

20.12.2011

Dnr
4562/03.01.01/2011

Tillverkning av läkemedel på apotek

Bemyndiganden

Läkemedelslagen (395/1987) 12 § 2 mom. 16 §, 60 § 2 mom. och 61 § 6 mom. sådan 12 § 2 mom. lyder i lagen 1112/2010 och övriga nämnda föreskrifter i lagen 773/2009

Målgrupper

Apoteken
Filialapoteken
Sjukhusapoteken
Läkemedelscentralerna
Militärapoteket

Giltighetstid

Föreskriften träder i kraft den 1 januari 2012 och gäller tills vidare

Normer som upphävs

Läkemedelsverkets föreskrift 4/2006

Innehållsförteckning

1 Allmänt	3
2 Förhållande till andra bestämmelser	3
3 Föreskriftens tillämpningsområde	4
4 Definitioner	4
5 Kvalitetssäkring	6
5.1 Personal	6
5.2 Utrymmen	6
5.2.1 Tillverknings- och lagringsutrymmen	6
5.2.1.1 Rengöring av tillverknings- och lagringslokaler samt uppföljning av produktionsförhållandena	7
5.2.2 Utrymme för iordningsställande av läkemedel i bruksfärdigt skick ...	7
5.2.3 Utrymme för hantering och tillfällig lagring av läkemedelsavfall	7
5.3 Apparater och redskap	7
5.4 Dokumentation	8
5.4.1 Instruktioner	8
5.4.2 Tillverkningsanvisningar	9
5.4.3 Satsdokumentation av läkemedel som tillverkas för lagring	9
5.4.4 Satsdokumentation av ex tempore -preparat	10
5.4.5 Förpackningsdokumentation	10
5.4.6 Dokumentation av kvalitetskontrollen	11
6 Läkemedelstillverkning	11
6.1 Råvaror och förpackningsmaterial	11
6.2 Åtgärder under tillverkningen	12
6.3 Förpackning av läkemedelspreparat	12
6.4 Märkning av läkemedelspreparat	13
6.5 Sterila läkemedelspreparat	14
6.6 Avtalstillverkning	14
6.6.1 Kvalitetsavtal	15
6.6.2 Uppdragsgivarens ansvar	15
6.6.3 Tillverkarens ansvar	16
6.7 Beredning, hantering och förvaring av vatten	16
7 Kvalitetskontroll	17
7.1 Reagenser	17
7.2 Råvaror	17
7.3 Etiketter och tryckta märkningar på försäljningsemballage	17
7.4 Läkemedelspreparat	17
8 Produktfel	18
9 Anmälningar till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet	18
9.1 Egna läkemedelspreparat	18
9.2 Ex tempore -preparat	19
9.3 Avtalspreparat	19
10Handledning och rådgivning	19
11 Ikraftträdande	20
Sändlista	21
För kännedom	21

1 Allmänt

Tillverkningen av läkemedel på apotek avviker i många hänseenden från industriell tillverkning och från de förfaranden som iaktas inom läkemedelsindustrin. Apotekens egna läkemedelspreparat omfattas inte i vårt land av samma förhandskontroll som industriellt tillverkade läkemedel, men de ska vara trygga att använda och uppfylla kvalitetskraven. Detta ställer särskilda krav på planering och tillverkning av apotekets egna läkemedel.

När läkemedel tillverkas ska god tillverkningsssed iaktas för säkerställande av kvaliteten oavsett tillverkningsplats. Denna norm innehåller bestämmelser om läkemedelstillverkning enligt god tillverkningsssed på apotek, filialapotek, sjukhusapotek och läkemedelscentraler. Förutom denna föreskrift efterföljs Europeiska kommissionens GMP-handbok¹ (Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use) vid all omfattande läkemedelstillverkning och principerna i den tillämpas vid all läkemedelstillverkning i ovannämnda enheter. Handböcker och rekommendationer publicerade av PIC/S² (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme) och WHO³ (World Health Organization) innehåller mer detaljerade exempel än GMP-handboken på det praktiska genomförandet av god tillverkningsssed för läkemedel.

2 Förhållande till andra bestämmelser

Arbetarskyddslagen (738/2002) och de bestämmelser som utfärdats med stöd av den innehåller föreskrifter om hur arbetsmiljön och arbetsförhållandena kan förbättras för att trygga och upprätthålla arbetstagarnas arbetsförmåga samt förebygga och förhindra olycksfall i arbetet, yrkessjukdomar och andra hälsorisker som beror på arbetet och arbetsmiljön.

Kemikalielagen (744/1989) innehåller bestämmelser om bl.a. försäljning och annan överlåtelse av kemikalier, samt innehav och förvaring av kemikalier.

I avfallslagen (1072/1993) föreskrivs om sådant avfall som kan förorsaka särskild fara eller skada för hälsan eller miljön

Bestämmelser om narkotika ingår i narkotikalagen (373/2008), i statsrådets förordning om ämnen, preparat och växter som anses som narkotika (543/2008) samt i statsrådets förordning om kontroll av narkotika (548/2008).

Om kraven på läkemedelspreparatets bipacksedel och märkning av försäljningsemballage föreskrivs närmare i Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdets föreskrift och anvisning.

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/

Vid hantering och förvaring av radioaktiva läkemedel ska de krav beaktas som ingår i strålskyddslagen (592/1991) samt bestämmelser som utfärdas med stöd av den. Vidare ska beaktas kraven i de bestämmelser som ingår i Läkemedelsverkets föreskrift om sjukhusapotekens och läkemedelscentralernas verksamhet.

Vid klassificering och hantering av produktfel ska Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdets föreskrift och anvisning om produktfel efterföljas.

3 Föreskriftens tillämpningsområde

Föreskriften om tillverkning av läkemedel på apotek efterföljs i sjukhusapotekens och läkemedelscentralernas verksamhet till den del verksamheten inte regleras i en separat föreskrift. Sen separat föreskrift har utfärdats om sjukhusapotekets och läkemedelscentralens verksamhet vars syfte är att handleda den praktiska verksamheten på sjukhusapotek och läkemedelscentraler.

4 Definitioner

Med de begrepp som används i denna bestämmelse avses följande:

Aseptisk läkemedelstillverkning

Åtgärder genom vilka kontaminering av läkemedelspreparatet så effektivt som möjligt hindras under samtliga tillverkningsfaser och genom vilka ett sterilt läkemedelspreparat eftersträvas.

Avtalstillverkning

Läkemedel som enligt avtal mellan uppdragsgivaren och tillverkaren delvis eller helt tillverkas på ett annat apotek. Med uppdragsgivare avses den apotekare som låter tillverka preparatet. Med tillverkare avses den apotekare som framställer preparatet.

Dokumentation

Samtliga regelverk, instruktioner och kataloger som utarbetats för ledning av verksamheten, upprätthållande av önskad kvalitetsnivå och säkring av läkemedlens kvalitet samt handlingar som bekräftar utförda åtgärder och anteckningar i sådana handlingar.

Egenvårdsläkemedel

Läkemedel som får expedieras på apoteket utan recept.

Egna läkemedelspreparat

Egenvårdsläkemedel som tillverkas för lagring på ifrågavarande apotek eller ett filialapotek till detta.

Ett sjukhusapoteks, en läkemedelscentral eller Militärapotekets läkemedelspreparat som tillverkats för lagring.

Med ovannämnda egna läkemedelspreparat avses inte läkemedelspreparat som förekommer i fastställda farmakopéer eller allmänna instruktionsböcker.

Ex tempore -läkemedelspreparat

Ett egenvårds- eller receptläkemedel som tillverkas på apoteket på beställning

Iordningsställande av läkemedel i bruksfärdigt skick

Åtgärd eller åtgärder som är nödvändiga att vidtas på läkemedelspreparatet innan läkemedlet kan ges till patienten.

Karantän

Förbud att använda sådana råvaror, halvfärdiga preparat och läkemedelspreparat samt förpackningsmaterial och etiketter som ännu inte har godkänts och som ska förvaras åtskilt från de godkända materierna och varorna.

Produktfel

Kvalitetsavvikelse som förekommer i ett läkemedel eller dess förpackning avsett för humant eller veterinärt bruk som överlåtits från läkemedelsfabrik eller som tillverkats på och överlåtits från apotek, sjukhusapotek eller läkemedelscentral. Kvalitetsavvikelse gäller hela satsen, en del av den eller en enskild förpackning.

Referensprov

Ett prov som tas av en avtalstillverkad sats.

Råvara

Verksam substans och hjälpsubstans som används vid tillverkning av läkemedel

Sats

En bestämd mängd av en råvara eller ett läkemedelspreparat som har tillverkats samtidigt, av samma råvaror och i samma tillverkningsprocess och som sålunda kan förutsättas vara av jämn kvalitet.

Satsnummer

Nummer- eller bokstavskod eller en kombination av dessa som identifierar satsen.

Sterila läkemedelspreparat

Läkemedelspreparat som inte får innehålla levande organismer. Sterila läkemedelspreparat indelas i två grupper:

- Preparat som steriliseras i slutna slutliga förpackningar efter tillverkningen.
- Preparat som inte kan steriliseras i sin slutliga förpackning och som ska tillverkas aseptiskt.

Trafikfarliga läkemedel

Läkemedel som kan nedsätta användarens prestationsförmåga i trafiken eller i arbetsuppgifter som kräver precision.

5 Kvalitetssäkring

5.1 Personal

Den personal som deltar i tillverkningen av läkemedel ska göras förtrogen med sina uppgifter och de förfaranden och instruktioner som ska iakttas vid läkemedelstillverkning. Regelbunden fortbildning och GMP-utbildning skall ges de personer som deltar i läkemedelstillverkningen för att deras yrkesskicklighet ska kunna upprätthållas. Utbildningen ska dokumenteras.

Endast en legitimerad farmaceut eller provisor får självständigt tillverka läkemedel. Den övriga personalen kan vid tillverkning av läkemedel delta i assisterande uppgifter, förutsatt att den person som ansvarar för tillverkningen (apotekare, ansvarig provisor eller farmaceut) skriftligen gett tillstånd därtill och förutsatt att personalen före tillverkningen fått vederbörlig utbildning och handledning. Den farmaceutiska personalen handleder och övervakar den övriga personalens deltagande i assisterande uppgifter vid läkemedelstillverkningen.

5.2 Utrymmen

5.2.1 Tillverknings- och lagringsutrymmen

Läkemedlen tillverkas i separata, för detta ändamål reserverade utrymmen som är lämpliga för ändamålet och där läkemedelspreparatens eventuella särskilda krav beaktas. Utrymmen ska planeras och konstrueras dels så att den övriga verksamheten i enheten inte utgör en risk för läkemedelstillverkningen, dels så att läkemedelstillverkningen inte orsakar olägenheter för den övriga verksamheten i enheten. Utrymmen ska vad gäller konstruktion och ytmaterial vara sådana att de är lätta att rengöra.

För att förhindra korskontamination ska dammande arbetsmoment i mån av möjlighet skiljas åt från övrig tillverkning och damm ska på ett vederbörligt sätt avlägsnas.

För mottagning och kontroll av varor ska det finnas ett för ändamålet reserverat utrymme.

Enligt 3 § i statsrådets förordning om detaljförsäljning av kemikalier (573/2011) skall giftiga eller mycket giftiga kemikalier förvaras i ett låst utrymme. Enligt 26 § i narkotikalagen (373/2008) ska narkotika lagras eller annars förvaras på en särskild, låst plats som utomstående inte har tillträde till.

5.2.1.1 Rengöring av tillverknings- och lagringslokaler samt uppföljning av produktionsförhållandena

Apotekets tillverknings- och lagringsutrymmen ska vara ändamålsenliga med hänsyn till de olika kraven på förvaring av råvaror, halvfärdiga preparat, läkemedelspreparat och förpackningsmaterial. Förvaringsförhållandena ska kontrolleras enligt instruktionerna och journal ska föras över uppföljningen av förhållandena. Avvikelseernas betydelse för läkemedelskvaliteten skall utvärderas och dokumenteras. Åtgärder som påkallas av avvikelser ska dokumenteras.

Städredskap, som används vid städning av tillverkningsutrymmen, ska förvaras i ett separat utrymme. Rengöringen av tillverkningsutrymmen samt kontrollen av förhållandena ska utföras enligt instruktioner. Journal ska föras över rengöringen och uppföljningen av produktionsförhållandena. Utrymmenas mikrobiologiska renhetsnivå ska kontrolleras regelbundet och tillräckligt ofta för att en tillräckligt hög mikrobiologisk kvalitet ska kunna säkerställas.

5.2.2 Utrymme för iordningsställande av läkemedel i bruksfärdigt skick

För iordningsställande av läkemedelspreparat i bruksfärdigt skick ska ett lämpligt ställe reserveras som uppfyller arbetarskyddskraven och är avsett för detta ändamål.

5.2.3 Utrymme för hantering och tillfällig lagring av läkemedelsavfall

Ett adekvat utrymme ska reserveras för läkemedelsavfall och apoteket ska ha skriftliga instruktioner för hantering av avfallet. Läkemedelsavfallet ska på apoteket förvaras skilt från de läkemedel som ingår i försäljningslagret.

5.3 Apparater och redskap

Läkemedelstillverkaren ska ha lämpliga apparater och redskap för läkemedelstillverkning och kvalitetskontroll.

Före ibruktagande av varje enskild apparat ska dess lämplighet och funktionsduglighet säkerställas. Apparaterna ska användas, rengöras, underhållas och kalibreras i enlighet med godkända instruktioner. Underhålls-, kalibrerings- och uppföljningsåtgärder ska dokumenteras. En för uppgiften utsedd ansvarig person ska skriftligt godkänna tester, underhåll och reparationer som utförs av en utomstående leverantör.

Redskap som används vid tillverkning av läkemedel ska vara lämpliga för sitt ändamål. Det ska finnas skriftliga instruktioner om rengöring av redskapen.

Funktionsdugligheten hos en autoklav, en torrsterilisator och ett laminarskåp samt annan apparatur som påverkar läkemedelskvaliteten och -säkerheten ska kontrolleras regelbundet, dock minst med 12 månaders mellanrum. Om en sådan apparat befinner sig fungera bristfälligt ska den inte användas förrän orsaken till avvikelserna från kraven utretts och en ny kontroll utförts med godkända resultat. Åtgärder som påkallas av avvikelser ska dokumenteras.

En apparat eller ett redskap som konstaterats eller misstänks vara felaktig får inte användas vid tillverkning eller kvalitetskontroll av läkemedel. Den ska tydligt märkas med en upplysning om att den är i olag. Om en felaktig apparat har hunnit användas inom läkemedeltillverkningen ska felets inverkan på läkemedlets kvalitet utvärderas. Denna utvärdering skall dokumenteras.

5.4 Dokumentation

Syftet med dokumentationen är att hindra risk för misstag i förbindelse med att information enbart ges muntligt samt att påvisa att åtgärderna vidtagits enligt godkända förfaringssätt.

Genom dokumentationen ska det vara möjligt att utan svårigheter spåra alla råvaror och material som använts vid tillverkningen av läkemedel, lokaler och anordningar, tilldragelser i samband med tillverkningen och tidpunkterna för dessa samt utförda undersökningar och de personer som deltagit i tillverkningen.

Dokumentationen över läkemedeltillverkningen ska förvaras i ett år från och med läkemedlets utgångsdatum, dock minst i fem år.

5.4.1 Instruktioner

De åtgärder och uppgifter som direkt eller indirekt har samband med tillverkningen av läkemedel och läkemedlens kvalitet och som för att säkra kvaliteten alltid ska utföras på samma sätt, ska beskrivas i skriftliga instruktioner. Instruktionerna godkänns av apotekaren eller en provisor eller farmaceut som han eller hon har skriftligen befullmäktigat. På ett sjukhusapotek och på en läkemedelscentral godkänns instruktionerna av den personen ansvarar för verksamhetsenheten eller en provisor eller farmaceut som skriftligen bemyndigats av denne.

Personalen ska utbildas till att arbeta i enlighet med instruktionerna. Eventuella avvikelser från förfaranden enligt instruktionerna ska skrivas in i tillverkningsdokumentationen för läkemedlet och betydelsen av avvikelserna för produktkvaliteten ska bedömas och dokumenteras innan produktsatsen släpps ut i handeln.

5.4.2 Tillverkningsanvisningar

Läkemedel som tillverkas för lagring ska tillverkas i enlighet med gällande tillverkningsanvisning. Instruktionerna godkänns av apotekaren eller en provisor eller farmaceut som han eller hon har skriftligen befullmäktigat. På ett sjukhusapotek och på en läkemedelscentral godkänns instruktionerna av den personen som ansvarar för verksamhetsenheten eller en provisor eller farmaceut som skriftligen bemyndigats av denne.

Om varje enskilt läkemedelspreparat ska åtminstone följande uppgifter framgå av tillverkningsanvisningen:

- preparatets namn
- läkemedelsform och -styrka
- satsstorlek
- för tillverkningssatsen nödvändiga råvaror, deras mängder och kvalitet
- beskrivning av förpackningsmaterialet
- beskrivning av märkningen av preparatet (etiketten)
- detaljerad tillverkningsanvisning
- anvisning om fördelning i försäljningsförpackningar
- kvalitetskrav på den färdiga produkten
- anvisningar om kvalitetskontroll
- hållbarhetstid i fastställda lagringsförhållanden
- den som utarbetat och godkänt anvisningen
- datum då anvisningen träder i kraft.

Vid behov och där det är tillämpligt skrivs tillverkningsanvisningar med ovan nämnda uppgifter också för ex tempore -läkemedelspreparat.

5.4.3 Satsdokumentation av läkemedel som tillverkas för lagring

Satsdokumentation ska utarbetas för varje enskild sats av läkemedelspreparat som tillverkas för lagring. Av dokumentationen ska åtminstone följande uppgifter framgå:

- preparatets namn
- läkemedelsform och -styrka
- satsnummer
- använda råvaror, deras mängder och satsnummer
- de använda råvarornas giltighetstid och kvalitet
- numret på steriliseringssatsen av på apoteket steriliserade råvaror och redskap som använts vid läkemedelstillverkningen
- inlednings- och avslutningstidpunkt för tillverkningen
- kritiska tillverkningsskeden med tillverkarens kvittering (räkneoperationer som hänför sig till tillverkningen ska dokumenteras och, om möjligt, kontrolleras av en annan person med farmaceutisk utbildning).
- eventuella processkontrollresultat
- tillverkad mängd
- resultaten av kvalitetskontrollen
- numret på dokumentationen av kvalitetskontrollen
- eventuella avvikelser och deras betydelse för läkemedelskvaliteten skall utvärderas och dokumenteras
- åtgärder som påkallas av eventuella avvikelser ska dokumenteras
- anteckning om godkännande av preparatet för förpackning

- datum för godkännande och godkännarens namnteckning

De anteckningar som ska göras i satsdokumentationen ska föras in samtidigt med tillverkningsåtgärderna, förutsatt att förhållandena under tillverkningen tillåter det.

En provisor eller farmaceut godkänner satsen för förpackning utgående från satsdokumentationen och resultaten av kvalitetskontrollen.

5.4.4 Satsdokumentation av ex tempore -preparat

För varje ex tempore -preparat ska en satsdokumentation göras som innehåller minst följande uppgifter:

- läkemedelsform
- satsnummer
- använda råvaror samt deras mängder och satsnummer
- de använda råvarornas giltighetstid och kvalitet
- numret på steriliseringssatsen av på apoteket steriliserade råvaror och redskap som använts vid läkemedelstillverkningen
- tidpunkt för tillverkningen
- tillverkare
- tillverkad mängd
- förskrivaren av preparatet / receptnummer (om förskrivits på recept)
- klientens / patientens namn / avdelningens namn / receptnummer (om förskrivits på recept)

Anteckningarna i satsdokumentationen görs samtidigt som tillverkningsåtgärderna om tillverkningsförhållandena medger detta.

5.4.5 Förpackningsdokumentation

Journal ska föras över läkemedel som förpackats för lagring. Av journalen ska framgå:

- satsnummer (förpackningssatsens löpande nummer, ifall spårandet inte på annat sätt går att säkra)
- förpackningens inlednings- och avslutningstidpunkt
- namn, satsnummer och mängd av det förpackade läkemedlet, läkemedelssubstansen eller vegetabiliska eller animaliska ämnet
- godkännandet av förpackningsplatsen (se punkt 6.3)
- förpackad mängd
- förpackare
- namnteckning av den provisor eller farmaceut som godkänt förpackningssatsen för försäljning

För att förpackningsåtgärderna gällande förpackade läkemedelspreparat, läkemedelssubstanser och vegetabiliska eller animaliska ämnen ska kunna spåras, ska på etiketten märkas förpackningssatsens löpande nummer, ifall spårandet inte på annat sätt går att säkra.

Förpackningsdokumentationen är en del av tillverkningsdokumentationen för satsen. När den tillverkade satsen godkänns till försäljning ska förpackningsdokumentationen och eventuella avvikelser som förekommit

under packningen bedömas som en del av tillverkningsdokumentationen. Förpackningsdokumentationen om läkemedelspreparat, läkemedelssubstanser och vegetabiliska eller animaliska ämnen ska förvaras i fem år räknat från förpackningsdatum.

5.4.6 Dokumentation av kvalitetskontrollen

En journal ska föras över undersökningen av halvfärdiga preparat, läkemedelspreparat, råvaror och vegetabiliska eller animaliska ämnen samt över deras godkännande till förbrukning eller förkastande.

Av det undersökta materialet ska framgå:

- undersökningens löpande nummer för ifrågavarande år
- namn och kvalitet på det undersökta materialet
- undersökningsdatum
- utförda undersökningar och resultat eller hänvisning till satsdokumentation av eget preparat
- hänvisning till undersökningsmetod
- säljarens namn
- mottagen mängd
- ankomstdag
- leverantörens eller tillverkarens satsnummer
- farmakopé eller instruktionsbok enligt vilken tillverkaren eller säljaren har undersökt materialet
- undersökarens namnteckning
- anteckning om godkännande eller förkastande av materialet samt underskrift av den provisor eller farmaceut som fattat beslutet.

Om det anskaffade materialet har åtföljts av tillverkarens eller säljarens intyg om kvalitetskontroll och kvalitetskontrollundersökningen har till vissa delar grundat sig på detta intyg, ska intyget förvaras och märkas med motsvarande undersökningsnummer.

I den ovannämnda dokumentationen ska även övriga kvalitetskontrollundersökningar antecknas, som direkt eller indirekt har anknytning till läkemedlets kvalitet. Det är inte nödvändigt att separat anteckna kvalitetskontrollundersökningar som man låtit utföra utanför enheten, men utlåtanden om dessa ska förvaras och de ska vara godkända av apotekaren eller en av henne/honom för detta skriftligen befullmäktigat person.

6 Läkemedelstillverkning

6.1 Råvaror och förpackningsmaterial

När råvaruförpackningar och förpackningsmaterial tas emot kontrolleras att de är i skick och att förpackningarna är obrutna. Omedelbart efter att råvaruförpackningar och förpackningsmaterial tagits emot ska det sättas i karantän. Förfarandena för karantän och godkännande eller förkastande av material ska fastställas genom en instruktion.

För att hindra att råvaruförpackningar och förpackningsmaterial som ligger i karantän tas i bruk eller säljs ska det isoleras och tydligt märkas med en upplysning om att användning och försäljning är förbjudet.

Det bör säkerställas att alla råvaror som används vid läkemedelstillverkningen, förpackningsmaterial samt etiketter och övriga tryckta försäljningsemballage uppfyller vederbörliga kvalitetskrav innan de godkänns för användning. Detta gäller även läkemedelssubstanser och vegetabiliska eller animaliska ämnen som säljs som sådana till allmänheten.

6.2 Åtgärder under tillverkningen

Vid tillverkning och förpackning av en sats läkemedelspreparat för lagring och vid behov även vid ex tempore -tillverkning ska kärl, apparater eller deras omedelbara närhet märkas med namn och satsnummer av det läkemedelspreparat som tillverkas eller förpackas.

För undvikande av sammanblandning får olika satser av läkemedelspreparat inte tillverkas samtidigt på samma ställe.

Tillverkade, icke-undersökta läkemedelspreparat eller halvfärdiga preparat ska hållas i karantän under den tid kvaliteten kontrolleras.

Läkemedelspreparatet ska packas så snabbt som möjligt efter tillverkningen.

6.3 Förpackning av läkemedelspreparat

Olika läkemedelspreparat eller olika satser av samma läkemedelspreparat ska inte packas samtidigt på samma arbetsställe.

För att undvika sammanblandning ska olika slag av etiketter förvaras var för sig. Etiketter reserveras i en mängd som motsvarar den sats som ska packas. Om fler etiketter måste framställas eller om etiketter måste förstöras ska detta ske på ett spårbart sätt.

De märkningar som görs på etiketterna, såsom satsnummer och utgångsdatum, ska göras genom stämpling eller genom en motsvarande metod som förhindrar skrivfel på etiketten.

Innan packandet inleds ska den som övervakar arbetet försäkra sig om att förpackningsplatsen är ren och att enbart det preparat som ska packas är på plats jämte riktiga förpackningsmaterial och etiketter försedda med korrekt märkning. Denna kontroll ska bokföras.

Efter avslutat packande får färdiga läkemedelsförpackningar, eventuella kvarblivna, opackade läkemedelspreparat och förpackningsmaterial inte flyttas förrän förpackningsövervakaren har kontrollerat och i förpackningsdokumentationen antecknat att förpackningen är godkänd.

Då en hel sats läkemedelspreparat är packad ska antalet färdiga förpackningar jämföras med den mängd som nämns i

satsdokumentationen för ifrågavarande sats och mängden ska antecknas. Avvikelser i antalet färdiga förpackningar och mängden i satsdokumentationen ska klarläggas innan satsen godkänns för försäljning.

Tillsammans med läkemedelspreparatet ska vid behov expedieras ett doseringstillbehör som lämpar sig för ändamålet.

6.4 Märkning av läkemedelspreparat

På ett läkemedel som tillverkats eller förpackats för lagring ska följande uppgifter ingå på finska och svenska:

- läkemedelspreparatets namn, styrka och läkemedelsform
- sammansättning
- förpackningsstorlek
- administreringsväg och administreringsväg (för parenterala preparat eller om det annars är nödvändigt)
- tillverkare
- satsnummer
- sista användningsdatum
- hållbarhetstiden som angetts för läkemedelspreparatet efter öppnande, iordningsställande i bruksfärdigt skick eller utspädning ska vid behov antecknas på förpackningen
- indikation och dosering (vid behov med anteckningen "För djur")
- förvaringsanvisningar om de behövs
- samtliga förpackningar ska märkas med en varning om att läkemedelspreparat ska hållas utom syn- och räckhåll för barn
- övriga uppgifter som behövs för riktig användning av läkemedlet (t.ex. "sväljes hela")
- preparat som är trafikfarliga eller som i övrigt minskar prestationsförmågan ska förses med en röd varningstriangel
 - som tillverkas på apotek är
 - preparat som motsvarar de läkemedel som hör till trafikfarliga läkemedel och som förutsätter försäljningstillstånd
 - läkemedelspreparat som innehåller 100 g/l eller mera alkohol omräknat till etanol (96 %) med undantag av läkemedel som doseras droppvis
 - läkemedelspreparat som innehåller 10 mg kodein eller 12,8 mg kodeinfosfathemihydrat eller 13,4 mg kodeinfosfateskvihydrat eller mera per rekommenderad engångsdos.
 - andra nödvändiga varningar

På ett ex tempore -preparat som tillverkats eller förpackats ska uppgifterna ingå på finska eller svenska.

Vid märkning av försäljningsemballaget ska vad gäller de hjälpsubstanser som använts beaktas Europeiska kommissionens instruktion "Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use"⁴.

⁴ <http://www.ema.europa.eu>

Förpackningarna som innehåller parenterala preparat, kutant eller lokalt administrerade preparat, ögonläkemedel och inhalationspreparat ska märkas med samtliga hjälpsubstanser, dvs. med fullständig sammansättning av preparatet.

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdets föreskrift om märkning av försäljningsemballage och bestämmelserna om bipacksedlar för läkemedelspreparat samt anvisningar om förpackningsmärkning och bipacksedel för läkemedelspreparat ska i tillämpliga delar iakttas.

6.5 Sterila läkemedelspreparat

Vid tillverkning av sterila läkemedelspreparat ska särskild noggrannhet iakttas och tillverkningen ska ske i enlighet med instruktionerna. Vid steril tillverkning efterföljs i tillämpliga delar Europeiska kommissionens GMP-handbokens bilaga 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products). Mer detaljerade instruktioner om god tillverkningssed vid tillverkning av sterila läkemedel har publicerats bl.a. i PIC/S instruktioner och rekommendationer samt i WHO:s regelverk om läkemedelstillverkning.

De personer som deltar i aseptisk tillverkning av läkemedel ska noggrant utbildas för och handledas i de särskilda krav som arbetet i sterila utrymmen ställer. Under tillverkningen ska lämplig skyddsbeklädnad och andra skydd användas. Funktionen av den aseptiska arbetsmetoden ska kontrolleras regelbundet, dock minst med 12 månaders mellanrum. Detta gäller för varje person som deltar i aseptisk tillverkning och sker genom simulation av tillverkningen och förpackningen av ett sterilt läkemedelspreparat på verksamhetsenheten. Vid val av simulerade preparat ska hänsyn tas till kritiska läkemedelspreparat som tillverkas på ifrågavarande verksamhetsenhet (vad gäller tillverkningsmängder). Arbetsmetodens funktion ska säkerställas under kritiska förhållanden.

Redskap, förpackningsmaterial, råvaror och läkemedelspreparat ska steriliseras i enlighet med instruktionerna. Vid steriliseringen ska steriliseringsmetoderna och -förhållandena i Europafarmakopén följas.

Varje förpackning av redskap, förpackningsmaterial, råvaror och läkemedelspreparat som ska steriliseras ska förses med indikatorer som visar att förpackningarna har genomgått en steriliseringsprocess. Förpackningen ska förses med numret på steriliseringstillfället, steriliseringsdatum och sista användningsdatum. Anvisningar ska utfärdas om upprepad förpackning och förnyad sterilisering.

Steriliseringsprocessernas funktion ska regelbundet säkerställas. Bok ska föras över steriliseringen. Denna ska uppta numret på steriliseringstillfället, datum och det steriliserade materialet samt initialerna till den person som utfört steriliseringen.

6.6 Avtalstillverkning

Avtalstillverkningen gäller egenvårdspreparat som framställs på lager samt ex tempore -preparat som förskrivits av läkare, tandläkare eller veterinär.

Bestämmelserna om avtalstillverkning tillämpas också på undersökningar som gäller kvalitetskontroll av apotekstillverkade läkemedel och som utförs på ett annat än apotekets laboratorium samt på en kvalitetssäkring av vilken som helst arbetsprestation i anslutning till läkemedelsframställning som anskaffas som en köpt tjänst.

Enligt § 12 a i läkemedelslagen förutsätter avtalstillverkning på apotek tillstånd av Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet.

6.6.1 Kvalitetsavtal

Avtalstillverkningen baserar sig på ett skriftligt avtal som både uppdragsgivaren och avtalstillverkaren har godkänt och undertecknat. I avtalet ska tillräckligt noggrant anges detaljerna i anknytning till arbetet samt parternas skyldigheter, ansvar och rättigheter.

Kvalitetsavtalet ska innehålla följande uppgifter:

- det avtalstillverkade läkemedelspreparatets namn och läkemedelsform
- kvalitetskrav för råvaror och förpackningsmaterial, anskaffning, kvalitetskontroll och godkännande för bruk av dessa
- en beskrivning av den apparatur och de arbetsutrymmen som används för avtalstillverkning
- personalen som deltar i avtalstillverkningen samt dess utbildning
- en beskrivning av tillverkningsprocessen och övervakningen av den
- en beskrivning av instruktionerna för tillverkning, kvalitetskontroll och verksamhet samt dokumentation i samband med tillverkningen.
- en beskrivning av dokumentationsförvaringen samt vilka dokument som avtalstillverkaren sänder till uppdragsgivaren
- förvaring av referensprov
- tillverkarens rätt att till tredje part överföra uppdrag som anknyter till tillverkning eller undersökning
- uppdragsgivarens rätt att inspektera avtalstillverkarens verksamhet och utrymmen
- parternas inbördes informationskyldighet
- giltighetstid

När apotekaren på det apotek som är uppdragsgivare byts ut ska de avtal som gäller avtalstillverkning upprättas på nytt. Om inga förändringar sker i fråga om tillverkare och det preparat som ska framställas, kan verksamheten fortsätta oavbrutet. Flyttar däremot apotekaren som är uppdragsgivare till ett annat apotek, förblir avtalet mellan uppdragsgivaren och tillverkaren i kraft, om inte annat överenskommit. Vid byte av tillverkare uppgörs alltid ett nytt avtal.

6.6.2 Uppdragsgivarens ansvar

Uppdragsgivaren ska förvissa sig om avtalspreparatets kvalitet och att tillverkningen sker på ett vederbörligt sätt.

Innan avtalet undertecknas ska uppdragsgivaren försäkra sig om att tillverkaren har förutsättningar att genomföra avtalstillverkningen. Detta ska säkerställas genom en skriftlig bedömning som görs av uppdragsgivaren

själv eller av någon annan uppdragsgivare, på ett inspektionsprotokoll som en myndighet upprättat om tillverkaren eller på ett annat dokument eller förfarande som är lämpligt för ändamålet.

Under avtalets giltighetstid ska uppdragsgivaren övervaka att verksamheten sker enligt avtalet. Uppdragsgivaren ska delge tillverkaren alla klagomål som gäller avtalspreparatets kvalitet så att tillverkaren vid behov kan vidta eventuella förbättrande åtgärder. Får uppdragsgivaren kännedom om ett produktfel i avtalspreparatet, ska han eller hon utan dröjsmål meddela tillverkaren detta.

Det avtalstillverkade läkemedelspreparatet eller preparatsats överläts till försäljning av uppdragsgivaren efter det att han eller hon har försäkrat sig om dess kvalitet.

6.6.3 Tillverkarens ansvar

Tillverkarens lokaler, anordningar, personal, dokumenteringssystem och förfaringssätt ska vara lämpliga för avtalstillverkning och för att läkemedlen tillverkas enligt god tillverkningssed.

Tillverkaren ska informera sin avtalspart om de betydande ändringar i verksamhetsutrymmen och produktionsarrangemang som kan påverka kvaliteten hos de läkemedelspreparat som avtalet gäller.

Av tillverkarens bokföring över produktionspartier och distributionen av dem ska de partier som levererats till uppdragsgivaren kunna spåras

Om tillverkaren överför åtgärder i anknytning till tillverkning och kvalitetskontroll till tredje part förutsätter detta ett godkännande av uppdragsgivaren.

6.7 Beredning, hantering och förvaring av vatten

Förfaranden vid hantering av vatten ska beskrivas i en instruktion.

Vatten som används vid tillverkning av läkemedel ska till sin kemiska och mikrobiologiska kvalitet överensstämja med gällande Europafarmakopé och vara lämpligt för ändamålet.

Vattnet ska beredas på ett sätt som motsvarar dess användningssyfte. Skriftliga instruktioner ska utfärdas för underhåll, rengöring och service av apparatur som används för vattenberedningen, och processen ska dokumenteras.

Vatten som används vid tillverkning av läkemedel ska förvaras i kärl där vattnets egenskaper inte förändras. Vid framställandet av peroralt administrerade läkemedel kan renat vatten förvaras öppnat i rumstemperatur i ett dygn och svalt i sju dygn

Kvaliteten hos apotekstillverkat vatten ska säkerställas genom lämpliga undersökningar minst två gånger om året genom provtagning ur förvaringskärl efter längsta tillåtna förvaringstid.

7 Kvalitetskontroll

7.1 Reagenser

Reagenser som har tillverkats i enheten ska förses förutom med reagensens namn och styrka, hänvisning till tillverkningsanvisningar, giltighetstid och andra nödvändiga anteckningar, även med tillverkningsdatum samt tillverkarens initialer.

7.2 Råvaror

Kvaliteten på råvaror som används vid tillverkning av läkemedel och kvaliteten på läkemedelssubstanser och vegetabiliska eller animaliska ämnen som säljs som sådana till allmänheten ska kontrolleras genom undersökningar innan de tas i bruk eller säljs.

Om ovannämnda råvaror skaffats på en läkemedelsfabrik, läkemedelspartiaffär eller ett annat apotek och om det med leveransen följer ett analysintyg för satsen, kan kvalitetskontrollundersökningar ersättas på basis av detta intyg, med undantag av identifiering som ska göras för varje mottagen sats och förpackning. Tillförlitligheten av råvaruleverantören ska kunna säkerställas på ett vederbörligt sätt.

Kvalitetskontrollundersökningarna ska göras enligt gällande farmakopé eller genom en annan metod som anses tillförlitlig.

Råvaror och vegetabiliska och animaliska ämnen som undersökts och som uppfyller kvalitetskraven överläts för förbrukning genom att de uppgifter som förutsätts i punkt 5.4.6 (Dokumentation av kvalitetskontrollen) antecknas i kvalitetskontrolldokumentationen. Motsvarande undersökningsnummer ska antecknas på varje råvaruförpackning som ingår i en undersökt sats.

7.3 Etiketter och tryckta märkningar på försäljningsemballage

Riktigheten av märkningar på etiketter och tryckta anteckningar på försäljningsemballaget ska kontrolleras innan de godkänns för bruk.

Det ska finnas en godkänd basmodell för varje etikett och för andra tryckta märkningar på försäljningsemballaget. Genom att jämföra en mottagen etikett med basmodellen kan man försäkra sig om etikettens riktighet.

7.4 Läkemedelspreparat

Läkemedelspreparaten undersöks och godkänns för användning enligt gällande kvalitetskontrollanvisningar och instruktioner. Läkemedelspreparatet frisläpps för bruk och försäljning genom att de omständigheter som förutsätts i punkt 1.4.5 (Dokumentation av kvalitetskontrollen) bokförs i dokumentationen om kvalitetskontroll. Godkännaren bör i mån av möjlighet vara en annan person än den som tillverkat läkemedlet.

8 Produktfel

Klagomål som gäller apotekens, sjukhusapotekens eller läkemedelscentralens egna preparat eller ex tempore -preparat ska bokföras och en uppskattning ska göras huruvida klagomålet är befogat. Om en sats av ett läkemedelspreparat eller en del därav konstateras vara farligt eller skadligt för användarens hälsa ska en sådan sats omedelbart avlägsnas från förbrukningen. Produktfelen ska anmälas till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet efter att de nödvändiga åtgärder som fallet kräver har vidtagits.

Klagomål ska behandlas och läkemedelspreparat som befunnits vara felaktiga ska avlägsnas från försäljning eller förbrukning i enlighet med en instruktion som uppgjorts för ändamålet.

Produktfel som förekommer i avtalstillverkade preparat ska anmälas till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet såsom beskrivs i Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdets föreskrift om behandling av produktfel. Det primära ansvaret för hanteringen av produktfelet ligger hos den som låtit tillverka preparatet hos avtalstillverkaren.

9 Anmälningar till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet

9.1 Egna läkemedelspreparat

Apotek, Militärapoteket, sjukhusapotek och läkemedelscentraler ska förhandsanmäla sina egna läkemedelspreparat till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdets.

En förhandsanmälan ska göras minst två månader innan preparatet tas i bruk.

Förhandsanmälan ska innehålla följande uppgifter:

- preparatets namn och läkemedelsform
- fullständig sammansättning (per dosenhet, gram eller milliliter) samt råvarornas kvalitet
- tillverkningsanvisning
- preparatets egenskaper och beskrivning
- kvalitetskrav på preparatet
- kvalitetskontrollundersökningar av preparatet
- etikett
- indikationer för preparatet
- dosering
- giltighetstid
- förvaringsanvisningar
- en redogörelse över eventuella undersökningar om hållbarhet eller någon annan motivering till hur giltighetstiden bestämts

9.2 Ex tempore -preparat

Under föregående kalenderår framställda ex tempore -preparat anmäls till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet under januari månad enligt följande:

- antal ex tempore -recept (apoteken) / antal ex tempore -distributionsrader eller mängden på framställningssatser (sjukhusapotek och läkemedelscentral)
- steril / icke-steril
- läkemedelsform
- verksam substans
- framställd mängd

Anmälningsplikten gäller inte läkemedelspreparat som iordningsställts i bruksfärdigt skick.

Apoteken, filialapoteken, sjukhusapoteken och läkemedelscentralen ska inom januari månad också anmäla under föregående kalenderår för ex tempore - eller annan läkemedeltillverkning inhandlad verksam substans samt inhandlad mängd.

9.3 Avtalspreparat

Enligt 12 § 2 mom. i läkemedelslagen ska den som låter tillverka läkemedel (uppdragsgivaren) anmäla avtalstillverkningen till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet innan verksamheten inleds.

Anmälningen tillställs Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet och ska innehålla följande uppgifter:

- uppdragsgivare
- tillverkare och verksamhetslokalens gatuadress
- en förteckning över de läkemedelspreparat eller läkemedelsformer som anmälan gäller
- en redogörelse över hur uppdragsgivaren har försäkrat sig om tillverkarens förutsättningar att genomföra avtalstillverkningen
- ett omnämnande om att parterna har undertecknat ett kvalitetskontrakt som gäller avtalstillverkning
- datum för avtalet

Avtalet eller en avskrift av den behöver inte fogas till anmälningen.

Mängden av läkemedelspreparat som under föregående år framställts genom avtalstillverkning anmäls till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet årligen i januari, specificerad enligt läkemedelsform. Anmälan görs av tillverkaren.

10Handledning och rådgivning

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet ger vid behov handledning och råd i tillämpningen av föreskriften samt i god tillverkningssed för läkemedel.

11 Ikraftträdande

Denna föreskrift träder i kraft 1.1.2012.

Överdirektör

Sinikka Rajaniemi

Överprovisor

Anna von Bonsdorff-Nikander

Sändlista

Apoteken
Filialapoteken
Sjukhusapoteken
Läkemedelscentralerna
Militärapoteket

För kännedom

Social- och hälsovårdsministeriet
Jord- och skogsbruksministeriet
Arbets- och näringsministeriet
Finlands Kommunförbund
Finlands Apotekareförbund
Finlands Farmaciförbund
Finlands Provisorsförening rf
Servicefacket PAM, avdelningen för apoteksbranschen
Helsingfors universitetsapotek
Östra Finlands universitetsapotek
Apoteksvarugrossisterna rf
Läkemedelsindustrin rf
Rinnakkaislääketeollisuus ry
Föreningen för parallellimportörer av läkemedel i Finland rf
Helsingfors universitet, farmaceutiska fakulteten
Östra Finlands universitet, hälsovetenskapliga fakulteten
Åbo Akademi, fakultetsområdet för naturvetenskaper och teknik, enheten för farmaci
Livsmedelssäkerhetsverket Evira
Folkpensionsanstalten
Centret för Militärmedicin
Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården
Regionförvaltningsverken
Finlands Läkarförbund
Finlands Tandläkarförbund
Finlands Veterinärförbund
Pharmadata Oy
Receptum Oy