempelvis vid tillverkning av avdelade doser med kraftigt verkande ämnen eller vid komplicerade tillverkningsprocesser.

28 § Ett program för stickprovskontroll av kemisk-fysikaliska och mikrobiologiska parametrar ska finnas vid apotek med omfattande tillverkning av extemporeläkemedel.

29 § Aseptisk arbetsteknik ska regelbundet kontrolleras i sin helhet genom simulering av aseptisk tillverkning. Vid kontrollen ska fyllning ske med sterilt odlingsmedium som efter inkubation undersöks beträffande mikrobiell kontamination.

Produktionsmiljön för sterila läkemedel ska kontrolleras regelbundet enligt ett på förhand fastställt program.

Det ska finnas ett fastställt kontrollprogram för vattenanläggningar och övrig specifik utrustning som används vid tillverkning av sterila läkemedel.

Förvaring och distribution

30 § Förvaring och distribution av extemporeläkemedel ska uppfylla kraven på god tillverknings- och god distributionssed.

31 § Lokaler och utrustning för förvaring av extemporeläkemedel ska vara inrättade så att de är lämpliga för sitt ändamål.

Lokalerna ska vara tillräckligt stora för att läkemedlen ska kunna förvaras under god ordning med särskilt utrymme för förvaring av läkemedel som ska karantänhållas, returneras eller destrueras.

32 § Utrymmen som används för förvaring av läkemedel ska vara temperaturlagda och utrustade med temperaturgivare som indikerar vad temperaturen varit.

Kontrollutrustningen ska kalibreras regelbundet.

33 § Odenatuerad teknisk sprit, narkotika och de särskilda läkemedel som anges i bilaga 8 till Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:13) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit ska hanteras så att risken för olovlig befattning med varorna undanröjs.

34 § Läkemedel ska normalt transporteras i samma temperatur som gäller för förvaring av läkemedlet.

Reklamationer, avvikande händelser och indragningar

Reklamationer och felexpeditioner

35 § Det ska finnas en skriftlig instruktion för hanteringen av reklamationer och felexpeditioner.

Alla reklamationer och felexpeditioner ska undersökas så snart som möjligt. Handläggningen ska dokumenteras.

Avvikande händelser (incidenter)

36 § Det ska finnas rutiner för att undersöka, rapportera samt bedöma interna rapporter rörande avvikande händelser (incidenter).

Incidenter ska sammanställas och analyseras. Resultaten ska återföras till personalen och leda till att rutiner omprövas och att nödvändiga korrigeringar genomförs.

37 § Apoteket ska ha ett effektivt system för indragningar. En indragning ska kunna ske skyndsamt.

Ett beslut om indragning ska omfatta alla produkter som misstänks vara felaktiga. De indragna läkemedlen ska förvaras åtskilda från andra produkter.

Skälen för indragningen, på vilket sätt den genomfördes samt resultaten av indragningen ska dokumenteras i en särskild rapport.

Dispens

38 § Läkemedelsverket kan meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

Dessa föreskrifter träder i kraft den 1 mars 2010.

Läkemedelsverket

MATS LARSON

Joakim Brandberg

