

Määräys
x/2011

x.x.2011

Dnro
4562/03.01.01/2011**Apteekkien lääkevalmistus****Valtuutussäännökset**

Läkelaki (395/1987) 12 §:n 2 momentti, 16 §, 60 §:n 2 momentti ja 61 §:n 6 momentti sellaisena kuin 12 §:n 2 momentti on laissa 1112/2010 ja muut tässä mainitut säännökset laissa 773/2009.

Kohderyhmät

Apteekit
Sivuapteekit
Sairaala-apteekit
Lääkekeskukset
Sotilasapteekki

Voimassaoloaika

Määräys tulee voimaan 1 päivänä tammikuuta 2012 ja se on voimassa toistaiseksi

Kumottava normi

Läkelaitoksen määräys 4/2006

1 Yleistä	3
2 Suhde muihin säädöksiin.....	3
3 Määritelmät	4
4 Laadunvarmistus	5
4.1 Henkilökunta	5
4.2 Tilat.....	6
4.2.1 Valmistus- ja varastointitilat	6
4.2.2 Tila lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseen.....	7
4.2.3 Tila lääkejätteiden käsittelyyn ja välivarastointiin	7
4.3 Laitteet ja välineet	7
4.4 Dokumentaatio	7
4.4.1 Toimintaohjeet	8
4.4.2 Valmistusohjeet	8
4.4.3 Varastoon valmistettävien lääkevalmisteiden erädokumentaatio	8
4.4.4 Ex tempore - lääkevalmisteiden erädokumentaatio	9
4.4.5 Pakkausdokumentaatio	9
4.4.6 Laadunvalvontadokumentaatio	10
5 Lääkevalmistus	11
5.1 Raaka-aineet ja pakkausmateriaali	11
5.2 Valmistuksenaikaiset toimet	11
5.3 Lääkevalmisteen pakkaaminen.....	11
5.4 Lääkevalmisteen merkitseminen	12
5.5 Steriilit lääkevalmisteet.....	13
5.6 Sopimusvalmistus	13
5.6.1 Laatusopimus	14
5.6.2 Valmistuttajan vastuu	14
5.6.3 Valmistajan vastuu	15
5.7 Veden käsittely, valmistus ja säilytys	15
6 Laadunvalvonta.....	15
6.1 Reagenssit	15
6.2 Raaka-aineet.....	16
6.3 Nimiliput ja painetut myyntipäällysmarkinnat	16
6.4 Lääkevalmisteet	16
7 Tuotevirheet	16
8 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen tehtävät ilmoitukset	17
8.1 Omat lääkevalmisteet	17
8.2 Ex tempore -valmisteet.....	17
8.3 Sopimusvalmisteet.....	18
9 Ohjaus ja neuvonta.....	18
10 Voimaantulo	18
Jakelu.....	19
Tiedoksi	19

1 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, sivuapteekkien, sairaalaapteekkien ja lääkekeskusten hyvien tuotantotapojen mukaisesta lääkevalmistuksesta. Tämän määräyksen lisäksi Euroopan komission GMP -opasta¹ (Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use) noudatetaan laajamittaisessa lääkevalmistuksessa ja sen periaatteita sovelletaan kaikkeen lääkevalmistukseen edellä mainituissa yksiköissä. PIC/S:n² (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme) ja WHO:n³ (World Health Organization) julkaisemat oppaat ja suositukset sisältävät GMP-opasta yksityiskohtaisemmin esimerkkejä lääkkeiden hyvien tuotantotapojen käytännön toteuttamistavoista.

2 Suhde muihin säädöksiin

Työturvallisuuslaissa (738/2002) ja sen nojalla annetuissa säädöksissä on säädetty, miten työympäristöä ja työolosuhteita voidaan parantaa työntekijöiden työkyvyn turvaamiseksi ja ylläpitämiseksi sekä ennaltaehkäistä ja torjua työtapaturmia, ammattitauteja ja muita työstä ja työympäristöstä johtuvia terveyshaittoja.

Kemikaalilaissa (744/1989) ja sen nojalla annetuissa säädöksissä säädetään mm. kemikaalien vähittäismyynnistä ja muusta luovuttamisesta, hallussapidosta ja säilyttämisestä.

Jätelaissa (1072/1993) säädetään jätteistä, jotka aiheuttavat vaaraa tai haittaa terveydelle tai ympäristölle.

Huumausaineista on säädetty huumausaineista annetussa laissa (373/2008), valtioneuvoston asetuksessa huumausaineina pidettävistä aineista, valmisteista ja kasveista (543/2008) ja valtioneuvoston asetuksessa huumausaineiden valvonnasta (548/2008).

Lääkevalmisteen myyntipäällysmarkkintöjen ja pakkausselosteiden vaatimuksista säädetään tarkemmin niitä koskevassa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräyksessä ja ohjeessa.

Radiolääkkeiden käsittelyssä ja säilytyksessä tulee huomioida säteilylain (592/1991) ja sen nojalla annettujen normien vaatimukset sekä Lääkealan

¹ <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex>

² <http://www.picscheme.org>

³ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/

turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen sairaala-apteekkien ja lääkekeskusten toiminnasta annetun määräyksen vaatimukset.

Tuotevirheiden luokittelussa ja käsittelyssä tulee noudattaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen tuotevirheistä antamaa määräystä ja ohjetta.

Apteekkien lääkevalmistusta koskevaa määräystä noudatetaan sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminnassa siltä osin kuin toiminnasta ei määrätä erillisessä määräyksessä. Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminnasta on annettu erillinen määräys, jonka tarkoituksena on ohjata sairaala-apteekkien ja lääkekeskusten käytännön toimintaa.

3 Määritelmät

Tässä määräyksessä käytettävillä määritelmillä tarkoitetaan seuraavaa:

Aseptinen lääkevalmistus

Toimenpiteet, joilla mahdollisimman tehokkaasti estetään lääkevalmisteen kontaminoituminen kaikkien valmistusvaiheiden aikana ja joiden päämäärä on steriili lopputuote.

Dokumentaatio

Kaikkia toiminnan ohjaamiseksi, halutun laatutason säilyttämiseksi ja lääkkeiden laadun varmistamiseksi laadittuja ohjeistoja, toimintaohjeita ja lueteloita sekä suoritettujen toimenpiteiden vakuudeksi tehtyjä asiakirjoja ja näihin tehtyjä kirjauksia.

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

Apteekissa tilauksesta valmistettava itsehoito- tai reseptilääkevalmiste, joka toimitetaan välittömästi asiakkaalle.

Itsehoitolääkevalmiste

Lääkevalmiste, 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.

Lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattaminen

Toimenpidettä tai toimenpiteitä, jotka lääkevalmisteelle on tehtävä ennen kuin lääke on valmis potilaalle annettavaksi.

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.

Raaka-aine

Lääkevalmistukseen käytettävää vaikuttavaa ainetta ja apuainetta.

Sopimusvalmistus

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

Steriilit lääkevalmisteet

Lääkevalmiste, joka 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

Lääketehtaasta luovutetusta tai apteekissa, sairaala-apteekissa, lääkekeskuksessa tai sotilasapteekissa valmistetusta ja sieltä luovutetusta, ihmis- tai eläinkäyttöön tarkoitettua lääkettä tai sen pakkauksessa esiintyvää laatupoikkeamaa, joka koskee koko erää, sen osaa tai yksittäistä pakkausta.

Vastanäyte

Sopimusvalmiste-erästä otettava näyte.

4 Laadunvarmistus

4.1 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.

4.2 Tilat

4.2.1 Valmistus- ja varastointitilat

Lääkkeet valmistetaan erillisissä, tätä tarkoitusta varten varatuissa ja käytötarkoitukseensa soveltuvissa tiloissa, joissa on otettu huomioon lääkevalmisteen mahdolliset erityisvaatimukset. Tilat on suunniteltava ja rakennettava siten, ettei toimipaikan muu toiminta vaaranna lääkevalmistusta ja ettei lääkkeiden valmistuksesta aiheudu haittaa muulle toiminnalle. Tilojen on oltava rakenteiltaan ja pintamateriaaleiltaan helposti puhdistettavat.

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

Tavaran vastaanottoa ja tarkastusta varten on oltava tarkoitukseen varattu tila.

Herkästi syttyville nesteille, hapoille, myrkyille ja huumausaineille on oltava erilliset asianmukaiset tilat. Keskenään voimakkaasti reagoivat kemikaalit tulee säilyttää toisistaan erillään. Myrkylliset tai erittäin myrkylliset kemikaalit tulee säilyttää lukitussa tilassa tai muutoin siten, etteivät asiaankuulumattomat saa niitä haltuunsa.

4.2.1.1 Valmistus- ja varastointitilojen puhtaanapito ja olosuhdeseuranta

Apteekin valmistus- ja varastointitilojen on oltava tarkoituksenmukaiset ottaen huomioon käytettävien raaka-aineiden, pakkausmateriaalien, puoli-valmisteiden 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.

Lääkevalmistustiloissa käytettävien siivousvälineiden säilyttämistä varten tulee olla erillinen tila. Lääkkeiden valmistustilojen puhtaanapito ja olosuhdeseuranta tulee suorittaa toimintaohjeiden mukaan. Puhtaanapidosta ja olosuhdeseurannasta tulee pitää kirjaa. Tilojen mikrobiologista puhtaustasoa on valvottava säännöllisesti ja riittävän usein asianmukaisen mikrobiologisen laatutason varmistamiseksi.

4.2.2 Tila lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseen

Lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseksi on varattava oma, työturvallisuusvaatimukset täyttävä, ja vain tähän tarkoitukseen soveltuva työpiste.

4.2.3 Tila lääkejätteiden käsittelyyn ja välivarastointiin

Lääkejätteitä varten on varattava asianmukainen tila ja niiden käsittelystä tulee olla apteekissa toimintaohje. Lääkejätteet on säilytettävä apteekissa erillään myyntivarastoon kuuluvista lääkkeistä.

4.3 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 nimitetyn vastuuhenkilön tulee kirjallisesti hyväksyä ulkopuolisten toimijoiden tekemät testaus-, huolto- ja korjaustoimenpiteet.

Välineiden ja tarvikkeiden puhdistuksesta tulee olla toimintaohje.

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 epätyydyttävästi toimivaksi, sitä ei tule käyttää ennen kuin vaatimuksista poikkeamisen syy on selvitetty ja uusintatarkastus on suoritettu hyväksyttävien lopputuloksien.

Vialliseksi havaittua tai sellaiseksi epäiltyä laitetta tai välinettä ei saa käyttää lääkkeiden valmistuksessa tai laadunvalvonnassa ja se tulee merkitä selkeästi vialliseksi. Mikäli viallista laitetta on ehditty käyttää lääkevalmistuksessa, on vian vaikutus valmisteiden laatuun arvioitava.

Lääkevalmistuksessa käytettävien annosteluvälineiden tulee olla käyttötarkoitukseen soveltuvat.

4.4 Dokumentaatio

Dokumentaation tarkoituksena on estää pelkkään suulliseen tiedonkulkuun liittyvää erehtymisen riskiä sekä osoittaa, että suoritettujen toimenpiteiden on tehty hyväksytyjen menettelytapojen mukaisesti.

Dokumentaatiolla on voitava vaivattomasti jäljittää kaikki lääkevalmistuksessa käytetyt raaka-aineet, materiaalit, tilat ja laitteet, 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.

4.4.1 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 proviisori tai farmaseutti. Sairaala-apteekissa ja lääkekeskuksessa toimintaohjeet hyväksyy toimintayksiköstä vastaava tai hänen valtuuttamansa 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.

4.4.2 Valmistusohjeet

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

Valmistusohjeesta on kunkin lääkevalmisteen osalta ilmettävä vähintään seuraavat tiedot:

- valmisteen nimi
- lääkekuoto ja vahvuus
- erä koko
- 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 valmistusohje, joka sisältää tarpeelliset tiedot edellä mainituista.

4.4.3 Varastoon valmistettavien lääkevalmisteiden erädokumentaatio

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

- valmisteen nimi
- lääkeumuoto ja vahvuus
- eränumero
- käytetyt raaka-aineet, niiden määrät ja eränumerot
- lääkevalmistuksessa käytettyjen steriloitujen raaka-aineiden ja välineiden sterilointieränumero
- valmistuksen ajankohta
- valmistaja
- kriittiset valmistusvaiheet valmistajan kuittausmerkintöineen (valmistukseen liittyvät laskutoimitukset tulee dokumentoida ja, mikäli mahdollista toinen henkilö tarkistaa laskutoimitukset)
- mahdolliset prosessikontrollin tulokset
- valmistunut määrä (saanto)
- laadunvalvontatulokset
- laadunvalvontadokumentaation numero
- merkintä valmisteiden hyväksymisestä pakattavaksi
- hyväksymispäivämäärä ja valmistuserän myyntiin hyväksyneen nimikirjoitus

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

Erän hyväksyy pakattavaksi proviisori tai farmaseutti erädokumentaation ja laadunvalvontatulosten perusteella.

4.4.4 Ex tempore - lääkevalmisteiden erädokumentaatio

Jokaisesta ex tempore-lääkevalmisteesta tulee laatia erädokumentaatio, joka sisältää vähintään seuraavat tiedot:

- lääkeumuoto
- eränumero
- käytetyt raaka-aineet, niiden määrät ja eränumerot
- lääkevalmistuksessa käytettyjen steriloitujen raaka-aineiden ja välineiden sterilointieränumero
- valmistuksen ajankohta
- valmistaja
- valmistunut määrä (saanto)
- valmisteiden määrääjä (jos lääkemääräyksellä määrätty)
- asiakkaan / potilaan nimi

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

4.4.5 Pakkausdokumentaatio

Varastoon pakatuista lääkkeistä on pidettävä kirjaa. Kirjanpidosta tulee ilmetä:

- Eränumero (pakkauserän juokseva numero)
- pakkaamisajankohta

- pakatun lääkevalmisteiden, lääkeaineiden, kasvi- tai eläinperäisten aineiden nimi, eränumero ja määrä
- pakkaaja(t)
- pakkauserän myyntiin hyväksyneen proviisorin tai farmaseutin nimikirjoitus

Pakattujen lääkevalmisteiden, lääkeaineiden sekä kasvi- tai eläinperäisten aineiden pakkaustoimien jäljittämiseksi nimilippuun tulee merkitä pakkausdokumentaation eränumero.

Pakausdokumentaatio on osa erän valmistusdokumentaatiota. Hyväksytessä valmistettu erä myyntiin pakkausdokumentaatio ja pakkaamisen aikana mahdollisesti esiintyneet poikkeamat arvioidaan osana valmistusdokumentaatiota. Pakkausdokumentaatiota tulee säilyttää lääkevalmisteiden, lääkeaineiden ja kasvi- tai eläinperäisten aineiden osalta viisi vuotta pakkauspäivämäärästä lukien.

4.4.6 Laadunvalvontadokumentaatio

Puolivalmisteiden, lääkevalmisteiden, raaka-aineiden sekä kasvi- tai eläinperäisten aineiden 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 valmisteiden 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 suoritettujen 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.

5 Lääkevalmistus

5.1 Raaka-aineet ja pakkausmateriaali

Vastaanotetun materiaalin kunto ja raaka-ainepakkausten eheys on tarkastettava vastaanoton yhteydessä. Välittömästi vastaanoton jälkeen vastaanotettu materiaali ja raaka-ainepakkaukset 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 ja merkitsemällä se selkeästi käyttö- tai myyntikiellossa olevaksi.

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

5.2 Valmistuksenaikaiset toimet

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

Sekaantumisriskien välttämiseksi samassa työpisteessä 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.

5.3 Lääkevalmisteen pakkaaminen

Eri lääkevalmisteita tai saman lääkevalmisteen eri eriä ei tule pakata samanaikaisesti samassa työpisteessä.

Nimiliput tulee sekaantumisen estämiseksi säilyttää nimilippulajeittain erillään. Nimilippuja varataan käyttöön pakattavaa erää vastaava määrä. Jos nimilippuja joudutaan laatimaan lisää tai hävittämään tulee se tehdä jäljitettävästi.

Nimilippuihin tehtävät merkinnät, kuten eränumero ja vanhenemisajankohda, 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 pakkauskirjaukseen.

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

Lääkevalmisteen mukana on tarvittaessa toimitettava käyttötarkoitukseen soveltuva annosteluväline.

5.4 Lääkevalmisteen merkitseminen

Varastoon valmistetussa tai pakatussa itsehoitovalmisteessa on oltava suomeksi ja ruotsiksi ja ex tempore valmistetussa tai pakatussa valmisteessa on oltava suomeksi tai ruotsiksi seuraavat tiedot:

- lääkevalmisteen nimi, vahvuus ja lääkekuoto
- koostumus
- pakkauskoko
- antotapa ja antoreitti (parenteraaliset valmisteet tai jos muuten tarpeen)
- valmistaja
- eränumero
- viimeinen käyttöpäivämäärä
- lääkevalmisteelle määritetty 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 tipoitain annosteltavia lääkevalmisteita
 - yhdistelmävalmisteet, jotka sisältävät kodeiinia 10 mg tai kodeiinifosfaattihemihydraattia 12,8 mg tai kodeiinifosfaattiseskvihydraattia 13,4 mg tai enemmän annosyksikköä tai suositeltua kertannosta kohti
 - muut tarpeelliset varoitukset

Laadittaessa myyntipäällysmarkkinoita on käytettyjen apuaineiden osalta huomioitava Euroopan komission opas "Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use".

Parenteraalisten valmisteiden, iholle / paikallisesti käytettävien valmisteiden, silmlääkevalmisteiden ja inhalaatiovalmisteiden pakkauksiin tulee merkitä kaikki apuaineet eli valmisteen täydellinen laadullinen koostumus.

Lääkevalmisteiden merkitsemisessä tulee noudattaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen voimassa olevan määräyksen periaatteita lääkevalmisteen myyntipäällysmarkkinöistä ja pakkausselosteesta sekä ohjetta lääkevalmisteiden pakkausmerkinnöistä ja pakkausselosteesta.

5.5 Steriilit lääkevalmisteet

Steriilien lääkevalmisteiden valmistuksessa on noudatettava erityistä huolellisuutta ja valmistuksen on tapahduttava toimintaohjeiden mukaisesti. Steriilissä valmistuksessa noudatetaan komission GMP-oppaan liitteen 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) periaatteita. Yksityiskohtaisempia ohjeita steriilien lääkkeiden valmistuksessa noudatettavista hyvistä tuotantotavoista on julkaistu mm. PIC/S:n ohjeissa ja suosituksissa ja WHO:n lääkevalmistusta koskevissa ohjeistoissa.

Aseptiseen lääkevalmistukseen osallistuvat henkilöt tulee kouluttaa ja perehdyttää huolellisesti puhdistilatyöskentelyn erityisvaatimuksiin. Valmistuksen aikana tulee käyttää asianmukaista suojavaatetusta ja muita suojaimia. Aseptisen työmenetelmän toimivuus on varmistettava säännöllisin väliajoin kuitenkin vähintään 12 kuukauden välein jokaisen aseptiseen lääkevalmistukseen osallistuvan henkilön osalta jäljittelemällä toimintayksikössä valmistettavien steriilien lääkevalmisteiden valmistusta ja pakkaamista. Jäljittelevien valmisteiden valinnassa on huomioitava kyseisessä apteekissa valmistettavat kriittiset lääkevalmisteet (ottaen huomioon valmistusmäärät). Työmenetelmän toimivuus on varmistettava kriittisissä olosuhteissa.

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

Steriloitavat välineet, pakkausmateriaalit, 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 sekä steriloinnin suorittaneen henkilön nimikirjaimet.

5.6 Sopimusvalmistus

Sopimusvalmistus koskee varastoon valmistettavia itsehoitolääkevalmisteita sekä lääkärin, hammaslääkärin tai eläinlääkärin määräämiä ex tempore-valmisteita.

Sopimusvalmistusta koskevia määräyksiä sovelletaan myös apteekin valmistamien lääkkeiden laadunvalvontatutkimuksien suorittamiseen aptee-

kin ulkopuolisessa laboratorioissa tai minkä tahansa ostopalveluna hankittuun lääkevalmistukseen liittyvän työsuorituksen laadun varmistukseen.

5.6.1 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
- vastaanytteiden 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.

5.6.2 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.

5.6.3 Valmistajan vastuu

Valmistajan toimitilojen, laitteistojen, henkilökunnan, dokumentaatiojärjestelyn ja menettelytapojen on sovellettava sopimusvalmistukseen ja siihen, 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 koskevasta kirjanpidosta tulee voida jäljittää valmistuttajille jaellut erät.

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

5.7 Veden käsittely, 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 avattuna huoneenlämmössä korkeintaan vuorokausi ja viileässä seitsemän vuorokautta suun kautta annosteltavien lääkkeiden käyttökuntoon saattamista varten.

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

6 Laadunvalvonta

6.1 Reagenssit

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

6.2 Raaka-aineet

Lääkevalmistukseen käytettävien raaka-aineiden ja yleisölle sellaisenaan myytävien lääkeaineiden ja kasvi- tai eläinperäisten aineiden 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. Raaka-aineen toimittajan luotavuudesta tulee varmistua.

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

Tutkitut ja laatuvaatimukset täyttävät raaka-aineet ja kasvi- tai eläinperäiset aineet vapautetaan käyttöön kirjaamalla laadunvalvontadokumentaatioon kohdan 4.4.6 (Laadunvalvontadokumentaatio), edellyttämät asiat. Vastavat tutkimusnumerot tulee kirjoittaa jokaiseen tutkittuun erään kuuluvaan raaka-ainepakkaukseen.

6.3 Nimiliput ja painetut myyntipäällysmarkinnat

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

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

6.4 Lääkevalmisteet

Lääkevalmiste tutkitaan ja hyväksytään käyttöön ja myyntiin voimassa olevien laadunvalvonta- ja toimintaohjeiden mukaisesti. Lääkevalmiste vapautetaan käyttöön ja myyntiin kirjaamalla laadunvalvontadokumentaatioon kohdan 4.4.6 (Laadunvalvontadokumentaatio) edellyttämät asiat. Hyväksyjä tulisi mahdollisuuksien mukaan olla eri henkilö kuin lääkkeen valmistaja.

7 Tuotevirheet

Apteekin omia valmisteita koskevat valitukset on kirjattava ja valituksen aiheellisuus on arvioitava. 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 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen tuotevirheiden käsittelyä koskevan Lää-

kealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräyksen edellyttämällä tavalla. Ensisijainen vastuu tuotevirheen hoitamisesta on sopimusvalmisteen valmistuttajalla.

8 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle tehtävät ilmoitukset

8.1 Omat lääkevalmisteet

Apteekin, Sotilasapteekin, sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen tulee tehdä Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle ennakoilmoitus omista lääkevalmisteistaan.

Ennakoilmoitus tulee tehdä vähintään kaksi kuukautta ennen valmisteen käyttöön ottamista.

Ennakoilmoituksen tulee sisältää seuraavat tiedot:

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

8.2 Ex tempore -valmisteet

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle tulee ilmoittaa tammikuun aikana edellisenä kalenterivuonna valmistetuista ex tempore -valmisteista seuraavat tiedot:

- reseptien (apteekit) / jakelurivien (sairaala-apteekit ja lääkekeskukset) kappalemäärä
- steriili / ei-steriili
- lääkemuoto
- vaikuttava aine
- valmistettu määrä

Ilmoitusvelvollisuus ei koske käyttökuntoon saatettuja lääkevalmisteita.

Apteekkien tulee myös tammikuun aikana ilmoittaa edellisenä kalenterivuonna ex tempore- ja muuta lääkevalmistusta varten apteekkiin tai sivuapteekkiin hankitut vaikuttavat aineet ja niiden hankintamäärät.

8.3 Sopimusvalmisteet

Lääkelain 12 §:n 2 momentin mukaan valmistuttajan tulee ilmoittaa sopimusvalmistuksesta ennen toiminnan aloittamista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen.

Ilmoitukseen tulee liittää seuraavat tiedot:

- valmistuttaja
- valmistaja ja tämän toimitilojen katuosoite
- luettelo lääkevalmisteista tai lääkemuodoista, 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.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen ilmoitetaan tammikuun aikana edellisenä kalenterivuonna sopimusvalmistuksena valmistettujen lääkevalmisteiden määrä lääkemuodoittain. Ilmoituksen tekee valmistaja.

9 Ohjaus ja neuvonta

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus tarvittaessa ohjaa ja neuvoo määräyksen soveltamisessa ja lääkkeiden hyvissä tuotantotavoissa.

10 Voimaantulo

Tämä määräys tulee voimaan 1.1.2012.

Ylijohtaja Sinikka Rajaniemi

Yliproviisori Anna von Bonsdorff-Nikander

Jakelu

Apteekit
Helsingin yliopiston apteekki
Itä-Suomen yliopiston apteekki
Sivuapteekit
Sairaala-apteekit
Lääkekeskukset

Tiedoksi

Sosiaali- ja terveysministeriö
Maa- ja metsätalousministeriö
Työ- ja elinkeinoministeriö
Suomen Kuntaliitto
Suomen Apteekkariliitto
Suomen Farmasialiitto
Suomen Proviisoriyhdistys ry
Palvelualojen ammattiliitto, apteekkialan osasto
Lääketeollisuus ry
Rinnakkaislääketeollisuus ry
Suomen Lääkerinnakkaistuojien Yhdistys ry
Apteekkitavaratukku kauppiat ry
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta
Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta
Åbo Akademi, luonnontieteellinen ja tekninen tiedekunta-ala, farmasian yksikkö
Elintarviketurvallisuusvirasto
Kansaneläkelaitos
Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto
Sotilaslääketieteen keskus
Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos
Suomen Punainen Risti Veripalvelu
Aluehallintovirastot
Statens ämbetsverk på Åland (Ahvenanmaan valtionvirasto)
Suomen Lääkäriliitto
Suomen Hammaslääkäriliitto
Suomen Eläinlääkäriliitto
Yliopistojen lääketieteelliset tiedekunnat
Pharmadata Oy
Receptum Oy