

MÄÄRÄYS 4/2006

15.12.2006

APTEEKKIEN LÄÄKEVALMISTUS

Valtuutussäädökset

Läkelaki 12 § 2 mom., 16 §, 60 § 2 mom. ja 61 § 6 mom.

Kohderyhmät

Apteekit
Lääkekeskukset
Sairaala-apteekit
Sotilasapteekki

Voimassaoloaika

1.1.2007 - 31.12.2011

Kumottavat normit

Määräys 5/2001; 14.11.2001
Määräys 4/2002; 8.11.2002

SISÄLLYSLUETTELO

A YLEISTÄ.....	5
B MÄÄRITELMIÄ	5
1 LAADUNVARMISTUS	7
1.1 Henkilökunta.....	7
1.2 Tilat	7
1.2.1 Valmistus- ja varastointitilat.....	7
1.2.2 Muut tilat.....	8
1.3 Laitteet ja välineet.....	8
1.4 Dokumentaatio	9
1.4.1 Toimintaohjeet	9
1.4.2 Valmistusohjeet	9
1.4.3 Erädokumentaatio	10
1.4.4 Pakkausdokumentaatio	10
1.4.5 Laadunvalvontadokumentaatio.....	11
2 LÄÄKEVALMISTUS.....	11
2.1 Raaka-aineet ja pakkausmateriaali.....	11
2.2 Valmistuksenaikaiset toimet	12
2.3 Lääkevalmisteen pakkaaminen	12
2.4 Lääkevalmisteen merkitseminen.....	12
2.5 Steriilit lääkevalmisteet.....	13
2.6 Sopimusvalmistus	14
2.6.1 Laatusopimus	14
2.6.2 Valmistuttajan vastuu	15
2.6.3 Valmistajan vastuu.....	15
2.7 Veden valmistus ja säilytys.....	15
3 LAADUNVALVONTA	16
3.1 Reagenssit	16
3.2 Raaka-aineet.....	16
3.3 Nimiliput ja painetut myyntipäällysmarkinnat	16
3.4 Lääkevalmisteet	16
4 TUOTEVIRHEET	17
5 LÄÄKELAITOKSELLE TEHTÄVÄT ILMOITUKSET	17

5.1 Omat lääkevalmisteet	17
5.2 Ex tempore -valmisteet	18
5.3 Sopimusvalmisteet	18
6 OHJAUS JA NEUVONTA	18
7 VOIMAANTULO	19
JAKELU	20
TIEDOKSI.....	20

A YLEISTÄ

Apteekkien lääkevalmistus poikkeaa monessa suhteessa lääkkeiden teollisesta valmistuksesta ja lääketeollisuudessa noudatettavista menettelytavoista. Apteekkien omat lääkevalmisteet eivät kuulu maassamme samanlaisen ennakkovalvonnan piiriin kuin teollisesti valmistetut lääkevalmisteet, mutta niiden on oltava turvallisia ja laatuvaatimukset täyttyviä. Tämä asettaa apteekin omien lääkevalmisteiden suunnittelulle ja niiden valmistukselle erityisiä vaatimuksia.

Lääkkeitä valmistettaessa on noudatettava niiden laadun varmistamiseksi valmistuspaikasta riippumatta lääkkeiden hyviä tuotantotapoja. Tässä normissa annetaan määräyksiä apteekkien, sairaala-apteekkien, lääkekeskusten ja Sotilasapteekin hyvien tuotantotapojen mukaisesta lääkevalmistuksesta. Tämän määräyksen lisäksi Euroopan unionin GMP –ohjeistoa (Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products) noudatetaan laajamittaisessa lääkevalmistuksessa ja sen periaatteita sovelletaan kaikkeen lääkevalmistukseen edellä mainituissa yksiköissä.

B MÄÄRITELMIÄ

A-luokan tila

A-luokan tilalla tarkoitetaan laminaari-ilmavirtaustilaa, jonka tulee täyttää seuraavassa taulukossa esitetyt puhtausvaatimukset partikkeleiden ja mikrobien osalta.

	Partikkelit / m ³ ≥ 0,5 µm	Partikkelit / m ³ ≥ 5 µm	Mikrobit ^(b)
Ei valmistusta, laminaari-ilmavirtaus päällä	3500	1 ^(a)	-
Valmistuksen aikana	3500	1 ^(a)	< 1 ^(c)

(a) A-luokan tilassa ei tule olla ≥ 5 µm kokoisia partikkeleita. Rajaksi on annettu 1 partikkeli/m³, koska partikkelien puuttuessa tilastollista merkitsevyyttä on mahdotonta osoittaa.

(b) Näytteenottomenetelmät:

- Ilmankeräys (pesäke / m³)
- Laskeumamalja Ø 90 mm (pesäke / 4 h)^(d)
- Kontaktimalja Ø 55 mm (pesäke / malja)
- Sorminäyte, 5 sormeaa (pesäke / käsine)

(c) Tulos on useamman mittauksen keskiarvo.

(d) Yksittäistä laskeumamaljaa voidaan pitää auki alle neljä tuntia. Aika tulee dokumentoida.

Aseptinen lääkevalmistus

Toimenpiteet, joilla mahdollisimman tehokkaasti estetään lääkevalmisteen kontaminoituminen kaikkien valmistusvaiheiden aikana ja joiden avulla tavoitellaan steriiliä lopputuotetta.

Erä

Tietty määrä samanaikaisesti, samoista lähtöaineista ja samassa valmistusprosessissa valmistettua raaka-ainetta tai valmistetta, jonka voidaan näin ollen edellyttää olevan tasalaatuista.

Eränumero

Numero-, kirjain- tai näiden yhdistelmäkoodi, joka yksilöi erän.

Ex tempore -lääkevalmiste

Tilauksesta valmistettava itsehoito- tai reseptilääkevalmiste, joka toimitetaan välittömästi asiakkaalle.

Itsehoitolääkevalmiste

Lääke, joka voidaan toimittaa apteekista ilman lääkemääräystä.

Karanteeni

Käyttöön hyväksymättömien raaka-aineiden, puolivalmisteiden ja lääkevalmisteiden sekä pakkausmateriaalien ja nimilippujen, käyttökielto ja pitäminen erillään hyväksytyistä aineista ja materiaaleista.

Liikenteessä haitallinen lääke

Lääke, joka voi heikentää lääkkeen käyttäjän suorituskykyä liikenteessä tai tarkkuutta vaativissa työtehtävissä.

Omat lääkevalmisteet

Kyseisessä apteekissa tai siihen kuuluvassa sivuapteekissa varastoon valmistettava itsehoitolääkevalmiste.

Sairaala-apteekissa, lääkekeskuksessa tai Sotilasapteekissa varastoon valmistettava lääkevalmiste.

Edellä mainittuina omina lääkevalmisteina ei pidetä vahvistetuissa farmakopeoissa tai yleisissä ohjekirjoissa esiintyviä lääkevalmisteita.

Sopimusvalmistus

Valmistuttajan ja valmistajan väliseen sopimukseen perustuva lääkevalmisteiden valmistuttaminen osittain tai kokonaan toisessa apteekissa. Valmistuttajalla tarkoitetaan lääkevalmisteen teettävää apteekkaria. Valmistajalla tarkoitetaan lääkevalmisteen tekevää apteekkaria.

Steriilit lääkevalmisteet

Steriili lääkevalmiste ei saa sisältää eläviä organismeja. Steriilit lääkevalmisteet jaetaan kahteen ryhmään:

- Valmisteet, jotka steriloidaan valmistuksen jälkeen suljetussa lopullisessa pakkauksessa.
- Valmisteet, joita ei voida steriloida lopullisessa pakkauksessaan ja jotka tulee valmistaa aseptisesti.

Tuotevirhe

Käyttöön hyväksytyssä ja kulutukseen luovutetussa lääkevalmiste-erässä tai sen osassa esiintyvä laatu poikkeama tai virhe.

Vastanäyte

Sopimusvalmiste-erästä otettava näyte.

1 LAADUNVARMISTUS

1.1 Henkilökunta

Lääkkeiden valmistukseen osallistuva henkilökunta tulee perehdyttää tehtäviinsä, lääkevalmistuksessa noudatettaviin menettelytapoihin ja toimintaohjeisiin. Lääkevalmistukseen osallistuvien säännöllisestä ammattitaitoa ylläpitävästä täydennys- ja GMP-koulutuksesta tulee huolehtia. Koulutus tulee dokumentoida.

Lääkkeitä saa itsenäisesti valmistaa vain laillistettu farmaseutti tai proviisori. Muu henkilökunta voi osallistua avustaviin tehtäviin lääkkeiden valmistuksessa lääkevalmistuksesta vastuussa olevan henkilön (apteekkarin, vastaavan proviisorin tai farmaseutin) antamalla kirjallisella luvalla saatuaan sitä ennen toiminnan edellyttämän asianmukaisen koulutuksen ja perehdytyksen. Muu henkilökunta voi osallistua lääkevalmistuksen avustaviin tehtäviin vain farmaseuttisen henkilökunnan ohjauksessa ja valvonnassa.

1.2 Tilat

1.2.1 Valmistus- ja varastointitilat

Apteekin valmistus- ja varastointitilojen on oltava tarkoituksenmukaiset ottaen huomioon käytettävien raaka-aineiden, pakkausmateriaalien, puolivalmisteiden ja lääkevalmisteiden erilaiset säilytysolosuhteet. Säilytysolosuhteiden seuranta tulee suorittaa toimintaohjeiden mukaan ja olosuhdeseurannasta tulee pitää kirjaa. Poikkeamien vaatimat toimenpiteet tulee dokumentoida ja niiden merkitys lääkkeiden laatuun tulee arvioida.

Lääkkeet valmistetaan erillisissä, tätä tarkoitusta varten varatuissa ja käyttötarkoitukseensa soveltuvissa tiloissa. Tilat on suunniteltava ja rakennettava siten, ettei toimipaikan muu toiminta vaaranna lääkevalmistusta ja ettei lääkkeiden valmistuksesta aiheudu haittaa muulle toiminnalle. Lääkkeiden valmistukseen käytettävien raaka-aineiden, pakkausmateriaalien, puolivalmisteiden ja lääkevalmisteiden varastointiin käytettävien tilojen tulee olla sellaiset, että ne

mahdollistavat varaston kierron. Tilojen on oltava rakenteiltaan ja pintamateriaaleiltaan sellaiset, että ne on helppo puhdistaa.

Steriilit lääkevalmisteet tulee valmistaa A-luokan tilassa tai laminaari-ilmavirtauskaapissa, joka on sijoitettu tätä tarkoitusta varten varattuun erilliseen huonetilaan.

Ristikontaminaation estämiseksi pölyävät työvaiheet tulee mahdollisuuksien mukaan erottaa muusta lääkevalmistuksesta ja huolehtia asianmukaisesta pölynpoistosta.

Lääkkeiden valmistustilojen puhtaanapito ja olosuhdeseuranta tulee suorittaa toimintaohjeiden mukaan ja olosuhdeseurannasta tulee pitää kirjaa. Tilojen mikrobiologista puhtaustasoa on valvottava säännöllisesti ja riittävän usein asianmukaisen mikrobiologisen laatutason varmistamiseksi.

1.2.2 Muut tilat

Mikrobilääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseksi on varattava erillinen työpiste ristikontaminaation estämiseksi.

Tavaran vastaanottoa ja tarkastusta varten on oltava tarkoitukseen varattu tila.

Palaville nesteille, hapoille, myrkyille ja huumausaineille on oltava erilliset asianmukaiset tilat.

Lääkejätteitä varten on varattava asianmukainen tila.

Siivousvälineiden säilyttämistä varten tulee olla erillinen tila.

1.3 Laitteet ja välineet

Lääkkeen valmistajalla on oltava lääkkeiden valmistusta ja laadunvalvontaa varten asianmukaiset laitteet ja välineet.

Yksittäisen laitteen soveltuvuus ja toimivuus on varmistettava ennen sen käyttöönottoa. Laitteita käytettäessä, puhdistettaessa, huollettaessa ja kalibroitaessa tulee noudattaa hyväksytyjä toimintaohjeita. Tehdyt huolto-, kalibrointi- ja seurantatoimenpiteet tulee dokumentoida. Tehtävään nimetyn vastuuhenkilön tulee kirjallisesti hyväksyä ulkopuolisten toimijoiden tekemät testaus-, huolto- ja korjaustoimenpiteet.

Autoklaavin, kuumailmakaapin, laminaari-ilmavirtauskaapin sekä muiden lääkkeiden laatuun ja lääketurvallisuuteen vaikuttavien laitteiden toimivuus tulee tarkastaa säännöllisesti, kuitenkin vähintään 12 kuukauden välein. Mikäli tällainen laite havaitaan epätydyttävästi toimivaksi, sitä ei tule käyttää ennen kuin vaatimuksista poikkeamisen syy on selvitetty ja uusintatarkastus on suoritettu hyväksyttävien lopputuloksin.

Vialliseksi havaittua tai sellaiseksi epäiltyä laitetta tai välinettä ei saa käyttää lääkkeiden valmistuksessa tai laadunvalvonnassa ja se tulee merkitä selkeästi vialliseksi.

1.4 Dokumentaatio

Dokumentaatiolla tarkoitetaan kaikkia toiminnan ohjaamiseksi, halutun laatutason säilyttämiseksi ja lääkkeiden laadun varmistamiseksi laadittuja ohjeistoja, toimintaohjeita ja luetteloita sekä suoritettujen toimenpiteiden vakuudeksi tehtyjä asiakirjoja ja näihin tehtyjä kirjauksia. Dokumentaation tarkoituksena on estää pelkkään suulliseen tiedonkulkuun liittyvää erehtymisen riskiä sekä osoittaa, että suoritettut toimenpiteet on tehty hyväksytyjen menettelytapojen mukaisesti.

Dokumentaatio on suunniteltava siten, että sen avulla voidaan vaivattomasti jäljittää kaikki lääkevalmistuksessa käytetyt raaka-aineet, materiaalit, valmistukseen liittyvät tapahtumat, niiden ajankohdat, tutkimukset ja valmistuksessa mukana olleet henkilöt.

Lääkkeen valmistukseen liittyvä dokumentaatio tulee säilyttää vuosi lääkevalmisteen vanhenemispäivämäärästä lukien, kuitenkin vähintään viisi vuotta.

1.4.1 Toimintaohjeet

Lääkevalmistukseen ja lääkevalmisteiden laatuun välittömästi tai välillisesti liittyvät toimet ja tehtävät, jotka laadun varmistamiseksi tulee aina suorittaa samalla tavalla, on kuvattava kirjallisissa toimintaohjeissa. Toimintaohjeet hyväksyy apteekkari tai hänen valtuuttamansa henkilö. Sairaala-apteekissa ja lääkekeskuksessa toimintaohjeet hyväksyy toimipaikasta vastaava proviisori tai farmaseutti.

Henkilökunta on koulutettava työskentelemään toimintaohjeiden mukaisesti. Mahdolliset poikkeamat toimintaohjeiden mukaisista menettelytavoista tulee kirjata lääkevalmisteen erädokumentaatioon ja poikkeamien merkitys valmisteen laadulle tulee arvioida ennen valmistuserän käyttöön tai myyntiin hyväksymistä.

1.4.2 Valmistusohjeet

Varastoon tehtävä lääkevalmiste on valmistettava voimassa olevan valmistusohjeen mukaisesti. Valmistusohjeet hyväksyy apteekkari tai hänen valtuuttamansa henkilö. Sairaala-apteekissa ja lääkekeskuksessa valmistusohjeet hyväksyy toimipaikasta vastaava proviisori tai farmaseutti.

Valmistusohjeesta on kunkin lääkevalmisteen osalta ilmentävä vähintään seuraavat tiedot:

- valmisteen nimi
- lääkemuoto ja vahvuus
- eräkoko
- valmistuserään tarvittavat raaka-aineet, niiden määrät ja laatu
- kuvaus pakkausmateriaalista
- kuvaus valmisteen merkitsemisestä (nimilipusta)
- yksityiskohtainen valmistusohje
- ohje myyntipakkauksiin jakamisesta
- valmiin tuotteen laatuvaatimukset
- laadunvalvontaohjeet
- kesto aika määritellyissä säilytysolosuhteissa
- ohjeen laatija ja hyväksyjä
- ohjeen voimaantulopäivämäärä

Tarvittaessa myös ex tempore -lääkevalmisteesta laaditaan soveltuvin osin edellä mainitut tiedot sisältävä valmistusohje.

1.4.3 Erädokumentaatio

Jokaisesta varastoon valmistettavasta lääkevalmiste-erästä tulee laatia erädokumentaatio, josta tulee ilmetä vähintään seuraavat tiedot:

- valmisteen nimi
- lääkekuoto * ja vahvuus
- eränumero *
- käytetyt raaka-aineet, niiden määrät ja eränumerot *
- lääkevalmistuksessa käytettyjen steriloitujen raaka-aineiden ja välineiden steriloitueränumero*
- valmistuksen ajankohta *, valmistuksen aloitus- ja lopetuspäivä
- kriittiset valmistusvaiheet valmistajan kuittausmerkintöineen
- mahdolliset prosessikontrollin tulokset
- valmistunut määrä (saanto) *
- laadunvalvontatulokset
- laadunvalvontadokumentaation numero
- merkintä valmisteen hyväksymisestä pakattavaksi
- hyväksymispäivämäärä ja valmistuserän myyntiin hyväksyneen nimikirjoitus *

Tämän lisäksi jokaisesta ex tempore -lääkevalmisteesta tulee laatia erädokumentaatio, joka sisältää vähintään edellä mainitut tähdellä (*) merkityt tiedot.

Erädokumentaatioon tehtävät merkinnät kirjataan samanaikaisesti valmistustoimenpiteiden kanssa, mikäli valmistusolosuhteet sen sallivat.

Erän hyväksyy pakattavaksi proviisori tai farmaseutti erädokumentaation ja laadunvalvontatulosten perusteella.

1.4.4 Pakkausdokumentaatio

Varastoon pakatuista lääkkeistä on pidettävä kirjaa. Kirjanpidosta tulee ilmetä:

- pakkauserän juokseva numero
- pakkaamispäivämäärä
- pakatun lääkevalmisteen, lääkeaineen tai rohdoksen nimi, eränumero ja määrä
- pakkaaja(t)
- pakkauserän myyntiin hyväksyneen proviisorin tai farmaseutin nimikirjoitus

Pakattujen lääkevalmisteiden, lääkeaineiden ja rohdosten pakkaustoimien jäljittämiseksi nimilippuun tulee merkitä eränumeron sijasta pakkauseränumero.

Pakkausdokumentaatio on osa erän valmistusdokumentaatiota. Hyväksyttäessä valmistettu erä myyntiin pakkausdokumentaatio ja pakkaamisen aikana mahdollisesti esiintyneet poikkeamat arvioidaan osana valmistusdokumentaatiota. Pakkausdokumentaatiota tulee säilyttää lääkevalmisteiden, lääkeaineiden ja rohdosten osalta viisi vuotta pakkauspäivämäärästä lukien.

1.4.5 Laadunvalvontadokumentaatio

Puolivalmisteiden, lääkevalmisteiden, raaka-aineiden sekä rohdosten tutkimisesta, ja käyttöön tai myyntiin hyväksymisestä tai hylkäämisestä on pidettävä kirjaa.

Tutkitun materiaalin osalta tulee ilmetä:

- tutkimuksen juokseva numero kyseisenä vuonna
- tutkitun materiaalin nimi ja laatu
- tutkimuspäivä
- tehdyt tutkimukset ja niiden tulokset tai viittaus oman valmisteen erädokumentaatioon
- viite tutkimusmenetelmästä
- myyjän nimi
- vastaanotettu määrä
- saapumispäivä
- toimittajan tai valmistajan eränumero
- farmakopea tai ohjekirja, jonka mukaan valmistaja tai myyjä on tutkinut materiaalin
- tutkimuksen tekijän nimikirjoitus
- merkintä materiaalin hyväksymisestä tai hylkäämisestä sekä päätöksen tehneen proviisorin tai farmaseutin nimikirjoitus

Mikäli hankitun materiaalin mukana on seurannut valmistajan tai myyjän laadunvalvontatodistus, ja tehtävä laadunvalvontatutkimus perustuu joiltakin osin tähän todistukseen, todistus tulee säilyttää ja merkitä siihen vastaava tutkimusnumero.

Edellä mainittuun dokumentaatioon tulee kirjata myös muut suoritettavat lääkevalmisteiden laatuun välittömästi tai välillisesti liittyvät laadunvalvontatutkimukset. Toimipaikan ulkopuolella teetettyjä laadunvalvontatutkimuksia ei tarvitse kirjata erikseen, mutta näitä koskevat lausunnot tulee säilyttää ja niiden tulee olla apteekkarin tai tehtävään kirjallisesti valtuutetun henkilön hyväksymät.

2 LÄÄKEVALMISTUS

2.1 Raaka-aineet ja pakkausmateriaali

Vastaanotetun materiaalin kunto ja raaka-ainepakkausten eheys on tarkastettava vastaanoton yhteydessä. Välittömästi vastaanoton jälkeen erä on asetettava karanteeniin. Karanteeniin ja materiaalin hyväksymiseen tai hylkäämiseen liittyvät menettelytavat on määriteltävä toimintaohjeella.

Karanteenissa olevien materiaalien käyttöön tai myyntiin joutuminen on estettävä pitämällä materiaali erillään tai merkitsemällä se selkeästi käyttö- tai myyntikiellossa olevaksi.

On varmistettava, että kaikki lääkevalmistuksessa käytettävät raaka-aineet, pakkausmateriaalit, nimiliput ja painetut myyntipäällyksmerkinnät täyttävät asianmukaiset laatuvaatimukset ennen niiden käyttöön hyväksymistä. Tämä koskee myös sellaisenaan yleisölle myytäviä lääkeaineita ja rohdoksia.

2.2 Valmistuksenaikaiset toimet

Varastoon valmistettavan lääkevalmiste-erän valmistuksen ja pakkaamisen aikana astioihin, laitteisiin tai näiden välittömään läheisyyteen tulee merkitä valmistuksessa tai pakattavana olevan lääkevalmisteen nimi ja erännumero.

Sekaantumisriskien välttämiseksi samassa tilassa ei tule valmistaa samanaikaisesti eri lääkevalmiste-eriä.

Valmistetut ja tutkimattomat puolivalmisteet ja lääkevalmisteet on pidettävä karanteenissa laadunvalvontatutkimusten ajan.

Lääkevalmiste tulee pakata mahdollisimman pian valmistuksen jälkeen.

2.3 Lääkevalmisteen pakkaaminen

Eri lääkevalmisteita tai saman lääkevalmisteen eri eriä ei tule pakata samanaikaisesti toistensa läheisyydessä.

Nimiliput tulee sekaantumisen estämiseksi säilyttää nimilippulajeittain erillään. Nimilippuja annetaan käyttöön pakattavaa erää vastaava määrä.

Nimilippuihin tehtävät merkinnät, kuten erännumero ja vanhenemisajankohta, on tehtävä leimaamalla tai muulla vastaavalla tavalla, joka estää nimilippukohtaiset kirjoitusvirheet.

Ennen pakkaamisen aloittamista pakkaamisen valvojan tulee tarkistaa, että pakkaamispaikka on puhdas, ja että paikalla ovat vain oikea pakattavaksi tarkoitettu valmiste, oikeat pakkausmateriaalit ja oikein merkityt nimiliput. Tämä tarkistaminen tulee kirjata.

Pakkaamisen päätyttyä valmiita lääkepakkauksia, mahdollisesti jäljelle jäänyttä pakkaamatonta lääkevalmistetta ja pakkausmateriaaleja ei saa siirtää ennen kuin pakkauksen valvoja on tarkastanut ja kirjannut pakkaamisen hyväksytyksi pakkausdokumentaatioon.

Kun lääkevalmiste-erä on kokonaan pakattu, valmiiden pakkausten määrää tulee verrata kyseisen erän erädokumentaatioissa mainittuun saantoon ja määrä tulee kirjata. Valmistuneiden pakkausten lukumäärässä ja saannossa ilmenneet poikkeavuudet on selvitettävä ennen erän myyntiin hyväksymistä.

2.4 Lääkevalmisteen merkitseminen

Varastoon valmistetussa ja/tai pakatussa itsehoitovalmisteessa on oltava suomeksi ja ruotsiksi seuraavat tiedot. Ex tempore valmistetussa ja/tai pakatussa valmisteessa on oltava suomeksi tai ruotsiksi seuraavat tiedot:

- lääkevalmisteen nimi, vahvuus ja lääkeumuoto
- täydellinen koostumus
- pakkauskoko
- antotapa ja antoreitti (parenteraaliset valmisteet tai jos muuten tarpeen)

- valmistaja
- eränumero
- viimeinen käyttöpäivämäärä
- lääkevalmisteelle määritelty kesto aika avaamisen, käyttökuntoon saattamisen tai laimentamisen jälkeen tulee tarvittaessa merkitä pakkauksiin
- käyttötarkoitus ja annostus (tarvittaessa merkintä ”Eläimille”)
- säilytysohjeet, mikäli tarpeen
- kaikkiin pakkauksiin merkitään varoitus lääkevalmisteen säilyttämisestä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä
- muut lääkkeen oikean käytön kannalta tarpeelliset tiedot
- liikenteessä haitalliset tai muuta suorituskykyä heikentävät valmisteet on varustettava punaisella varoituskolmiolla
 - apteekissa valmistettavia liikenteessä haitallisia lääkevalmisteita ovat
 - tähän ryhmään kuuluvia myyntiluvallisia lääkevalmisteita vastaavat valmisteet
 - yhdistelmävalmisteet, jotka sisältävät alkoholia etanoliksi (96 %) laskettuna 100 g/l tai enemmän lukuun ottamatta tipoittain annosteltavia lääkevalmisteita
 - yhdistelmävalmisteet, jotka sisältävät kodeiinia 10 mg tai kodeiinifosfaattihemihydraattia 12,8 mg tai kodeiinifosfaattiseskvihydraattia 13,4 mg tai enemmän annosyksikköä tai suositeltua kerta-annosta kohti
- muut tarpeelliset varoitukset

Lääkevalmisteiden merkitsemisessä tulee soveltaa Lääkelaitoksen voimassa olevaa määräystä lääkevalmisteen myyntipäällysmarkkinöistä ja pakkauselosteesta sekä ohjetta lääkevalmisteiden pakkausmerkinnöistä.

2.5 Steriilit lääkevalmisteet

Steriilien lääkevalmisteiden valmistuksessa on noudatettava erityistä huolellisuutta ja valmistuksen on tapahduttava toimintaohjeiden mukaisesti.

Aseptiseen lääkevalmistukseen osallistuvat henkilöt tulee kouluttaa ja perehdyttää huolellisesti puhdistilatyöskentelyn erityisvaatimuksiin. Aseptisen työmenetelmän toimivuus on varmistettava säännöllisin väliajoin kuitenkin vähintään 12 kuukauden välein jokaisen aseptiseen lääkevalmistukseen osallistuvan henkilön osalta jäljittelemällä toimipaikassa valmistettavan steriilin lääkevalmisteen valmistusta ja pakkaamista. Jäljittelevän valmisteen valinnassa on huomioitava kyseisessä apteekissa valmistettavat kriittiset lääkevalmisteet (ottaen huomioon valmistusmäärät). Työmenetelmän toimivuus on varmistettava kriittisissä olosuhteissa.

Aseptisesti valmistettavat steriilit valmisteet tulee valmistaa A-luokan tilassa. Valmistuksen aikana tulee käyttää asianmukaista suojavaatetusta ja muita suojaimia.

Välineet, raaka-aineet ja lääkevalmisteet tulee steriloida kirjallisten toimintaohjeiden mukaisesti. Steriloinnissa on noudatettava Euroopan farmakopean sterilointimenetelmiä ja -olosuhteita.

Aseptisessä lääkevalmistuksessa käytettävät steriloitavat välineet, raaka-aineet ja lääkevalmisteet on varustettava pakkauskohtaisesti indikaattoreilla, jotka ilmaisevat

pakkauksen käyneen läpi sterilointiprosessin. Pakkaukseen on merkittävä sterilointikerran numero, sterilointipäivämäärä sekä viimeinen käyttöpäivämäärä. Uudelleen pakkaaminen ja uudelleen sterilointi tulee ohjeistaa.

Sterilointiprosessin toimivuus tulee varmistaa säännöllisesti. Steriloinnista on pidettävä kirjaa, josta ilmenee sterilointimenetelmä, sterilointikerran numero, päivämäärä ja steriloitu materiaali tai valmiste sekä steriloinnin suorittaneen henkilön nimikirjaimet.

2.6 Sopimusvalmistus

Sopimusvalmistus koskee varastoon valmistettavia itsehoitolääkevalmisteita sekä lääkärin, hammaslääkärin tai eläinlääkärin määräämiä ex tempore -valmisteita. Lääkkeiden annosjakelua voidaan teettää sopimusvalmistuksena.

Sopimusvalmistusta koskevia määräyksiä sovelletaan myös apteekin valmistamien lääkkeiden laadunvalvontatutkimuksien suorittamiseen apteekin ulkopuolisessa laboratoriossa tai minkä tahansa ostopalveluna hankitun lääkevalmistukseen liittyvän työsuorituksen laadun varmistukseen.

2.6.1 Laatusopimus

Sopimusvalmistus perustuu valmistuttajan ja valmistajan hyväksymään ja allekirjoittamaan kirjalliseen sopimukseen, jossa riittävällä tarkkuudella sovitaan työhön liittyvistä yksityiskohdista sekä osapuolten velvollisuuksista, vastuista ja oikeuksista.

Laatusopimukseen tulee kirjata seuraavat asiat:

- sopimusvalmisteen nimi ja / tai lääkekuoto
- raaka-aineiden ja pakkausmateriaalien laatuvaatimukset, hankinta, laadunvalvonta ja käyttöön hyväksyminen
- kuvaus sopimusvalmistukseen käytettävistä laitteista ja työtiloista
- sopimusvalmistukseen osallistuva henkilökunta ja sen koulutus
- kuvaus valmistusprosessista ja sen valvonnasta
- kuvaus valmistus-, laadunvalvonta- ja toimintaohjeista sekä valmistukseen liittyvästä dokumentaatiosta.
- kuvaus dokumentaation säilyttämisestä sekä siitä, mitä dokumentteja valmistaja toimittaa valmistuttajalle
- vastanäytteiden säilyttäminen
- valmistajan oikeus siirtää valmistukseen tai tutkimukseen liittyviä tehtäviä kolmannelle osapuolelle
- valmistuttajan oikeus tarkastaa valmistajan toiminta ja tilat
- sopijapuolten keskinäinen tiedonantovelvollisuus
- voimassaoloaika

Lääkkeitä valmistuttavan apteekin apteekkarin vaihtuessa sopimusvalmistusta koskevat sopimukset laaditaan uudelleen. Jos valmistaja ja valmistettava tuote pysyvät ennallaan, toimintaa voidaan kuitenkin jatkaa keskeytyksettä. Valmistuttaja-apteekkarin muuttaessa toiseen apteekkiin hänen ja valmistajan välinen sopimus sen sijaan jää voimaan, ellei toisin ole sovittu. Valmistajan vaihtuessa sopimus tehdään aina uudelleen.

2.6.2 Valmistuttajan vastuu

Valmistuttaja vastaa sopimusvalmistuksena valmistetun lääkkeen laadusta ja valmistuksen asianmukaisuudesta.

Ennen sopimuksen allekirjoittamista valmistuttajan tulee varmistua valmistajan edellytyksistä lääkkeiden sopimusvalmistukseen. Varmistumisen tulee perustua valmistuttajan omaan tai jonkun toisen valmistuttajan tekemään kirjalliseen arviointiin, viranomaisen valmistajaa koskevaan tarkastuspöytäkirjaan tai muuhun soveltuvaan asiakirjaan tai menettelytapaan.

Sopimuksen voimassaoloaikana valmistuttajan tulee valvoa, että toiminta tapahtuu sopimuksen mukaisesti. Valmistuttajan tulee saattaa kaikki sopimusvalmisteen laatua koskevat valitukset valmistajan tietoon, jotta valmistaja voi tarvittaessa ryhtyä mahdollisiin korjaaviin toimenpiteisiin. Mikäli valmistuttajan tietoon tulee sopimusvalmistetta koskeva tuotevirhe, hänen tulee ilmoittaa siitä viipymättä valmistajalle.

Sopimusvalmistuksena teetetyt lääkevalmisteen tai valmiste-erän vapauttaa käyttöön tai myyntiin valmistuttaja varmistuttuaan sen laadusta.

2.6.3 Valmistajan vastuu

Valmistajan vastuulla on, että hän toimitilojensa, laitteistonsa, henkilökuntansa, dokumentaatiojärjestelyjensä ja menettelytapojensa puolesta pystyy asianmukaisesti suoriutumaan sopimusvalmistuksesta ja että lääkkeet valmistetaan hyvien tuotantotapojen mukaisesti.

Valmistajan tulee ilmoittaa toiselle sopijapuolelle niistä merkittävistä toimitiloista ja tuotantojärjestelyistä koskevista muutoksista, joilla saattaa olla vaikutusta sopimuksessa mainitun lääkevalmisteen laatuun.

Valmistajan tuotantoeriä ja niiden jakelua koskevan kirjanpidon avulla tulee voida jäljittää valmistuttajille jaellut erät.

Valmistajan siirtäessä sopimusvalmistukseen liittyviä valmistus- tai laadunvalvontatoimenpiteitä kolmannelle osapuolelle tarvitaan tähän valmistuttajan hyväksyntä.

2.7 Veden valmistus ja säilytys

Veden käsittelyyn liittyvät menettelytavat tulee kuvata toimintaohjeella.

Lääkevalmistukseen käytettävän veden tulee olla kemialliselta ja mikrobiologiselta laadultaan voimassa olevan Euroopan farmakopean mukaista ja käyttötarkoitukseen soveltuvaa.

Vesi tulee valmistaa käyttötarkoitusta vastaavalla tavalla. Veden valmistukseen käytettävän laitteiston ylläpito-, puhdistus- ja huoltotoimenpiteet tulee ohjeistaa ja dokumentoida.

Lääkevalmistuksessa käytettävää vettä tulee säilyttää astiassa, jossa veden ominaisuudet eivät muutu. Puhdistettua vettä voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan vuorokausi ja viileässä seitsemän vuorokautta.

Apteekissa valmistetun veden laatu tulee varmistaa asianmukaisin tutkimuksin vähintään kaksi kertaa vuodessa ottamalla näyte säilytysastiasta pisimmän sallitun säilytysajan jälkeen.

3 LAADUNVALVONTA

3.1 Reagenssit

Toimipaikassa valmistettuihin reagensseihin tulee merkitä reagenssin nimen ja vahvuuden, valmistusohjeviitteen, kelpoisuusajan ja muiden tarpeellisten merkintöjen lisäksi valmistuspäivämäärä sekä valmistajan nimikirjaimet.

3.2 Raaka-aineet

Lääkevalmistukseen käytettävien raaka-aineiden ja yleisölle sellaisenaan myytävien lääkeaineiden ja rohdosten laatu on varmistettava asianmukaisin tutkimuksin ennen näiden käyttöönottoa tai myymistä.

Mikäli nämä on hankittu lääketehasta, lääketukkukaupasta tai toisesta apteekista ja lähetyksen mukana seuraa toimitettua erää koskeva analyysitodistus, laadunvalvontatutkimuksia voidaan korvata tämän todistuksen perusteella lukuun ottamatta tunnistamista, joka on tehtävä jokaisesta vastaanotetusta erästä ja pakkauksesta.

Laadunvalvontatutkimukset on tehtävä voimassa olevan farmakopean tai muun luotettavaksi arvioidun menetelmän mukaan.

Tutkitut ja laatuvaatimukset täyttävät raaka-aineet ja rohdokset vapautetaan käyttöön kirjaamalla laadunvalvontadokumentaatioon kohdan 1.4.5 (Laadunvalvontadokumentaatio) edellyttämät asiat. Vastaavat tutkimusnumerot tulee kirjoittaa jokaiseen tutkittuun erään kuuluvaan raaka-ainepakkaukseen.

3.3 Nimiliput ja painetut myyntipäällymerkinnät

Lääkevalmisteisiin käytettävien nimilippujen ja painettujen myyntipäällymerkintöjen oikeellisuus on varmistettava ennen niiden käyttöön hyväksymistä.

Kustakin nimilipusta ja painetuista myyntipäällymerkinnöistä tulee olla hyväksytyt perusmallit, joihin vertaamalla vastaanotetun materiaalin oikeellisuus varmistetaan.

3.4 Lääkevalmisteet

Lääkevalmiste tutkitaan ja hyväksytään käyttöön ja myyntiin voimassa olevien laadunvalvonta- ja toimintaohjeiden mukaisesti. Lääkevalmiste vapautetaan käyttöön ja myyntiin kirjaamalla laadunvalvontadokumentaatioon kohdan 1.4.5

(Laadunvalvontadokumentaatio) edellyttämät asiat. Lääkevalmisteen käyttöön ja myyntiin hyväksyjän tulisi olla, jos mahdollista, eri henkilön kuin lääkkeen valmistajan.

4 TUOTEVIRHEET

Omia valmisteita koskevat valitukset on kirjattava ja valituksen aiheellisuus on arvioitava.

Tuotevirheiden luokittelussa ja käsittelyssä tulee noudattaa Lääkelaitoksen tuotevirheistä antamaa määräystä. Käyttäjän terveydelle vaaralliseksi tai haitalliseksi havaittu lääkevalmiste-erä tai sen osa on poistettava välittömästi kulutuksesta.

Valitusten käsittelyn ja vialliseksi havaittujen lääkevalmisteiden poistamisen myynnistä tai kulutuksesta tulee tapahtua toimintaohjeen mukaisesti.

Sopimusvalmistustuotteiden tuotevirheistä tulee ilmoittaa Lääkelaitokselle tuotevirheiden käsittelyä koskevan Lääkelaitoksen määräyksen edellyttämällä tavalla. Ensisijainen vastuu tuotevirheen hoitamisesta on sopimusvalmisteen valmistuttajalla.

5 LÄÄKELAITOKSELLE TEHTÄVÄT ILMOITUKSET

5.1 Omat lääkevalmisteet

Apteekin, Sotilasapteekin, sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen tulee tehdä Lääkelaitokselle ennakkoilmoitus omista lääkevalmisteistaan.

Ennakkoilmoitus tulee tehdä vähintään kaksi kuukautta ennen valmisteen käyttöön ottamista.

Ennakkoilmoituksen tulee sisältää seuraavat tiedot:

- valmisteen nimi ja lääkekuoto
- täydellinen koostumus (annosyksikköä, grammaa tai millilitraa kohti) ja raaka-aineiden laadut
- valmistusohje
- valmisteen ominaisuudet ja kuvaus
- valmisteen laatuvaatimukset
- valmisteen laadunvalvontatutkimukset
- nimilippu
- valmisteen käyttötarkoitus
- annostus
- kelpoisuus aika
- säilytysohjeet
- selvitys mahdollisista säilyvyystutkimuksista tai muu perustelu, miten kelpoisuus aika on määräytynyt

5.2 Ex tempore -valmisteet

Lääkelaitokselle tulee ilmoittaa tammikuun aikana edellisenä kalenterivuonna valmistetuista ex tempore -valmisteista seuraavat tiedot:

- steriili / ei-steriili
- lääkekuoto
- vaikuttava aine
- valmistettu määrä

5.3 Sopimusvalmisteet

Lääkelain 12 §:n mukaan valmistuttajan tulee ilmoittaa sopimusvalmistuksesta ennen toiminnan aloittamista Lääkelaitokselle.

Ilmoitukseen tulee liittää seuraavat tiedot:

- valmistuttaja
- valmistaja ja tämän toimitilojen katuosoite
- luettelo lääkevalmisteista tai lääkekuodoista, joita ilmoitus koskee
- selvitys siitä, miten valmistuttaja on varmistunut valmistajan edellytyksistä suoritua sopimusvalmistuksesta
- maininta siitä, että sopijapuolet ovat allekirjoittaneet sopimusvalmistusta koskevan laatusopimuksen
- sopimuksen päivämäärä.

Sopimusta tai sen jäljennöstä ei tarvitse liittää ilmoitukseen.

Lääkelaitokselle ilmoitetaan tammikuun aikana edellisenä kalenterivuonna sopimusvalmistuksena valmistettujen lääkevalmisteiden määrä lääkekuodoittain. Ilmoituksen tekee valmistaja.

6 OHJAUS JA NEUVONTA

Lääkelaitos antaa tarvittaessa ohjausta ja neuvontaa määräyksen soveltamisesta sekä lääkkeiden hyvistä tuotantotavoista.

7 VOIMAANTULO

Tämä määräys tulee voimaan 1.1.2007.

Ex tempore -valmisteiden ilmoitusvelvollisuus koskee vuonna 2007 ja sen jälkeen valmistettuja ex tempore -valmisteita. Vuoden 2009 alusta lähtien tammikuussa tehtäviin ilmoituksiin tulee sisältyä myös tiedot valmisteiden vaikuttavista aineista.

Ylijohtaja, professori

Hannes Wahlroos

Yliproviisori

Eeva Leinonen

JAKELU

Apteekit
Sivuapteekit
Sotilasapteekki
Sairaala-apteekit
Lääkekeskukset

TIEDOKSI

Eduskunnan oikeusasiamies
Valtioneuvoston oikeuskansleri
Sosiaali- ja terveysministeriö
Maa- ja metsätalousministeriön elintarvike- ja terveystosasto
Kauppa- ja teollisuusministeriö
Elintarviketurvallisuusvirasto
Terveystieteiden tutkimuskeskus
Tietosuojavaltuutetun toimisto
Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus
Sosiaali- ja terveydenhuollon tuotevalvontakeskus
Merenkulkulaitos
Päikesikunnan lääkintähuolto-osasto
Kansaneläkelaitos
Kansanterveyslaitos
Lääninhallitukset
Suomen Apteekkariliitto
Suomen Farmasialiitto
Suomen Proviisoriyhdistys
Palvelualojen ammattiliitto, apteekkialan osasto
Suomen Kuntaliitto
Lääketeollisuus
Rinnakkaislääketeollisuus
Lääkerinnakkaistuojat
Apteekkitavaratukkukauppiat
Helsingin yliopiston farmaseuttinen tiedekunta
Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kuopion yliopiston farmaseuttinen tiedekunta
Åbo Akademi
Suomen Punainen Risti Veripalvelu
Suomen Lääkäriliitto
Suomen Hammaslääkäriliitto
Suomen Eläinlääkäriliitto
Lääkärit
Hammaslääkärit
Eläinlääkärit
Myyntiluvan haltijat
Lääketehtaat
Lääketukkukaupat
Yliopistojen lääketieteelliset tiedekunnat