



Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om kontroll av radioaktiva läkemedel;

LVFS 1999:4

Utkom från trycket
den 19 juli 1999

beslutade den 18 maj 1999.

Med stöd av 14 och 17 §§ läkemedelsförordningen (1992:1752) meddelar Läkemedelsverket efter samråd med Socialstyrelsen och Statens strålskyddsinstitut följande föreskrifter och allmänna råd om kontroll av radioaktiva läkemedel¹.

Föreskrifter:

1 kap. Definitioner och tillämpningsområde

1 § De uttryck och benämningar som används i läkemedelslagen (1992:859) har samma betydelse i dessa föreskrifter.

2 § I dessa föreskrifter avses med

Avvikelser reklamationer, klagomål eller incidenter.

Beredningssats för radioaktiva läkemedel pulver till injektionsvätskor, som skall rekonstrueras eller kombineras med radionuklider i det bruksfärdiga radioaktiva läkemedlet, i regel innan det administreras.

Biologiskt material ämnen med animalt eller humant ursprung och som inte ingår i godkända läkemedel. Exempel på detta är celler, proteiner, aminosyror och salter.

Dispensering uppdelning av ett radioaktivt läkemedel till enskild patient.

God tillverkningssed (GMP, Good Manufacturing Practice) den del av kvalitetssäkringen som är avsedd att säkerställa att produkterna tillverkas och kontrolleras på ett enhetligt sätt så att de kvalitetskrav som är lämpliga för deras avsedda användning uppnås.

¹ Jfr rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel (EGT L 22, 9.2.1965, s. 369/65, Celex 365L0065), andra rådsdirektivet 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13, Celex 375L0319) och rådets direktiv 89/343/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG och fastställande av ytterligare bestämmelser i fråga om radioaktiva läkemedel (EGT L 142, 25.5.1989, s. 16, Celex 389L0343).

LVFS 1999:4

Iordningställande dispensering av bruksfärdigt radioaktivt läkemedel, inklusive eventuell utspädning eller upplösning för viss patient.

Kvalificering åtgärd som visar att utrustning uppfyller ställda krav. Ordet ”validering” vidgas ibland till att omfatta även kvalificering.

Radioaktivt läkemedel varje läkemedel som i bruksfärdig form innehåller en eller flera radionuklider för medicinskt ändamål.

Radioaktiv prekursor varje radioaktiv nuklid som framställts för radionuklidmärkning av en annan substans innan den administreras. Till radioaktiva prekursorer räknas inte radionuklider från radionuklidgeneratorer.

Radionuklid en radioaktiv nuklid.

Radionuklidgenerator varje system vari det ingår en fast modernuklid ur vilken framställs en dotternuklid, som avlägsnas genom eluering eller genom någon annan metod och som används i ett radioaktivt läkemedel.

Strålskyddsansvarig den som svarar för strålskyddsfrågor enligt det tillstånd som gäller enligt strålskyddslagen (1988:220).

Tillverkning motsvaras i dessa föreskrifter av **beredning** enligt 19 § läkemedelslagen (1992:859).

3 § European Pharmacopoeia (Ph Eur, Europeiska farmakopén) och tilläggsbestämmelser i Läkemedelsstandard för Finland och Sverige (LS) skall tillämpas vad avser radioaktiva läkemedel.

4 § Tillverkning och hantering av radioaktiva läkemedel regleras även i strålskyddslagen (1988:220) och strålskyddsförordningen (1988:293). Statens strålskyddsinstitut är tillsynsmyndighet och bevakar verksamheten från strålskyddssynpunkt.

Allmänna råd till 1 kap.

Läkemedelsverket har meddelat föreskrifter om tillstånd för tillverkning av läkemedel (LVFS 1995:3) och god tillverkningssed för läkemedel (LVFS 1996:2).

Föreskrifter:

2 kap. Organisation och ansvarsförhållanden

1 § På varje sjukhus eller apotek, där radioaktiva läkemedel tillverkas och hanteras, skall det finnas en fastställd organisation för dessa verksamheter. Verksamheten skall vara planlagd och fördelningen av arbetsuppgifter skriftligt fastlagd i form av organisationsschema samt tekniska instruktioner för de skilda funktionerna.

2 § Det skall finnas en sakkunnig person som är ansvarig för verksamheten. Den sakkunnige skall vara godkänd av Läkemedelsverket.

3 § Den sakkunnige skall tillse att god tillverkningssed upprätthålls och att verksamheten bedrivs på behörigt sätt.

Föreskrifter:

3 kap. Rekvisition (beställning) av radioaktiva läkemedel

1 § Rekvisition (beställning) av radioaktiva läkemedel skall ske från apotek².

4 kap. Kvalifikationer hos personal

1 § Den sakkunnige ansvarar för att de som medverkar i verksamheten har den utbildning och erfarenhet som krävs för uppgiften.

2 § Personalens kompetens och utbildning skall finnas dokumenterad för varje individ och denna dokumentation skall hållas uppdaterad.

3 § Personalen skall regelbundet genomgå fortbildning enligt dokumenterade utbildnings/fortbildningsprogram som fastställs av den sakkunnige och av strålskyddsansvarig.

4 § Den sakkunnige skall ha farmaceutisk examen, omfattande kunskaper om och praktisk erfarenhet av GMP och läkemedelstillverkning, samt ändamålsenliga kunskaper om radiokemi och strålskydd och arbete med radioaktiva läkemedel.

5 § Den som deltar i tillverkningsverksamhet skall ha grundläggande kunskaper om och praktisk erfarenhet av GMP och läkemedelstillverkning, mikrobiologi och hygien samt ändamålsenliga kunskaper om radiokemi och strålskydd.

Personal som tillverkar preparat utgående från biologiskt material och som hanteras i slutet system skall dessutom ha erfarenhet och kunskaper som är anpassade för att rätt kunna hantera dessa preparat. För hantering i icke slutet system krävs dessutom farmaceutisk kompetens motsvarande sakkunnig.

6 § Den som iordningställer radioaktivt läkemedel skall ha grundläggande kunskaper om mikrobiologi och hygien, strålskydd, dispensering, kontroll och dokumentation (aktivitetsmätning, etikettering m.m.).

² Jfr Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1998:4) om läkemedelsförsörjningen till den slutna vården genom sjukhusapotek m.m.

Allmänna råd till 4 kap.

De angivna kunskaperna för sakkunnig kan med tilläggsutbildning i radiofarmaci inhämtas från

- apotekarutbildningen,
- receptarieutbildningen (40–80 poäng), blocket galenisk farmaci-biofarmaci med försättningskurs i galenisk farmaci (10 poäng),
- receptarieutbildningen med beredningskompetens.

Kompetens för iordningställande kan erhållas bl.a. vid utbildning till

- farmaceut enligt sakkunnig ovan,
- sjuksköterska inom adekvat område,
- biomedicinsk analytiker,
- sjukhusfysiker,
- läkare.

Kompetens för tillverkningsverksamhet kan erhållas vid

- utbildning till farmaceut enligt sakkunnig ovan samt
- följande utbildningar med teoretisk och praktisk tilläggsutbildning i aseptisk tillverkning, GMP och kvalitetskontroll och i förekommande fall arbete med radioaktiva ämnen, strålskydd samt hygienfrågor,
 - sjuksköterska inom adekvat område,
 - biomedicinsk analytiker,
 - sjukhusfysiker.

Kravet på omfattningen av tilläggsutbildning för tillverkningsverksamhet beror på den enskildes bakgrund. Tilläggsutbildningen bör dock motsvara minst tre högskolepoäng.

Fortbildning enligt 3 § bör omfatta GMP, arbete med radioaktiva ämnen, strålskydd samt hygienfrågor.

Föreskrifter:

5 kap. Krav på lokaler och utrustning

1 § De lokaler som används för tillverkning av radioaktiva läkemedel eller för förvaring av råvaror, utrustning och utensilier skall hållas låsta alternativt hållas under ständig uppsikt.

2 § Säkerhetsbänk skall effektivt förebygga att radioaktivt material sprids utanför bänken. Vid tillverkning av sterila läkemedel skall säkerhetsbänken även ge ett fullgott produktskydd. Säkerhetsbänkar skall uppfylla kraven enligt klass II i Nordisk R3-norm eller motsvarande internationella standarder.

Barriärteknologi, t. ex. isolatorer kan accepteras under förutsättning att produkt- och personskydd är lika effektivt som konventionell tillverkning i klassade renrum med säkerhetsbänk.

3 § Mätutrustning (våg, aktivitetsmätare) skall vara kvalificerad och skall kalibreras och kontrolleras regelbundet. Resultaten skall journalföras.

4 § Rengöring, dekontaminering, desinfektion och sterilisering av utrustning och utensilier avsedda för återbruk skall ske enligt fastställda skriftliga instruktioner.

5 § Fastställda skriftliga instruktioner för drift och skötsel av säkerhetsbänk skall finnas.

6 § Säkerhetsbänkars och isolatorers funktion skall kontrolleras efter installation och väsentliga ingrepp, dock minst en gång per år. Kontroll och vidtagna åtgärder skall journalföras.

7 § Arbetsplats för iordningställande skall vara avskild från annan verksamhet. Om det av strålskyddsskäl krävs säkerhetsbänk, skall denna uppfylla vad som föreskrivs i 2 §.

8 § Väggar och golv skall vara försedda med slät beläggning. Undertak skall vara tät. Fönsterpartier skall vara dammtäta och ej kunna öppnas. Arbetsytorna skall vara försedda med slät ytbeläggning.

9 § Om det krävs av strålskyddsskäl, skall det i lokalen råda kontrollerat undertryck i förhållande till omgivande utrymmen. I personalsluss skall det råda kontrollerat övertryck i förhållande till lokalen och utanför slussen belägna utrymmen.

Kontrollutrustning installeras så att tryckskillnader mellan lokalerna och funktion av luftfiltreringsanläggningar lätt kan kontrolleras. Kontrollutrustningen för luftfiltreringsanläggningar skall utrustas med larmfunktion.

10 § Tvättmöjligheter skall finnas i sluss eller i annat till lokalen angränsande utrymme. Kranar till tvättställ skall kunna manövreras utan att händer behöver vidröra kranar eller dylikt.

11 § Läkemedel utan krav på sterilitet skall tillverkas i lokal med lägst renhetsklass D³.

Om det av strålskyddsskäl krävs säkerhetsbänk skall denna uppfylla vad som föreskrivs i 2 §.

12 § Sterila läkemedel skall tillverkas i säkerhetsbänk av lägst klass II i lokal med lägst renhetsklass C. Lokalen skall vara försedd med sluss.

³ Jfr European Commission: The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, Pharmaceutical legislation, Medicinal products for human and veterinary use, Good Manufacturing Practices.

LVFS 1999:4

Isolator skall placeras i lokal med lägst renhetsklass D. Lokalen skall vara försedd med sluss.

Om det radioaktiva läkemedlet vid något tillfälle under tillverkningen hanteras oskyddat utanför säkerhetsbänken, skall lokalkrav motsvarande rumsrenhetsklass B uppfyllas.

13 § Radionuklidgenerator skall förvaras och hanteras i en miljö motsvarande lägst renhetsklass C. Om det av strålskyddsskäl krävs säkerhetsbänk skall denna uppfylla vad som föreskrivs i 2 §.

14 § Används biologiskt material som råvara skall tillverkning ske i separat lokal.

15 § Skriftliga och fastställda instruktioner för städning och rengöring av lokaler skall finnas. Utfört arbete skall dokumenteras.

Allmänna råd till 5 kap.

Lokaler där tillverkning av radioaktiva läkemedel sker bör utformas och disponeras så, att verksamheten underlättas och god ordning kan upprätthållas samt så att kontamination av de radioaktiva läkemedlen, utensilier och lokaler undviks.

Lokalerna bör vara väl underhållna. Belysningen bör vara god. Golv, väggar och tak såväl som inredning bör vara så utformade att rengöring och sanering underlättas.

Utrustning och apparatur bör vara utformad så att den är lämplig för avsedd användning, är lätt att rengöra och förhindrar såväl radioaktiv som mikrobiell kontamination av produkt.

Strålskyddsutrustning och övrig utrustning i säkerhetsbänk bör vara utformad så att säkerhetsbänkens funktion med tanke på bl.a. luftflöden inte äventyras.

Instruktioner för städning och rengöring av lokalerna bör vara upprättade i samråd mellan sjukhushygienisk expertis, den sakkunnige samt den strålskyddsansvarige. Instruktionerna bör regelbundet gås igenom med berörd personal och hållas aktuella genom översyn.

Föreskrifter:**6 kap. Tillverkning av radioaktiva läkemedel**

1 § Skriftliga instruktioner skall finnas för varje steg i tillverkning, kontroll, förvaring, distribution och dokumentation av ett radioaktivt läkemedel. Instruktionerna skall fastställas av den sakkunnige i samråd med den strålskyddsansvarige och verksamhetsansvarige och finnas tillgängliga vid berörda arbetsplatser. De skall hållas aktuella genom regelbunden översyn.

Original till instruktioner skall förvaras centralt. Vid ändring återkallas distribuerade kopior för att ersättas. Kopior av instruktioner skall framställas så att varje möjlighet till överföringsfel utesluts.

2 § Vid tillverkning får enbart användas läkemedel som av Läkemedelsverket godkänts för försäljning eller erhållit särskilt tillstånd av Läkemedelsverket. Tillverkning skall ske i enlighet med fabrikantens instruktioner. Dessa instruktioner skall vara godkända av Läkemedelsverket.

3 § Vid tillverkning skall särskild skyddsklädsel och särskilda skyddshandskar användas. Skyddsklädseln får inte användas utanför lokalen.

4 § Det skall finnas ett system för dokumentation av tillverkning som gör det möjligt att följa varje preparat såväl i fråga om använda råvaror som ifråga om metoder, kontroll, förvaring och distribution.

Genomförda moment bestyrks genom namnteckning eller signatur. Signaturlista skall finnas.

Protokoll, rapporter och annan dokumentation skall föras på sådant sätt att de kan arkiveras. Dokumentationen skall arkiveras under minst ett år efter användningstidens utgång.

5 § Använda råvaror skall dokumenteras så att spårbarheten kan säkerställas. Eluering/extraktion av radionuklidgenerator dokumenteras tillsammans med resultaten av utförda kontroller.

Allmänna råd till 6 kap.

Använda råvaror kan dokumenteras med satsnummer eller annat kodsysteem.

Vid tillverkning av sterila läkemedel bör förutom vad ovan sägs om skyddsklädsel, hårskydd, skäggskydd samt särskilda skor bäras. Även munskydd kan behövas.

Skyddsklädseln bör vara tättslutande mellan handske och ärm.

Personalen bör iaktta noggrann personlig hygien.

Föreskrifter:

7 kap. Märkning av radioaktiva läkemedel

Färdigställd injektionsspruta

1 § En injektionsspruta som iordningställts, men som inte omedelbart skall användas, skall märkas med

- läkemedlets namn (eller entydig benämning),
- aktivitet och vid behov referenstid för aktivitet,
- patientidentifikation, där individuell dosering förekommer, samt
- signum av den som utfört iordningställandet.

Märkning av en spruta skall ske genom etikettering av sprutan eller dess strålskydd.

Förpackning (vanligtvis en injektionsflaska)

2 § Förpackningen skall vara märkt med

- läkemedlets namn,
- id-nummer.

Vid användande av transparent strålskydd

3 § Transparent strålskydd till förpackning med radioaktivt läkemedel skall märkas med

- administrationssätt,
- aktivitet och vid behov referenstid för aktivitet,
- för flytande läkemedel totala aktiviteten, eller aktivitetskoncentration (aktivitet per ml), vid en angiven tidpunkt, samt vätskans volym,
- id-nummer (= det som skall finnas på förpackningen),
- vid behov särskilda förvaringsbetingelser för läkemedlet,
- vid behov hållbarhetstid samt
- signum av den som utfört tillverkningen.

Vid användande av icke transparent strålskydd

4 § Icke transparent strålskydd till förpackning med radioaktivt läkemedel skall märkas med

- läkemedlets namn (eller entydig benämning),
- administrationssätt,
- aktivitet och vid behov referenstid för aktivitet,
- för flytande läkemedel totala aktiviteten, eller aktivitetskoncentration (aktivitet per ml), vid en angiven tidpunkt, samt vätskans volym,
- för kapslar aktiviteten av varje kapsel vid en angiven tidpunkt och vid behov antalet kapslar i behållaren,
- id-nummer (= det som skall finnas på förpackningen),
- vid behov särskilda förvaringsbetingelser för läkemedlet,
- vid behov hållbarhetstid samt
- signum av den som utfört tillverkningen.

8 kap. Kvalitetskontroll av radioaktiva läkemedel

1 § Kontrollerna av kvalitet och renhet skall vara anpassade till respektive radioaktivt läkemedel och så utformade att det finns möjlighet att kontrollera att uppställda specifikationer uppfylls under läkemedlets hela användningstid.

2 § En aktivitetskontroll skall utföras så att tillfredsställande noggrannhet uppnås beträffande dosering av den aktivitet som avses administreras.

3 § Radioaktiva läkemedel avsedda för intratekalt bruk skall vara pyrogenfria. Undersökning med avseende på endotoxiner skall utföras med testmetod enligt gällande europeisk farmakopé.

4 § Mottagningskontroll av beredningssatser, radionuklidgenerator, radioaktiva prekursorer och bruksfärdiga radioaktiva läkemedel skall omfatta visuell granskning av förpackning, kontroll av etiketter och dokument mot beställning samt vid behov aktivitetsmätning.

5 § Tillverkade läkemedel skall kontrolleras i enlighet med fabrikantens instruktioner.

6 § Som ett led i kontrollen av kvalitet skall kontroll av mikrobiologisk och partikelmässig kontamination av tillverkningslokal, sluss och säkerhetsbänk göras regelbundet. Aseptisk arbetsteknik skall också valideras regelbundet.

Allmänna råd till 8 kap.

Okulärgranskning bör, under förutsättning att nödvändiga strålskyddsanordningar finns, genomföras om preparatet är avsett för injektion.

Första eluatet/extraktet från radionuklidgenerator bör kontrolleras med avseende på genombrott av modernuklid.

Kvalitetskontroll av tillverkade beredningssatser kan användas som ett medel att validera personalens arbetsätt.

Föreskrifter:

9 kap. Frågor om transport och avfall

1 § Bestämmelser för transport av radioaktiva ämnen utfärdas med stöd av strålskyddslagen och, vid behov utanför sjukhuset, lagen (1982:821) om transport av farligt gods.

Bestämmelser rörande radioaktivt avfall regleras med stöd av strålskyddslagen.

10 kap. Kvalitetssystem, avvikelser och egeninspektion

1 § I verksamhetens kvalitetssäkringssystem skall ingå en skriftlig instruktion för handläggning av avvikelser. Avvikelser handläggs av den sakkunnige eller av en av denne utsedd person. Registrerade avvikelser skall behandlas vid egeninspektion.⁴

2 § Ett system för egeninspektioner (interna revisioner) skall finnas.

Egeninspektion skall omfatta alla delar av verksamheten, genomföras regelbundet och protokollföras och eventuellt funna avvikelser från meddelade föreskrifter skall snarast åtgärdas.

⁴ Jfr Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 1996:24) om kvalitetssystem i hälso- och sjukvården.

LVFS 1999:4**Allmänna råd till 10 kap.**

Egeninspektion bör utformas så att den sakkunnige tillsammans med annan ansvarig personal och chef för respektive enhet företar regelbundna inspektioner av verksamheten för tillverkning och hantering av radioaktiva läkemedel.

Föreskrifter:**11 kap. Dispens**

1 § Läkemedelsverket kan i enskilda fall meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

Denna författning träder i kraft den 1 augusti 1999.

Samtidigt upphävs Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd LVFS 1990:40 (SOSFS 1988:27) om beredning och hantering av radioaktiva läkemedel på sjukhus och apotek samt Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets kungörelse LVFS 1990:1 (SOSFS 1990:9) om överförande av författningar i SOSFS till Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS) samt föreskrifter i samband härmed.

Läkemedelsverket

KJELL STRANDBERG

Bengt Sjöberg

