

Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:6) om god tillverkningssed för läkemedel

Detta dokument har sammanställts i informationssyfte. Kontrollera därför alltid texten mot den tryckta versionen. Denna version innehåller ändringar t.o.m. LVFS 2013:5. För uppgift om ikraftträdande- och inaktuella övergångsbestämmelser och samtliga fotnoter; se respektive föreskrift.

Definitioner och tillämpningsområden

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

Begreppet *tillverkning* i dessa föreskrifter har samma betydelse som i 15 § läkemedelslagen,

med *tillverkare* avses en innehavare av sådant tillstånd som avses i 16 § läkemedelslagen och i Läkemedelsverkets föreskrifter om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel (LVFS 2004:7),

med *kvalitetssäkring* avses samtliga åtgärder som vidtas för att säkerställa att läkemedel är av den kvalitet som krävs för deras avsedda användning,

med *god tillverkningssed* avses 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,

med *prövningsläkemedel* avses i denna föreskrift läkemedel som tillverkats enbart för att användas i en klinisk prövning. Vad som föreskrivs om läkemedel skall tillämpas även beträffande prövningsläkemedel där inte annat anges. Godkänns ett prövningsläkemedel för försäljning skall vad som föreskrivs om läkemedel tillämpas i sin helhet.

Allmänt om tillverkning

2 § Enligt 15 § andra stycket läkemedelslagen (1992:859) ska tillverkning ske i enlighet med god tillverkningssed. Enligt 16 a § 1 läkemedelslagen ska den som har beviljats tillstånd till tillverkning av humanläkemedel enligt 16 § samma lag vid tillverkning använda endast aktiva substanser som tillverkats i enlighet med god tillverkningssed och distribuerats i enlighet med god distributionssed för aktiva substanser.

För att uppfylla skyldigheten i 16 a § 1 läkemedelslagen ska innehavaren av tillverkningstillståndet kontrollera att tillverkarna och distributörerna av de aktiva substanserna följer god tillverkningssed och god distributionssed för aktiva substanser genom att genomföra granskningar av tillverknings- och distributionsställen för tillverkare och distributörer av aktiva substanser. Innehavaren är ansvarig för kontrollen även om innehavaren låter en självständig uppdragstagare utföra kontrollen enligt ett avtal.

Vad som anges i andra stycket gäller inte prövningsläkemedel. (LVFS 2013:5)

2 a § För att uppfylla skyldigheten i 16 a § 5 läkemedelslagen (1992:859) ska innehavaren av tillverkningstillståndet fastställa vad som är passande god tillverkningssed. Detta ska ske på grundval av en formaliserad riskbedömning i enlighet med de gällande riktlinjer som avses i artikel 47 femte stycket i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2012/26/EU. Vid denna riskbedömning ska

innehavaren beakta såväl krav enligt andra passande kvalitetssystem som hjälpämnenas ursprung och avsedda användning samt tidigare fall av kvalitetsdefekter. (LVFS 2013:5)

3 § För läkemedel och provningsläkemedel som importeras direkt till Sverige från tredje land skall importören inneha tillverkningstillstånd utfärdat av Läkemedelsverket samt förvissa sig om att produkterna framställts enligt god tillverkningssed som skall vara minst likvärdig med den som tillämpas i EU/EES¹.

Importörer av läkemedel skall även säkerställa att produkterna framställts av tillverkare som innehar vederbörligt tillstånd.

Importörer av provningsläkemedel skall även säkerställa att produkterna framställts av tillverkare som är godkänd för det ändamålet av de behöriga myndigheterna.

Kvalitetsledning

4 § För att garantera läkemedlens kvalitet skall tillverkare inrätta ett effektivt kvalitetssäkringssystem. Systemet skall innefatta ett aktivt deltagande av arbetsledning och personal.

5 § Tillverkare skall som ett led i kvalitetssäkringssystemet genomföra regelbundna egeninspektioner i syfte att kontrollera att god tillverkningssed iakttas. Protokoll över genomförda egeninspektioner och vidtagna rättelser skall föras.

6 § Detaljerade skriftliga organisationsplaner skall upprättas och fastställas.

Personal

7 § Tillverkare skall på varje tillverkningsställe ha tillgång till personal i tillräckligt antal med kompetens och erforderlig utbildning för att kunna upprätthålla nödvändig kvalitetssäkring. Befattningsbeskrivningar som anger ansvar och tillräckliga befogenheter skall finnas för nyckelpersoner, arbetsledande personal och sakkunnig person så att dessa kan fullgöra sina åligganden på ett korrekt sätt.

8 § Personalen skall genomgå introduktionsutbildning och regelbunden vidareutbildning som innefattar kvalitetssäkring och god tillverkningssed i teori och praktisk tillämpning samt i förekommande fall de särskilda kraven för tillverkning av provningsläkemedel.

Utbildningens effektivitet skall värderas.

9 § Hygienkrav som är anpassade till verksamheten skall iakttas.

Lokaler och utrustning

10 § Lokaler och utrustning skall vara belägna, utformade, konstruerade, anpassade och underhållna på ett sätt som lämpar sig för den avsedda tillverkningen.

11 § Planering, utformning och användning av lokaler skall syfta till att minska riskerna för fel samt medge effektiv rengöring och underhåll för att undvika kontamination, korskontamination och i övrigt varje ogynnsam inverkan på produktkvaliteten.

¹ Se The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practices, Medicinal products for human and veterinary use.

Dokumentation

12 § Tillverkare skall säkerställa att följande dokumentation finns tillgänglig:

- a) specifikationer och provningsmetoder,
- b) tillverkningsmetoder,
- c) instruktioner för tillverkning och förpackning samt
- d) protokoll från tillverkningsprocesser.

13 § Sådan dokumentation som avses i 12 § skall göra det möjligt att rekonstruera tillverkningsförfarandet för varje tillverkningsbatch och att kunna följa vilka ändringar som gjorts under framtagandet av ett provningsläkemedel.

14 § Dokumentationen skall för tillverkning av läkemedel bevaras i minst ett år efter utgångsdatum för den tillverkningsbatch som den avser eller minst fem år efter det att sakkunnig person frisläppt tillverkningsbatchen genom intyg i register eller likvärdig handling om den senare tiden är längre.

Dokumentation för tillverkning av provningsläkemedel skall bevaras minst fem år efter slutförande eller formellt avbrytande av den sista kliniska prövningen, vid vilken tillverkningsbatchen användes.

15 § Då annat än skriftliga dokument bevaras skall tillverkaren visa att uppgifterna kommer att bevaras på ett tillfredsställande sätt under den förutsedda lagringstiden. Uppgifterna skall enkelt kunna göras tillgängliga i läsbar form och kunna tillhandahållas Läkemedelsverket på begäran.

Elektroniskt lagrade uppgifter skall skyddas mot förluster eller skador genom lämplig metod såsom säkerhetskopiering eller överföring till annat lagringssystem. Verifieringskedjor skall upprätthållas.

Tillverkning

16 § Tillverkning skall utföras enligt i förväg fastställda instruktioner och metoder som står i överensstämmelse med god tillverkningspraxis. Alla steg i utformningen och framtagandet av tillverkningsprocessen skall vara dokumenterade och medge full spårbarhet.

17 § Tillverkare skall vidta lämpliga åtgärder för att undvika korskontamination och sammanblandning.

Särskild uppmärksamhet skall iakttas vid packning och fortsatt hantering av provningsläkemedel i blindad form. Därutöver skall märkning av provningsläkemedel utföras så att patientskydd, spårbarhet och identifiering säkerställs samt korrekt användning underlättas.

18 § För läkemedel skall varje ny tillverkningsprocess eller betydande ändring av processen valideras. Kritiska moment i tillverkningsprocesserna skall regelbundet revalideras.

För provningsläkemedel skall tillverkningsprocessen valideras då så är praktiskt möjligt med beaktande av produktutvecklingskedjet. Kritiska processsteg, såsom sterilisering, skall dock alltid vara validerade.

Kvalitetskontroll

19 § Tillverkare skall ha ett system för kvalitetskontroll som skall ledas av en för uppgiften tillräckligt kvalificerad person som är oberoende av produktionen.

Denna person skall ha tillgång till ett eller flera kontrolllaboratorier med tillräcklig personal och utrustning för granskning och provning av råvaror, förpackningsmaterial, halvfabrikat och slutprodukter.

20 § Kontraktslaboratorium kan anlitas för uppdrag inklusive kontroll av läkemedel importerat från tredje land.²

21 § I samband med slutlig värdering av kvalitetsegenskaperna för en tillverkad sats samt inför beslut om frisläppning, skall förutom resultat från slutkontroll också beaktas uppgifter av väsentlig betydelse såsom resultat av processkontroller, granskning av tillverkningshandlingar samt överensstämmelse med specifikationer.

I de fall en tillverkare ansökt och erhållit Läkemedelsverkets tillstånd att tillämpa annat förfarande (t.ex. parametrisk frisläppning eller realtidsfrisläppning) anges i beslut om sådant tillstånd hur dessa bestämmelser skall tillämpas.

22 § Referensprover skall tas ut på varje tillverkningsavsats av färdiga produkter och förvaras under minst ett år efter utgångsdatum.

För provningsläkemedel skall prover behållas på varje tillverkningsavsats av preparat i bulk, dvs. före packning till en klinisk provning. Därutöver skall prover och utförlig dokumentation behållas så att en packningsoperations utseende och innehåll kan visas eller rekonstrueras.

Prover skall behållas under minst två år efter slutförande eller formellt avbrytande av den sista kliniska provningen vid vilken tillverkningsavsatsen användes.

Referensprover på råvaror andra än lösningsmedel, gaser eller vatten, skall förvaras under minst två år efter det att det läkemedel eller provningsläkemedel i vilka de ingått har frisläppts. Proverna skall hållas tillgängliga för Läkemedelsverket.

23 § För råvaror och vissa produkter som framställts separat eller i små mängder eller vars lagring kan ge upphov till särskilda problem, kan Läkemedelsverket efter ansökan medge andra villkor för provtagning och lagring. I de fall råvara inte är stabil behöver sådan ansökan inte göras om stabilitetstiden enligt specifikation är kortare än sex månader.

Tillverkning och analys som utförs på kontrakt

24 § Tillverkning och analys som tillverkare lägger ut på självständig uppdragstagare skall omfattas av ett skriftligt avtal. Detta avtal skall särskilt fastställa parternas inbördes ansvarsförhållanden och kontraktstagarens skyldighet att följa god tillverkningssed samt hur sakkunnig person skall intyga att kontraktstagarens skyldigheter fullgjorts.

25 § Kontraktstagare som utför tillverkning skall inneha tillverkningstillstånd utfärdat av Läkemedelsverket. Kontraktstagare som endast utför kvalitetskontroll och inte innehar sådant tillverkningstillstånd skall ändå iaktta principerna och

² I de fall sådant kontraktslaboratorium anlitas för kontroll av provningsläkemedel skall det särskilt anges i ansökan till Läkemedelsverket om tillstånd att få genomföra klinisk provning.

riktlinjerna för god tillverkningssed samt tillåta inspektioner av behöriga myndigheter.

Kontraktstagare skall inte överlåta någon del av avtalat arbete till annan underleverantör utan skriftligt medgivande av kontraktsgivaren.

Reklamationer och indragningar

26 § Tillverkare av läkemedel skall inrätta en ordning för registrering och handläggning av reklamationer samt ett effektivt system för indragningar. En indragning skall kunna verkställas vid varje tidpunkt.

27 § Tillverkare eller om så skriftligen avtalats med tillverkaren den som innehar försäljningstillståndet för ett visst läkemedel skall omedelbart meddela Läkemedelsverket om varje fel eller avvikelse som kan medföra att en eller flera tillverkningssatser indrages samt om berörda tillverkningssatser levererats till andra länder.

Sådant meddelande skall oavsett orsak också lämnas om onormala leveransbegränsningar förväntas.

28 § Tillverkare av prövningsläkemedel skall själv eller i samarbete med sponsor inrätta ett system för att registrera och handlägga reklamationer. Det skall också finnas ett effektivt system för att vid varje tidpunkt snabbt kunna återkalla prövningsläkemedel var de än befinner sig.

Sponsor skall tillämpa ett system så att koden för blindade studier kan brytas då detta behövs för att omedelbart och selektivt kunna återkalla ett prövningsläkemedel. Systemet skall endast medge att preparatets identitet röjs när det är nödvändigt.

När det gäller ett prövningsläkemedel som har godkänts för försäljning skall tillverkaren av prövningsläkemedlet i samarbete med sponsorn underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om eventuella fel som kan härledas till det godkända läkemedlet. (*LVFS 2004:19*)

Dispens

29 § Läkemedelsverket kan meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.