



Föreskrift 29.6.2022

Dnr FIMEA/2022/000806

**6/2022**

**Föreskrift från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet**

God tillverkningssed för läkemedel samt krav på tillverkning av läkemedel som används i kliniska läkemedelsprövningar

## Bemyndiganden

Läkemedelslag (395/1987) 9 § 3 mom. såsom det lyder i lagen 1200/2013, 11 § 4 mom. såsom det lyder i lagen 1258/2021, 10 § 3 mom. såsom det lyder i lagen 1112/2010 och 15 a § 4 och 7 mom. såsom de lyder i lagen 985/2021.

## Målgrupper

Läkemedelsfabriker  
Enheter som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar  
Sjukhusapotek och läkemedelscentraler som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar  
Sponsorer för kliniska läkemedelsprövningar

## Ikraftträdande

Föreskriften träder i kraft den 29.6.2022 och gäller tills vidare.

## Föreskrifter som upphävs

Föreskrift från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet 5/2019  
Föreskrift från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet 8/2019

## Genomförd EU-lagstiftning

Direktiv om god tillverkningssed för läkemedel:

- Europeiska kommissionens direktiv (EU) 2017/1572 om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för humanläkemedel (32017L1572, EUT L 238, 16.9.2017, s. 44)
- Kommissionens direktiv 91/412/EEG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed avseende veterinärmedicinska läkemedel (31991L0412, EGT L 228, 17.8.1991, s. 70)

Allmänt direktiv om humanläkemedel och förhindrande av att förfälskade läkemedel kommer in i den lagliga leveranskedjan för läkemedel:

- Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för humanläkemedel (32001L0062, EGT L 311, 28.11.2001, s. 67) ändrad genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG (32004L0027, EUT L 136, 30.4.2004, s. 34) och Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/62/EG (32011L0062, EUT L 174, 1.7.2011 s. 74).

## Direkt förpliktande EU-lagstiftning

Förordningen om veterinärmedicinska läkemedel:

- Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 av den 11 december 2018 om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv 2001/82/EG (32019R0006, EUT L 4, 7.1.2019, s. 43)

Förordningen om läkemedelsprovning:

- Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (32014R0536, EUT L 158, 27.5.2014, s. 1)

Delegerad förordning om god tillverkningssed för provningsläkemedel:

- Kommissionens delegerade förordning (EU) 2017/1569 om komplettering av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för provningsläkemedel för humant bruk och rutiner för inspektioner (32017R1569, EUT L 238, 16.9.2017, s. 12)

Förordning om god tillverkningssed vid tillverkning av aktiva substanser i humanläkemedel:

- Kommissionens delegerade förordning (EU) 1252/2014 om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser avsedda för humanläkemedel (32014R1252, EUT L 337, 25.11.2014, s. 1)

# Innehållsförteckning

<b>1</b>	<b>Allmänt .....</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>Tillverkning av humanläkemedel som används vid kliniska läkemedelsprövningar.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Föreskriftens tillämpningsområde ...</b>	<b>5</b>	<b>6.1</b>	<b>Språkrav för förpackningspåskrifter .....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Definitioner .....</b>	<b>5</b>	<b>6.2</b>	<b>Enheter som tillverkar läkemedel för kliniska prövningar enligt 15 a § 1 mom. i läkemedelslagen.....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Förhållande till andra föreskrifter och anvisningar.....</b>	<b>6</b>	<b>6.3</b>	<b>Tillverkning av prövningsläkemedel på sjukhusapotek och läkemedelscentraler.....</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>God tillverkningssed vid industriell tillverkning av läkemedel och uppgifter för personen som uppfyller läkemedelsfabrikens behörighetsvillkor .....</b>	<b>6</b>	<b>6.3.1</b>	<b>Begränsningar av tillverkningsverksamheten .....</b>	<b>8</b>
<b>5.1</b>	<b>Industriell tillverkning av läkemedel .....</b>	<b>6</b>	<b>6.3.2</b>	<b>Krav på tillverkningsverksamheten .....</b>	<b>8</b>
<b>5.2</b>	<b>Tillverkning av hjälpsubstanser ...</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>Handledning och rådgivning .....</b>	<b>11</b>
<b>5.3</b>	<b>Uppgifter för personen som uppfyller läkemedelsfabrikens behörighetsvillkor .....</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>Ikraftträdande .....</b>	<b>11</b>

## 1 Allmänt

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (nedan Fimea) fastställer de riktlinjer för god tillverkningssed för humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som ska följas vid industriell tillverkning av läkemedel, samt föreskriver om uppgifterna för personen som uppfyller behörighetsvillkoren. Certifiering av ett läkemedelsparti som utförs av en person som uppfyller behörighetsvillkoren, och frisläppning av partiet för distribution är delar av tillverkningen.

Dessutom utfärdar Fimea föreskrifter om språkkraven för förpackningspåskrifter för läkemedel som används i kliniska läkemedelsprövningar samt om kraven på tillverkning av prövningsläkemedel på sjukhusapotek och läkemedelscentraler.

## 2 Föreskriftens tillämpningsområde

Denna föreskrift gäller innehavare av fabrikstillstånd som tillverkar läkemedel industriellt enligt 8 § i läkemedelslagen, enheter som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar enligt 15 a § 1 mom. i läkemedelslagen samt sjukhusapotek och läkemedelscentraler som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med 15 a § 4 mom. i läkemedelslagen.

Föreskriften tillämpas också vid produktion och kvalitetskontroll av växtbaserade och homeopatiska preparat med försäljningstillstånd samt registrerade traditionella växtbaserade och homeopatiska preparat.

Förordningen gäller inte iordningsställande av läkemedel.

## 3 Definitioner

I denna föreskrift avses med:

**God tillverkningssed för läkemedel** (Good Manufacturing Practice, GMP) de arrangemang och procedurer vid läkemedelstillverkning och tillhörande kvalitetssäkring som används i syfte att säkerställa att läkemedlen för tillverkningens del uppfyller alla de krav som ställs på dem.

**Person som uppfyller behörighetsvillkoren** (Qualified Person, QP) den person som avses i 9 § 3 mom. och 15a§ 2 mom. i läkemedelslagen.

**Med iordningsställande av ett prövningsläkemedel** avses den eller de åtgärder som måste vidtas på ett läkemedel, innan det är klart för administrering till en försöksperson.

**Prövningsläkemedel** läkemedel som håller på att provas eller som används som referens, även ett placebopreparat, i en klinisk prövning enligt artikel 2.5 i förordningen om läkemedelsprövningar (EU) nr 536/2014.

**Tilläggsläkemedel** läkemedel som används i samband med en klinisk prövning i enlighet med prövningsprotokollet, men inte som prövningsläkemedel enligt artikel 2.8 i förordningen om läkemedelsprövningar (EU) nr 536/2014.

## 4 Förhållande till andra föreskrifter och anvisningar

Om god tillverknings sed som ska följas vid annan läkemedelstillverkning än läkemedelstillverkning enligt 8 § och 15 a § 1 mom. i läkemedelslagen bestäms i Fimeas föreskrift om tillverkning av läkemedel på apotek och i föreskriften om sjukhusapotekens och läkemedelscentralernas verksamhet.

## 5 God tillverknings sed vid industriell tillverkning av läkemedel och uppgifter för personen som uppfyller läkemedelsfabrikens behörighetsvillkor

### 5.1 Industriell tillverkning av läkemedel

Vid tillverkning av humanläkemedel ska kommissionens direktiv (EU) 2017/1572 om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG iakttas till den del vad gäller principer och riktlinjer för god tillverknings sed för humanläkemedel.

Vid tillverkning av aktiv substans ämnat för humanläkemedel ska principerna och riktlinjerna för god tillverknings sed angivna i kommissionens delegerade förordning (EU) 1252/2014 följas.

Vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska god tillverknings sed för läkemedel enligt direktiv 91/412/EEG iakttas.

I kommissionens handbok "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products": Del I och Del II inklusive bilagor (Annexes) samt Del IV, nedan kallad GMP-guiden ([https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)), redogörs närmare för hur verksamheten i samband med industriell produktion och kvalitetskontroll av läkemedelspreparat och läkemedelssubstanser bör organiseras för att uppfylla kraven på god tillverknings sed för läkemedel. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme PIC/S och World Health Organization WHO's webbplatser ger användbara anvisningar och exempel för att stödja implementeringen av god tillverknings sed för läkemedel (<http://www.picscheme.org>, <http://www.who.int/publications>). Anvisningarna och exemplen är inte bindande.

### 5.2 Tillverkning av hjälpsubstanser

En industriell tillverkare av humanläkemedel ska på grundval av riskbedömning fastställa lämplig god tillverknings sed för hjälpsubstanser som används vid tillverkningen av läkemedelspreparat. Riskbedömningen ska ske i enlighet med de riktlinjer som antagits av kommissionen för detta ändamål och ska såväl beakta kraven från andra lämpliga kvalitetssystem

samt hjälpsubstansernas ursprung och avsedd användning samt tidigare fall av kvalitetsbrister. Tillverkaren av läkemedelspreparatet ska säkerställa att fastställd lämplig god tillverknings sed följs. Alla de åtgärder som vidtagits för att fastställa och säkerställa lämplig god tillverknings sed för hjälpsubstanserna ska dokumenteras.

### 5.3 Uppgifter för personen som uppfyller läkemedelsfabrikens behörighetsvillkor

Uppgifterna för personen som uppfyller behörighetsvillkoren har fastställts i läkemedelsdirektiv 2001/83/EG (2011/62/EU) artikel 51 för humanläkemedel, och i förordning (EU) 2019/6 artikel 97.6–8 för veterinärmedicinska läkemedel. Uppgiftsbeskrivningarna har kompletterats i GMP-guidens bilaga 16 *Certification by a Qualified person and Batch Release* och Part IV *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products*.

Därtill vad som är föreskrivet i 30 t § läkemedelslagen och kommissionens delegerade förordning (EU) 2016/161 är att personen som uppfyller behörighetsvillkoren har som uppgift att säkerställa och på ett dokumenterat sätt bekräfta (certifiera) att ett läkemedelsparti har tillverkats enligt det försäljningstillstånd som är giltigt i det land som partiet är avsett för och med tillämpning av regler för god tillverknings sed som motsvarar minst Europeiska unionens regler för god tillverknings sed. Detta förutsätter bland annat att personen som uppfyller behörighetskraven har till sitt förfogande uppgifter om alla aktörer som medverkat i tillverkningen och leveransen av såväl läkemedelspreparatet som de i tillverkningen använda aktiva substanserna, hjälpsubstanserna och förpackningsmaterialen, oberoende av var aktörerna är belägna. I produktions- och försörjningskedjan får det endast finnas sådana aktörer som uppfyller villkoren av Europeiska unionens regler. Till exempel får ett läkemedelsparti eller ett parti veterinärmedicinska läkemedel, innan det har certifierats och frisläppts för distribution, förvaras endast i lokaliteter som nämns i ett sådant verksamhetstillstånd som avses i 8 § i läkemedelslagen.

Ett certifierat parti behöver inte certifieras på nytt så länge det hålls inom gränserna för det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och partiet åtföljs av tillbörligt bevis på certifieringen.

## 6 Tillverkning av humanläkemedel som används vid kliniska läkemedelsprövningar

### 6.1 Språkkrav för förpackningspåskrifter

Bestämmelser om förpackningspåskrifter för provnings- och tilläggläkemedel finns i 536/2014 X kap. i förordningen om läkemedelsprövningar 536/2014. Förpackningspåskrifterna ska vara på finska och vid behov på svenska. Om förpackningen inte ges till försökspersonen utan läkemedlet doseras av provningspersonalen, kan påskrifterna alternativt vara på engelska.

## 6.2 Enheter som tillverkar läkemedel för kliniska prövningar enligt 15 a § 1 mom. i läkemedelslagen

Bestämmelser om god tillverkningsssed, inklusive frisläppning av prövningsläkemedel till för användning i forskning, finns i kommissionens delegerade förordning (EU) 2017/1569 om komplettering av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningsssed för prövningsläkemedel för humant bruk och rutiner för inspektioner.

Förordningen kompletteras av anvisningen *Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second paragraph of the Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014* publicerad den 8 december 2017.

## 6.3 Tillverkning av prövningsläkemedel på sjukhusapotek och läkemedelscentraler

### 6.3.1 Begränsningar av tillverkningsverksamheten

Tillverkning av prövningsläkemedel på sjukhusapotek och läkemedelscentraler är begränsad till endast följande tillverkningsverksamhet som definieras i förordningen om läkemedelsprövningar:

- a) ommärkning eller ompackning
- b) tillverkning av radioaktiva läkemedel för användning som prövningsläkemedel för diagnostiska ändamål
- c) tillverkning av läkemedel i enlighet med följande avsnitt i läkemedelsdirektivet 2001/83/EG:
  1. artikel 1 (läkemedel framställda på apotek enligt recept för en enskild patient) och
  2. artikel 2 (läkemedel framställda på apotek i enighet med farmakopéns anvisningar och avsedda för direkt leverans till patienter som betjänas av apoteket ifråga)

Ett sjukhusapotek eller läkemedelcentral får tillverka prövningsläkemedel i sin egen enhet för personer som deltar i prövningen, samt för andra personer som deltar i samma prövning på andra finländska sjukhus, hälsocentraler eller kliniker.

Tillverkningen av prövningsläkemedel ska följa tillståndet för den kliniska läkemedelsprövningen (dokumentation för prövningsläkemedel).

### 6.3.2 Krav på tillverkningsverksamheten

#### 6.3.2.1 Allmänt

Om inte annat föreskrivs i denna föreskrift ska Fimeas föreskrift för tillverkning av läkemedel på apotek och föreskriften om sjukhusapotek och läkemedelscentraler följas vid tillverkning av prövningsläkemedel.



Sjukhusapotek och läkemedelscentraler ska ha en utsedd provisor som ansvarar för tillverkningen av provningsläkemedel. Provisorn ska vara dokumenterat förtrogen med gällande författningar och anvisningar om kliniska läkemedelsprövningar samt med särdragen för den läkemedelsform som tillverkas. Provisorn som ansvarar för tillverkningen av provningsläkemedlet kan delegera enskilda uppgifter till farmaceuter eller provisorer som är dokumenterat insatta i kliniska läkemedelsprövningar samt till de krav som sponsorn av den kliniska prövningen (nedan kallad sponsorn) har för prövningen ifråga.

Innan ett sjukhusapotek eller läkemedelscentral beslutar sig för framställningen av provningsläkemedlet, ska de göra en anmälan till Fimea om tillverkningen. Tillkännagivandet är en engångsföreteelse. Anmälan ska innehålla en uppskattning av verksamhetens omfattning och startdatum samt den ansvariga provisors uppgifter (namn och kontaktuppgifter).

Byte av ansvarig provisor eller vikariat som varar längre än 3 månader ska meddelas till Fimea..

Anvisningar om tillverkning, kvalitetskontroll och frisläppning av provningsläkemedel för användning i forskning ska ges i enlighet med sjukhusapotekets och läkemedelscentralens kvalitetsystem och med anvisningar som godkänts av provisorn som ansvarar för tillverkningen av provningsläkemedel. Provisorn bekräftar att provningsläkemedlen har tillverkats enligt gällande författningar och anvisningar samt enligt sponsorns anvisningar för klinisk prövning genom frisläppning för användning i prövning.

Tillräckliga kontroller ska finnas vid tillverkningen och förpackningen av provningsläkemedlet för att förhindra att läkemedlen blandas ihop i olika skeden, speciellt vid randomiseringen av läkemedlen. Hanteringen av partier av provningsläkemedel under tillverkningen eller förpackningen ska begränsas till ett parti åt gången och antalet läkemedelsförpackningar som hanteras ska bekräftas via avkastningsuträkningar. Därtill ska tillräckliga renhetskontroller utföras för lokalerna och utrustningen före och efter hantering av läkemedlen.

Om produkter hanteras öppet på sjukhusapotek eller läkemedelscentraler är det viktigt att man förhindrar kontamination mellan olika läkemedel, speciellt viktigt är det för läkemedel under prövning. Vid behov kan tex. kampanjtillverkning användas; man framställer eller förpackar provningsläkemedelpartier med samma sammansättning i följd, följt av en noggrann rengöring av lokaler och utrustning innan nya partier av läkemedel med en annan sammansättning bearbetas. För att bedöma risken för kontamination mellan provningsläkemedel, bör sjukhusapoteket eller läkemedelscentralen samarbeta med studiens uppdragsgivare.

Alla steriliseringsmetoder som används vid tillverkning av provningsläkemedel ska valideras.

Avvikelse under tillverkning eller kvalitetskontroll ska undersökas och dokumenteras. Därtill ska det utvärderas om de observerade avvikelserna påverkar provningsläkemedlets kvalitet. Om möjligt ska grundorsaken till de observerade kvalitetsavvikelsena identifieras för att förhindra upprepning av motsvarande avvikelser i ett senare skede. Betydande avvikelser som kan påverka kvaliteten på partiet bedöms i samarbete med sponsor och forskare.

Den provisor som ansvarar för provningsläkemedlen ska dokumenterat antingen inte godkänna eller med motiveringar frisläppa det provningsläkemedelsparti som är föremål för avvikelsen för användning i provning. Om provningsläkemedlet eller det utgångsmaterial som används i det inte uppfyller kvalitetskraven får partiet inte frisläppas för användning i provning.

### 6.3.2.2 Tillverkning av provningsläkemedel

För varje framställning av provningsläkemedlet ska det finnas en skriftlig beställning av sponsorn eller ett avtal mellan sponsorn och sjukhusapoteket eller med läkemedelscentralen, som anger vilken produkt som ska tillverkas, antalet enheter som ska tillverkas och om distributionen av produkten. Ett sjukhusapotek eller en läkemedelscentral kan leverera individuella partier av provningsläkemedel på begäran till en person som är auktoriserad av forskaren.

För tillverkningen ska det för varje provningsläkemedel utarbetas en tillverknings- och förpackningsanvisning som den ansvariga provisorn ska godkänna innan tillverkningen inleds. Följande ska åtminstone framgå i anvisningen

- provningsläkemedlets namn, läkemedelsform och styrka,
- partistorlek,
- råvaror, förnödenheter och förpackningsmaterial som används vid tillverkningen och mängderna av dessa,
- modeller för etiketter och/eller förpackningar,
- detaljerade anvisningar för tillverkning och förpackning,
- godkännande av anvisningen och datum för godkännande.

För varje tillverknings- och förpackningsomgång ska uppgöras ett tillverknings- och förpackningsprotokoll för varje parti, där det åtminstone anges

- provningsläkemedlets namn, läkemedelsform och styrka,
- tillverkningspartiets nummer,
- använda råvaror och förnödenheter, deras mängder och partinummer, hållbarhet och i förekommande fall kvalitet,
- använda förpackningsmaterial, deras mängder och partinummer, hållbarhet och om nödvändigt kvalitet,
- tillverkningens inlednings- och avslutningstidpunkt,
- namn på de personer som deltagit i tillverkningen,
- kvitteringsmärkning av de personer som utfört de kritiska tillverkningsfaserna, inklusive renhetskroller av tillverkningsplatsen före och efter tillverkningen,

- tillverkad mängd och utbytesberäkningar (mängden material som tagits fram jämfört med antalet färdiga produkter),
- kvalitetskontrollresultat,
- skriftligt godkännande för förpackning av partiet av den ansvariga provisorn,
- förpackningsarbetets inlednings- och avslutningstidpunkt,
- namn på de personer som utfört förpackningsarbetet,
- kvitteringsmärkning av de personer som utfört de kritiska förpackningsfaserna, inklusive renhetskontroller av förpackningsplatsen före och efter förpackningsarbetet,
- tillverkad mängd och utbytesberäkningar (mängden material som tagits fram jämfört med antalet färdiga produkter), och
- skriftlig bekräftelse för frisläppning av partiet för användning i prövning av den ansvariga provisorn.

## 7 Handledning och rådgivning

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet ger på begäran råd och handledning i tillämpandet av denna föreskrift.

## 8 Ikraftträdande

Denna föreskrift träder i kraft den 29.6.2022 och gäller tills vidare.

Överdirektör

Eija Pelkonen

Sektionschef

Mervi Saukkosaari

### Sändlista

Läkemedelsfabriker  
 Enheter som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar  
 Sjukhusapotek och läkemedelscentraler

## För kännedom

Social- och hälsovårdsministeriet  
Arbets- och näringsministeriet  
Jord- och skogsbruksministeriet  
Institutet för hälsa och välfärd  
Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården Valvira  
Livsmedelsverket  
Nationella kommittén för medicinsk forskningsetik TUKIJA  
Sjukvårdsdistrikten  
Läkemedelsindustrin  
Rinnakkaislääketeollisuus  
Lääke- ja terveyshuolto  
Parallellimportörer av läkemedel i Finland  
Finlands Apotekarförbund  
Finlands Farmaciförbund  
Finlands Provisorsförening  
Finlands Läkarförbund  
Centret för militärmedicin  
Finlands Röda Kort Blodtjänst  
Helsingfors universitet, farmaceutiska fakulteten  
Östra Finlands universitet, hälsovetenskapliga fakulteten  
Åbo Akademi, fakulteten för naturvetenskaper och teknik  
Kemiindustrin  
Natur-, miljö- och skogsvetarförbundet Loimu



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency  
PB 55, 00034 FIMEA | Tfn 029 522 3341 | [registratur@fimea.fi](mailto:registratur@fimea.fi) | [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) | FO-nummer 0921536-6