

## 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. HSLF-FS 2018:60. 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 (2015:315) har samma betydelse i dessa föreskrifter.

Begreppet *tillverkning* i dessa föreskrifter har samma betydelse som i 2 kap. 1 § läkemedelslagen,

med *tillverkare* avses en innehavare av sådant tillstånd som avses i 8 kap. 2 § första stycket läkemedelslagen, och i Läkemedelsverkets föreskrifter om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel (LVFS 2004:7), (HSLF-FS 2016:70)

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 ska tillämpas även beträffande prövningsläkemedel där inte annat anges. Godkänns ett prövningsläkemedel för försäljning ska vad som föreskrivs om läkemedel tillämpas i sin helhet. (HSLF-FS 2016:70)

Begreppet *säkerhetsdetaljer* i dessa föreskrifter avser en sådan unik identitetsbeteckning och en säkerhetsförsegling som anges i artikel 3 i kommissionens delegerade förordning (EU) 2016/161 av den 2 oktober 2015 om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG genom fastställande av närmare bestämmelser om de säkerhetsdetaljer som anges på förpackningar för humanläkemedel. (HSLF-FS 2018:60)

### Allmänt om tillverkning

2 § Enligt 8 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) ska tillverkning ske i enlighet med god tillverkningssed. Enligt 8 kap. 3 § 1 läkemedelslagen ska den som har beviljats tillstånd till tillverkning av humanläkemedel enligt 8 kap. 2 § första stycket 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 8 kap. 3 § 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. (HSLF-FS 2016:70)

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

**2 a §** För att uppfylla skyldigheten i 8 kap. 3 § 5 läkemedelslagen (2015:315) ska innehavaren av tillverkningsstillståndet fastställa vad som är passande god tillverknings sed. 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, i lydelsen enligt 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. (*HSLF-FS 2016:70*)

**3 §** För läkemedel och provningsläkemedel som importeras direkt till Sverige från tredje land ska importören inneha tillverkningsstillstånd utfärdat av Läkemedelsverket samt förvissa sig om att produkterna framställts enligt god tillverknings sed som ska vara minst likvärdig med den som tillämpas i EU/EES<sup>1</sup>.

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

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

**3 a §** Utbyte av säkerhetsdetaljer ska genomföras i enlighet med tillämplig god tillverknings sed för läkemedel.

Detta utbyte får endast göras på det sätt som anges i artikel 16 och 17 i kommissionens delegerade förordning (EU) 2016/161. Utbytet ska göras utan att den behållare eller förpackning som befinner sig i omedelbar kontakt med läkemedlet öppnas. (*HSLF-FS 2018:60*)

### **Kvalitetsledning**

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

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

**6 §** Detaljerade skriftliga organisationsplaner ska upprättas och fastställas.

### **Personal**

**7 §** Tillverkare ska 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 ska finnas för nyckelpersoner, arbetsledande personal och sakkunnig person så att dessa kan fullgöra sina åligganden på ett korrekt sätt.

**8 §** Personalen ska genomgå introduktionsutbildning och regelbunden vidareutbildning som innefattar kvalitetssäkring och god tillverknings sed i teori och praktisk tillämpning samt i förekommande fall de särskilda kraven för tillverknings av provningsläkemedel.

---

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

Utbildningens effektivitet ska värderas.

**9 §** Hygienkrav som är anpassade till verksamheten ska iakttas.

### **Lokaler och utrustning**

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

**11 §** Planering, utformning och användning av lokaler ska 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.

### **Dokumentation**

**12 §** Tillverkare ska 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 § ska göra det möjligt att rekonstruera tillverkningsförfarandet för varje tillverkningssats och att kunna följa vilka ändringar som gjorts under framtagandet av ett provningsläkemedel.

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

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

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

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

### **Tillverkning**

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

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

Särskild uppmärksamhet ska iakttas vid packning och fortsatt hantering av provningsläkemedel i blindad form. Därutöver ska märkning av

prövningsläkemedel utföras så att patientskydd, spårbarhet och identifiering säkerställs samt korrekt användning underlättas.

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

För prövningsläkemedel ska tillverkningsprocessen valideras då så är praktiskt möjligt med beaktande av produktutvecklingskedet. Kritiska processteg, såsom sterilisering, ska dock alltid vara validerade.

### **Kvalitetskontroll**

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

Denna person ska 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.<sup>2</sup>

**21 §** I samband med slutlig värdering av kvalitetsegenskaperna för en tillverkad sats samt inför beslut om frisläppning, ska 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 ska tillämpas.

**22 §** Referensprover ska tas ut på varje tillverkningsbatch av färdiga produkter och förvaras under minst ett år efter utgångsdatum.

För prövningsläkemedel ska prover behållas på varje tillverkningsbatch av preparat i bulk, dvs. före packning till en klinisk prövning. Därutöver ska prover och utförlig dokumentation behållas så att en packningsoperations utseende och innehåll kan visas eller rekonstrueras.

Prover ska behållas under minst två år efter slutförande eller formellt avbrytande av den sista kliniska prövningen vid vilken tillverkningsbatchen användes.

Referensprover på råvaror andra än lösningsmedel, gaser eller vatten, ska förvaras under minst två år efter det att det läkemedel eller prövningsläkemedel i vilka de ingått har frisläppts. Proverna ska 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**

---

<sup>2</sup> I de fall sådant kontraktslaboratorium anlitas för kontroll av prövningsläkemedel ska det särskilt anges i ansökan till Läkemedelsverket om tillstånd att få genomföra klinisk prövning.

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

**25 §** Kontraktstagare som utför tillverkning ska inneha tillverkningstillstånd utfärdat av Läkemedelsverket. Kontraktstagare som endast utför kvalitetskontroll och inte innehar sådant tillverkningstillstånd ska ändå iaktta principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed samt tillåta inspektioner av behöriga myndigheter.

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

### **Reklamationer och indragningar**

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

**27 §** Tillverkare eller om så skriftligen avtalats med tillverkaren den som innehar försäljningstillståndet för ett visst läkemedel ska 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 ska oavsett orsak också lämnas om onormala leveransbegränsningar förväntas.

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

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

När det gäller ett prövningsläkemedel som har godkänts för försäljning ska 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.