

# Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (2006:16) om blodverksamhet

## Innehåll

Inledning	sid 1
2 kap. Tillstånd att bedriva blodverksamhet	sid 2
3 kap. Lednings- och kvalitetssystem för blodcentraler	sid 3
5 kap. Övriga bestämmelser	sid 5
Del B. Standarder och specifikationer	sid 5
– personal och organisation	sid 5
– lokaler	sid 5
– utrustning och material	sid 6
– dokumentation	sid 7
– insamling, kontroll och framställning av blod och blodkomponenter	sid 7
– kontraktsförvaltning	sid 8
– förfarande vid avvikelser	sid 8

## Inledning

Denna vägledning är avsedd att främja en enhetlig tillämpning av Läkemedelsverkets föreskrifter om blodverksamhet. Vägledningen är riktad till de aktörer (blodcentraler, köpare av blodkomponenter/tillverkaren) som har att följa föreskrifterna om blodverksamhet. Avsikten med vägledningen är att beskriva och tolka innehållet i gällande lagstiftning. En vägledning kan innehålla ytterligare information jämfört med lagstiftningen, med syfte att öka förståelsen för lagstiftningens krav.

Vägledningen är inte rättsligt bindande, utan exempel och rekommendationer som kan vara till hjälp vid bedömning och tillämpning av lagstiftningen. Vägledningen utesluter inte andra handlingssätt för att uppnå det resultat som avses med lagstiftningen, utan presenterar Läkemedelsverkets uppfattning.

Vägledningen ska läsas som ett komplement till föreskriften och inte som ett fristående dokument.

Paragraferna hänvisar till motsvarande paragraf i föreskriften. Endast de paragrafer och punkter där ett klargörande ansetts nödvändigt är kommenterade.

För ytterligare information hänvisas till de delar av läkemedelsregelverket som särskilt anger krav på och riktlinjer för humant blod och plasma i dess egenskap av råvara till läkemedel:

- Kommissionsdirektiv 2003/63/EG (KOMMISSIONENS DIREKTIV 2003/63/EG av den 25 juni 2003 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, Del III, 1.1 (Plasmaderiverade läkemedel) ([ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex)))
- Europafarmakopén, monografin 2005:853, ”Human plasma for fractionation”
- GMP Annex 14 ([ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex))
- Riktlinjer för plasmaderiverade produkter ([emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/biologicals.htm](http://emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/biologicals.htm)), särskilt
  - “Guideline on the Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)”, CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, inkl. bilagor
  - Riktlinjen “Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections (for inclusion in the guideline on the scientific requirements for a Plasma Master File EMEA/CHMP/BWP/3794/03), CPMP/BWP/125/04

## 2 kap. Tillstånd att bedriva blodverksamhet

### *Innehåll i ansökan*

2 § Uppgift om laboratoriet som utför sållningstester respektive bekräftande tester är ackrediterat är inte obligatoriskt utan endast som information till Läkemedelsverket.

Ansökan om godkännande av väsentlig förändring av verksamheten ska göras till Läkemedelsverket i förväg. Ingen förändring får göras innan verket lämnat skriftligt godkännande av förändringen. Exempel på förändring kan vara byte av sakkunnig person eller större ombyggnation av lokalerna där blodverksamheten bedrivs.

### **Verksamhetschef och sakkunnig person**

I direktiv 2002/98/EG<sup>1</sup> anges att det skall finnas en "ansvarig person" som skall ha ansvaret för att varje blodenhet som samlas in för att användas i läkemedelstillverkning uppfyller gällande kvalitets- och säkerhetskrav. I lagen om blodsäkerhet (2006:496) kallas denna ansvariga person för "verksamhetschef". Normalt avses med begreppet "verksamhetschef" den person som svarar för verksamheten där det bedrivs hälso- och sjukvård. Det finns inget krav på att denna verksamhetschef skall vara utbildad inom medicin eller biologi. För att uppfylla kraven som ställs på en verksamhetschef enligt lagen om blodsäkerhet måste denne ha viss kompetens och erfarenhet (se nedan under 5 §). Om verksamhetschefen inte uppfyller gällande krav får ansvaret för insamling och kontroll av blod delegeras till en person som innehar den kompetens som krävs.

### *Kompetenskrav*

5 § För att få ansvara för *insamling* måste personen vara utbildad läkare med specialistkompetens inom relevant medicinskt område och två års praktisk erfarenhet från en eller flera blodcentraler. Relevant specialistkompetens är t.ex. specialistkompetens i transfusionsmedicin.

### **Sakkunnig person**

6 § För att få leverera blod och blodkomponenter som skall användas som råvara vid tillverkning av läkemedel krävs att det finns en sakkunnig person. Den sakkunnige personen, som ska ha erforderlig utbildning och erfarenhet, godkänns av Läkemedelsverket och namnges i tillverkningstillståndet.

Det rekommenderas att samma person är ansvarig för insamling och kontroll respektive framställning, förvaring och distribution när blodenheten skall användas som råvara för läkemedelstillverkning.

---

<sup>1</sup> Se Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG.

## **Avgifter**

### *Ansökningsavgift*

**7 §** En ansökningsavgift ska betalas av sökanden. Ansökningsavgiften uppgår till 2 000 kr och faktureras av Läkemedelsverket.

### *Årsavgift*

**8 §** Den årsavgift som ska erläggas efter fakturering från Läkemedelsverket är 18 000 kr. Årsavgift tas ut per tillstånd som Läkemedelsverket utfärdat. Årsavgiften faktureras under januari och februari månad.

## **3 kap. Lednings- och kvalitetssystem för blodcentraler**

### **Ledningssystem**

**1 §** Blodcentralerna ska ha ett ledningssystem som bygger på god sed (alla steg och åtgärder som leder till att de slutliga produkterna av blod och blodkomponenter genomgående följer definierade specifikationer och instruktioner) liksom på god tillverknings sed (GMP) för läkemedel.

### **Kvalitetssystem**

**2 §** Den som bedriver blodverksamhet ska ha ett kvalitetssystem som omfattar alla aktiviteter som företas på blodcentralen som t.ex. rutiner för riskhantering, avvikelser och egeninspektion.

### **Register och arkiv**

#### *Spårbarhet*

**4 §** Blodcentralerna ska bistå köparen av blodkomponenter med information som, enligt direktiv 2003/63/EG<sup>2</sup>, utgör underlag till en Plasma Master File-ansökan. Exempel på sådana uppgifter är:

- Plasmans ursprung,
  - information om centraler eller anläggningar, där blod/blodkomponenter samlas in, inbegripande inspektioner och godkännandestatus för verksamheten samt epidemiologiska uppgifter över blodburen smitta,
  - information om centraler eller anläggningar där analys av blod och blodkomponenter sker, inbegripandes inspektioner och godkännande av verksamheten,
  - urvals- och exklusionskriterier vid val av givare
  - beskrivning av det system som används för spårbarhet för varje bloddonation
- Plasmans kvalitet och säkerhet
  - överensstämmelse med monografierna i Europeiska farmakopén
  - kontroll över infektiösa agens i blod/plasmadonationer, inbegripandes information om analysmetoder
  - tekniska specifikationer för blod- och plasmapåsar/ampuller, inbegripandes information om antikoagulationsmedel
  - förvarings- och transportförhållanden för plasma.

---

<sup>2</sup> Se Kommissionens direktiv 2003/63/EG av den 25 juni 2003 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.

- förfaringssätt vid eventuell uppehållstid i lager och/eller karantän i avvaktan på insamling av ytterligare uppgifter

#### *Register*

**5 §** Uppgifterna i denna paragraf skall bevaras i 30 år efter införandet i registret.

#### *Årlig rapport*

**7 §** Se bilaga III till LVFS 2006:16.

#### *Nedläggning av blodverksamhet*

**8 §** En eventuell nedläggning av blodverksamhet ska prövas och godkännas av Läkemedelsverket. Av yttersta vikt är hur data och rådata tas om hand för att garantera fullständig spårbarhet i enlighet med dessa föreskrifter.

### **Insamling, kontroll och framställning av blod och blodkomponenter**

#### *Urval av blodgivare*

**9 §** Urval av givare ska ske enligt gällande regelverk.

#### *Tappning av blodgivare*

**11 §** Blodverksamheten ska ha sådana rutiner att givare med sjukdomar, som kan överföras via blod och blodkomponenter, ej får tappas på blod eller blodkomponenter.

#### *Laboratorieundersökningar*

**12 §** Kontroll skall ske i enlighet med gällande regelverk.

#### *Framställning*

**13 §** I regel bör slutna blodpåsesystem användas. Överförande av blodkomponenter till leveransbehållare eller annan öppen hantering ska ske på ett sådant sätt att risken för mikrobiell kontamination minimeras.

Infrysning av tappade blodkomponenter ska ske inom föreskriven tid.

Alla nya framställningsprocesser eller delar av processer ska initialt valideras och revalideras med regelbundenhet eller om den ändras på något sätt. Vid validering ska man visa att processen leder till produkter som uppfyller gällande specifikationer. Kritiska steg i processerna ska regelbundet kontrolleras. Arbetsytor och utrustning ska kontrolleras med avseende på mikrobiologisk kontamination (se del B, punkt 3.4.3 och 3.4.4).

#### *Frisläppning av blod och blodkomponenter*

#### **17 §**

Det är den sakkunnige personen som har det yttersta ansvaret för att levererade blodenheter uppfyller gällande GMP-krav för leverans till läkemedelstillverkning.

### **Förvaring och distribution**

#### *Distribution*

**22 §** Rutiner för rengöring av transportlådor ska finnas i de fall sådana används för transport av blodenheter från t.ex. mobil enhet till blodcentral där komponentframställning sker.

## 5 kap. Övriga bestämmelser

1 § Läkemedelsverket har möjlighet att medge undantag från bestämmelserna i dessa föreskrifter. Ansökan om undantag från bestämmelserna ska göras skriftligt till Läkemedelsverket som efter prövning meddelar beslut.

### Del B. Standarder och specifikationer

#### 2. Personal och organisation

Ansvaret för framställning omfattar bl.a. övervakning av att urval av blodgivare, komponentuppdelning, förvaring, frisläppning och leverans sker i enlighet med fastställda instruktioner.

Ansvaret för kvalitetskontroll omfattar bl.a. säkerställande av

- att dokumentationssystem finns etablerade,
- att föreskrivna kontroller genomförs och dokumenteras enligt gällande föreskrifter,
- att frisläppningsrutiner finns och dokumenteras,
- att klagomål behandlas och återkallelser genomförs,
- att analysresultat löpande övervakas.

Den kvalitetskontrollansvarige skall löpande övervaka och värdera de uppnådda resultaten av kontroller samt ingripa om produktkvaliteten icke uppfyller specifikationerna.

För nyckelpersonerna ska individuella befattningsbeskrivningar finnas.

I de fall blodverksamheten köper tjänster såsom t.ex. lokalvård ska det säkerställas att berörda personer har kunskaper i relevanta delar av GMP.

#### 3. Lokaler

##### 3.4 Utrymme för kontroll och framställning av blod

Framställning av blodkomponenter skall utföras i lokaler, som är så belägna, inredda och ventilerade att de är lämpliga för sitt ändamål. De skall vara avskilda från annan verksamhet och användas uteslutande för detta ändamål. Lokalerna bör ha övertryck gentemot omgivningen. Lokalerna skall vara lätta att rengöra. Inga växter får förekomma i sådana lokaler.

Framställning av blodkomponenter skall ske med användande av en sådan teknik att risken för mikrobiell kontamination minimeras.

Luften i rum för sådan framställning av blodkomponenter som innefattar öppen hantering filtreras så att luften motsvarar renhetsklass D enligt de allmänna GMP-reglerna, dvs. luften får innehålla högst 200 cfu (colony forming units)/m<sup>3</sup> luft uppmätt med aktiv luftprovtagning eller 100 cfu på nedfallsplattor om 90 mm diameter och fyra timmars exponering. Luftmiljön skall kontrolleras regelbundet.

Skriftlig överenskommelse bör finnas med entreprenör eller enhet inom sjukhuset som har att ansvara för ventilationssystem som berör utrymmet för framställning av blodkomponenter.

Överenskommelsen bör reglera ansvar för t.ex. filterbyte, antal luftomsättningar liksom informationsansvar vid ingrepp i ventilationssystem som berör detta utrymme.

Miljökontroll av produktberörande ytor bör även göras regelbundet i t.ex. tappningsrummet.

Karantänlager skall vara fysiskt separerat från frisläppta produkter och tydligt märkt. Laboratorieutrymmen för serologiskt arbete och smittskyddstestning skall vara åtskilda från utrymmen för blodtappning och blodkomponentframställning.

### *3.5 Förvaringsutrymmen*

Lager- och förvaringsutrymmen skall vara oåtkomliga för obehöriga.

Det ska finnas larm som utlöses vid under- och överskridande av fastställda temperaturgränser. Förvaringstemperaturen skall vara jämnt fördelad i de använda utrymmena vilket således gäller såväl huvudförråd som depåer.

Kontroll av larm skall göras regelbundet och dokumenteras.

## **4. Utrustning och material**

Kritisk utrustning är t.ex. blodvaggor, aferesmaskiner, infrysningsutrustning och centrifuger. Vid installation av ny utrustning eller efter t.ex. reparationer skall utrustningen godkännas för ibruktagande av person som är behörig att utföra uppgiften.

Med kritiskt material menas t.ex. blodpåsar, förpackningsmaterial, reagenser eller annat material som kan ha betydelse för kvaliteten. Visuell kontroll skall göras och vid mottagandet skall datum för mottagande anges liksom tillverkarens eller leverantörens namn, tillverkarens satsnummer samt antal förpackningar och antal enheter i varje förpackning.

Kritiskt material ska vid mottagandet godkännas av person som har behörighet för uppgiften.

Uppgifter kan förutom i skriftliga handlingar också registreras i t.ex. dator. Denna form av lagring av uppgifter måste vara tillförlitlig och skall vara lätt att omvandla till skriftliga dokument.

För samtliga datorsystem som används i blodverksamheten skall det finnas en aktuell systembeskrivning omfattande datorers hårdvara och mjukvara.

Datorers hårdvara skall kontrolleras regelbundet och resultaten skall bokföras.

Datorers mjukvara (program) skall valideras innan de tas i bruk och sedan fortlöpande kontrolleras för att säkerställa tillförlitligheten.

Endast auktoriserade personer får ändra i en dators mjukvara. Både hård- och mjukvara skall skyddas från åtkomst av icke behöriga personer genom bl.a. regelbundet byte av lösenord.

Användare av datorer skall ha erforderlig utbildning och endast ha tillgång till de data som de är auktoriserade för.

Det skall finnas dokumenterade rutiner för s.k. back-up och skydd mot förlust av uppgifter såväl vid planerade som oplanerade funktionsstopp.

Det skall finnas säkra rutiner utarbetade och kontrollerade för arbete vid tillfällen när datorsystemet ej fungerar. Kontroll av att rutinerna fungerar skall göras minst en gång per år.

Om datorsystem används för frisläppning av blod och blodkomponenter eller analysresultat skall användaren via registrerad inloggning identifiera sig.

Oavsett om ett datorstöd för frisläppning av blodkomponenter används eller ej skall det vara möjligt att stoppa leverans eller återkalla de blodkomponenter som kommer från en viss tappning.

Vid ändringar av datorers hårdvara eller mjukvara bör det säkerställas att alla data fortfarande är tillgängliga för att uppnå full spårbarhet.

## **5. Dokumentation**

Benämningen förfaranden under denna rubrik ska tolkas som instruktion.

Det ska finnas skriftlig instruktion som reglerar utarbetande, godkännande och fastställande av styrande och redovisande dokument.

Instruktioner skall säkerställa att arbete utförs på ett standardiserat sätt. Den redovisande dokumentationen skall göra det möjligt att följa varje steg i tappning och framställning, från givaren och blodpåsen till den färdiga komponenten, samt identifiering av mottagaren.

Dokumentationen skall innehålla fullständig information om alla relevanta aspekter rörande respektive moment. Dokumenten skall vara lätta att läsa och ha ett otvetydigt innehåll.

Instruktioner och metodanvisningar skall vara maskin- eller datorskrivna. När uppgifter införs i dokument skall detta göras på ett tydligt, läsbart och outplånligt sätt. Tillräcklig plats skall finnas för dessa anteckningar. Införandet av uppgifter skall ske i anslutning till respektive aktivitet.

Det skall finnas regler för vem som får företa ändringar i ett dokument. En ändring skall signeras och dateras. Ändringen görs så att den ursprungliga texten går att läsa. Skälet till ändringen bör anges.

Kopiering av arbetsdokument från ett original skall ske på sådant sätt att inga fel uppstår vid kopieringen. Det ska klart framgå av dokumenten vilka som är kopior respektive original. Det bör för varje dokument finnas en förteckning över antalet kopior och till vilka dessa kopior distribuerats. När ett dokument eller del av ett dokument blir ersatt skall alla existerande kopior dras in eller förstöras och ersättas.

All dokumentation skall gås igenom regelbundet och vid behov revideras för att säkerställa att dokumenten är aktuella.

Det skall dessutom finnas dokumentation som gör det möjligt att följa alla utförda arbetssteg såsom undersökning av givare, utförda tappningar, framställningssteg, kvalitetskontroll och distribution av blod och blodkomponenter. Resultat av utförda kontroller liksom frisläppning av blod och blodkomponenter skall signeras av den som ansvarar för godkännande/frisläppning.

## **6. Insamling, kontroll och framställning av blod och blodkomponenter**

### *6.2 Insamling av blod och blodkomponenter*

I omedelbar anslutning till platsen för insamling av blod och blodkomponenter skall det finnas utrymme för erforderliga dokument samt material. Insamling skall ske på sådant sätt att förväxling ej kan ske och att materiel från tidigare givningar har avlägsnats innan ny givning får påbörjas.

### *6.3 Laboratorieundersökningar*

Alla avskrifter och manuell överföring av analysresultat, godkännande m.m. ska underkastas dubbelkontroll vilket ska dokumenteras.

### *6.5 Märkning*

Varje blodenhet och varje framställd komponent skall vara fullständigt märkt för att klart kunna identifieras. Rutiner för märkning skall säkerställa korrekt märkning och minimera förväxlingsrisker. Lösa etiketter får ej förekomma.

## **8. Kontraktsförvaltning**

Om externa tjänster anlitas såsom t.ex. lokalvård ska skriftligt avtal/överenskommelse finnas.

## **9. Förfarande vid avvikelse**

För att identifiera kvalitetsproblem som kan kräva förebyggande åtgärder bör en sammanställning över avvikelser göras.

Återkoppling av avvikande händelser ska göras till personalen.