



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • c
efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • ho
• information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medic
narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • sci
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communica
competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines •
harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory

Svensk läkemedelsstandard 2012.1

Tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66

Internet: www.lakemedelsverket.se E-mail: registrator@mpa.se

Ansvarig utgivare:

Svenska farmakopékommittén

Läkemedelsverket

Box 26

S-751 03 Uppsala, Sweden

Tel. 018/17 46 00

Tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården	4
Inledning	4
GMP-riktlinjer	4
Definitioner	5
GMP vid tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården	6
1 Kvalitetssystem	6
2 Organisation, ansvarsförhållanden och personal	7
2.1 Allmänt	7
2.2 Nyckelpersoner	7
2.3 Personal	8
3 Lokaler	8
3.1 Allmänt	8
3.2 Städning och rengöring	8
4 Utrustning	8
4.1 Allmänt	8
4.2 Konstruktion	9
4.3 Riskanalys, kvalificering och validering	10
4.4 Drift och underhåll	10
5 Dokumentation	11
5.1 Allmänt	11
5.2 Instruktioner, metदानvisningar och annan dokumentation	12
5.3 Spårbarhet	12
5.4 Arkiveringstider	12
6 Datoriserade system	13
7 Tillverkning	13
7.1 Allmänt	13
7.2 Utgångsmaterial	13
7.3 Ingångsvatten	14
8 Provtagnings- och kontrollprogram	14
9 Kvalitetskontroll	15
9.1 Allmänt	15
9.2 Vatten för tillredning	15
9.3 Hemodialysvätska	16
9.4 Hemofiltrationsvätska	19
10 Egeninspektion	19
REFERENSER	19
Råd vid tillämpning av GMP-riktlinjerna	20

Tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården

HISTORIK:

- Version 1:** Gällande 1 juli 1987 - 31 dec. 1989 (publicerad första gången i **SLS 87**)
Version 2: Gällande 1 jan. 1990 - 31 dec. 1994 (publicerad första gången i **SLS 90**)
Version 3: Gällande 1 jan. 1995 - 31 dec. 1999 (publicerad första gången i **LS 95**)
Version 4: Gällande 1 jan. 2000 - 31 dec. 2000 (publicerad i **LS 2000**)
Version 5: Gällande 1 jan. 2001 - 31 dec. 2006 (publicerad i **SLS 2001**)
Version 6: Gällande 1 jan. 2007 – 31 dec 2007 (publicerad första gången i **SLS 2007**)
Version 7: Gällande 1 jan. 2008 – 31 dec 2008 (publicerad första gången i **SLS 2008.0**)
Version 8: Gällande 1 jan. 2009 – 30 juni 2009 (publicerad första gången i **SLS 2009.0**)
Version 9: Gällande 1 juli 2009 - 31 dec. 2011 (publicerad första gången i **SLS 2009.2**)
Version 10: Gällande 1 jan. 2012 och tills vidare (publicerad första gången i **SLS 2012.0**)

Inledning

Allmänt

Hemodialyskoncentrat är medicintekniska produkter och skall vara CE-märkta enligt Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11, jämte ändringar i LVFS 2004:11, 2007:3, 2009:18 och 2011:13) om medicintekniska produkter. Jämför även Rådets direktiv 93/42/EEG (ändrat genom Europaparlamentets och Rådets direktiv 2000/70/EG och 2001/104/EG samt Kommissionens direktiv 2003/12/EG och 2003/32/EG). Användning av CE-märkta produkter skall ske enligt de anvisningar tillverkaren lämnar i bruksanvisningen. I de fall bruksanvisning saknas övertar vårdgivaren delar av tillverkaransvaret.

Vid hemodialysbehandling av patient tillverkas (färdigställs) vätska för hemodialys (t.ex. genom spädning av hemodialyskoncentrat, manuellt eller med hjälp av särskild dialysmaskin). Sådan tillverkning skall ske i enlighet med nedan angivna GMP-riktlinjer vilka har tagits fram av Läkemedelsverket och Socialstyrelsen i samarbete. Myndigheterna har ett delat tillsynsansvar för verksamheten. Läkemedelsverket utövar tillsyn över tillverkningen och Socialstyrelsen har ansvar för vård- och behandlingsarbete.

Hemofiltrationsvätskor är produkter på vilka läkemedelslagen skall tillämpas (2). Tillverkning av sådana produkter på dialysenhet (s.k. on-linetillverkning) utgör sålunda sådan framställning där tillämpliga delar av läkemedelslagen (1992:859) och LVFS 2011:15 skall tillämpas. För att bedriva sådan tillverkning krävs tillstånd från Läkemedelsverket för tillverkning av läkemedel.

GMP-riktlinjer

Nedan angivna GMP-riktlinjer har kompletterats med ett avsnitt av mer rådgivande karaktär. Dessutom finns ett avsnitt med definitioner.

Definitioner

Central anläggning

Vattenreningssystem och koncentratsbysystem som försörjer mer än en dialysmaskin med vatten för tillredning respektive hemodialyskoncentrat.

Driftsansvarig teknik

Person (vanligen medicintekniker) som har det tekniska ansvaret för utrustning.

Driftsansvarig, personal

Person (vanligen avdelningsföreståndare) som ansvarar för daglig drift och personalledning.

GMP

Good Manufacturing Practice = god tillverkningssed.

Hemodialyskoncentrat

Flytande eller fasta beredningar avsedda för framställning av vätskor som skall användas vid hemodialys.

Hemodialysvätskor

Flytande beredningar avsedda för hemodialys.

Hemofiltrationsvätskor

Flytande beredningar för parenteral användning i samband med hemo- och hemodiafiltration.

Ingångsvatten

Det vatten som kommer från vattenledningsnätet in i en central anläggning eller i ett förbehandlingsystem till RO enheten som är kopplad direkt till dialysmaskinen eller direkt tillförs RO enheten i dialysmaskinen.

Kvalificering

Dokumenterade åtgärder som visar att utrustning uppfyller ställda krav.

Kvalitetsansvarig för tillverkning

Person som ansvarar för att tillverkning och hantering sker i enlighet med gällande föreskrifter och GMP-riktlinjer.

Medicinskt ledningsansvarig

Läkare med erforderlig kompetens och erfarenhet som fått uppdrag från verksamhetschefen att ha det medicinska ledningsansvaret för dialysavdelningen.

RO

Reverse osmosis = omvänd osmos.

Råvatten

Det vatten som kommer in till vattenverket och renas där.

Sakkunnig person

Person som har erforderlig grundläggande teoretisk utbildning och praktisk erfarenhet enligt läkemedelslagen (1992:859) och Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:7, jämte ändring i LVFS 2006:8) om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel

Tappställe

Vid central anläggning: den plats till vilken dialysmaskin kopplas. Vid decentraliserad anläggning: tappställe omedelbart efter RO enhet.

Underhåll

Med underhåll avses

- dels avhjälpande underhåll dvs reparationer eller ändringar som inte är planerade;
- dels förebyggande dvs planerat underhåll.

Validering

Dokumenterade åtgärder för att visa att varje steg i tillverkning, process, lokaler, utrustning och material leder till avsett resultat i enlighet med GMP-principer.

Vatten för tillredning

Vatten som renats genom förbehandling som t ex omvänd osmos eller destillation.

Verksamhetschef

Person som har det övergripande ansvaret för att vården bedrivs enligt 2 § i Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) så att den uppfyller kraven på en god vård. Verksamhetschef kan delegera arbetsuppgifter men inte ansvaret.

Vårdgivare

Fysisk eller juridisk person som yrkesmässigt bedriver hälso- och sjukvård enligt lagen (SFS 1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område.

GMP vid tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården

1 Kvalitetssystem

- 1.1 Varje dialysenhet skall ha ett fastställt kvalitetssystem som uppfyller de krav i SOSFS 2011:9 som är relevanta för tillverkning samt av Läkemedelsverket och Socialstyrelsen utgivna författningar (se förteckning s.19).
- 1.2 I kvalitetssystemet skall alla lokala skriftliga instruktioner ingå. Lokala instruktioner skall finnas för organisation och ansvarsfördelning, inköp, kontroll och förvaring av produkter, rengöring skötsel och underhåll av utrustning och lokaler, tillverkning och kontroll, sammanställning och uppföljning av analysresultat, utbildning av personal samt avvikelshantering.
- 1.3 Program för egeninspektion (internrevision) skall finnas.
- 1.4 Extern inspektion genomförs av Läkemedelsverket och/eller Socialstyrelsen.

2 Organisation, ansvarsförhållanden och personal

2.1 Allmänt

- 2.1.1 Varje enhet, som tillverkar hemodialysvätskor eller hemofiltrationsvätskor skall ha en organisation för denna verksamhet.
- 2.1.2 Vårdgivaren ansvarar för att det finns resurser så att verksamheten kan bedrivas på behörigt sätt och för att de som medverkar i tillverkningen har den utbildning och erfarenhet som krävs för uppgiften. I de fall vårdgivaren köper vårdplatser skall denne säkerställa att den som bedriver verksamheten gör det i enlighet med gällande GMP-riktlinjer.
- 2.1.3 För ny verksamhet skall vårdgivaren göra en anmälan till Läkemedelsverket och därvid redogöra för hur verksamheten är organiserad samt för arbetsuppgifter och ansvarsområden för berörd personal.
- 2.1.4 Det skall finnas en person som är kvalitetsansvarig för tillverkning. Dennes namn och kompetens skall anges i anmälan. Kvalitetsansvarig för tillverkning skall ha dokumenterade kunskaper om grundläggande principer i hygien och mikrobiologi och GMP.
- 2.1.5 Avser verksamheten tillverkning av hemofiltrationsvätskor on-line skall ansökan om tillverkningstillstånd jämte förslag på sakkunnig person och dennes meritförteckning inges (enligt LVFS 2004:7, jämte ändring i LVFS 2006:8). Kvalitetsansvarig för tillverkningen och sakkunnig person kan vara samma person.
- 2.1.6 Väsentliga ändringar i verksamheten skall kontinuerligt anmälas till Läkemedelsverket.
- 2.1.7 I de fall personal inte tillhör vårdgivarens organisation skall avtal upprättas. I dessa avtal skall ansvar och befogenheter regleras liksom uppdragets omfattning.

2.2 Nyckelpersoner

- 2.2.1 Nyckelpersoner inom dialysverksamhet är verksamhetschef, medicinskt ledningsansvarig, driftsansvariga för personal (avdelningsföreståndare) och teknik (medicintekniker) kvalitetsansvarig för tillverkning och sakkunnig person samt vårdhygienisk expertis. Driftsansvar för teknik kan delas mellan en medicinteknisk och en allmänteknisk funktion.
- 2.2.2 Nyckelpersonerna har ett gemensamt ansvar för verksamheten och deras respektive uppgifter och ansvarsområden skall finnas beskrivna skriftligen.
- 2.2.3 Kvalitetsansvarig för tillverkning har ansvar för att tillse att tillverkningen och hanteringen bedrivs på behörigt sätt i enlighet med dessa GMP-riktlinjer samt att bestämmelserna i läkemedelslagen (1992:859) och de föreskrifter och beslut, som meddelats med stöd därav, iakttas i samband med tillverkningen.
- 2.2.4 Sakkunnig person har ansvaret för att se till att kvaliteten på hemofiltrationsvätska tillverkad on-line uppfylls.

2.3 *Personal*

- 2.3.1 Verksamheten skall vara planlagd och fördelningen av arbetsuppgifter skriftligt fastlagda. Ingen enskild person får belastas med så många olika uppgifter att det innebär risk för brister i utförandet av dessa.
- 2.3.2 Personalen skall genomgå utbildning och fortbildning enligt skriftligt fastställda program. Utbildningen skall bl a omfatta principerna för GMP och hygienfrågor. Medicintekniker och medicintekniska ingenjörer skall dessutom ha goda kunskaper i dialysteknik och kemi.
- 2.3.3 Utbildning, kunskap och praktisk erfarenhet skall dokumenteras för samtlig personal t ex i individuella utbildningskort som uppdateras kontinuerligt.

3 **Lokaler**

3.1 *Allmänt*

- 3.1.1 Lokaler, som används för tillverkning och hantering av hemodialysvätskor eller hemofiltrationsvätskor, skall utformas och disponeras så att verksamheten underlättas och god ordning kan upprätthållas samt så att kontamination undviks. Teknikutrymmen skall vara tillräckligt stora.
- 3.1.2 Lokaler för tillverkning av hemodialysvätskor, hemofiltrationsvätskor eller vatten för dialysändamål eller för förvaring av utensilier och utrustning och som icke kan hållas under ständig uppsikt, skall hållas låsta så att tillträde av obehörig förhindras.
- 3.1.3 Lokalerna skall vara rena och väl underhållna. Belysningen skall vara god. Väggar, golvmattor skall ha släta ytor och vara lätta att rengöra. Rör- och elledningar skall utformas så att de inte samlar damm och andra partiklar och är lätt åtkomliga för rengöring.
- 3.1.4 Vid planering av nya lokaler och vid ombyggnader skall vårdhygienisk expertis anlitas.

3.2 *Städning och rengöring*

- 3.2.1 Det skall finnas klart utformade, skriftliga instruktioner för städning och rengöring av lokaler. De skall vara upprättade i samråd med vårdhygienisk expertis. Instruktionerna skall regelbundet gås igenom med berörd personal och hållas aktuella.

4 **Utrustning**¹

4.1 *Allmänt*

- 4.1.1 För tillverkning av hemodialysvätska eller hemofiltrationsvätska on-line behövs ett förbehandlingsystem för ingångsvatten, vattenreningsanläggning, distributionssystem, anslutning till dialysmaskin, samt dialysmaskin.
- 4.1.2 System som levereras av en leverantör (hel entreprenad) skall uppfylla kraven i LVFS 2003:11, jämte ändringar i LVFS 2004:11, 2007:3, 2009:18 och 2011:13. När delar av

¹ Referens till standarder, se sid 19.

system levereras av olika leverantörer (delad entreprenad) gäller SOSFS 2008:1 (M).

- 4.1.3 Ingående komponenter i systemet skall vara uppbyggda av material, som är lämpliga för ändamålet och kompatibla med varandra. Av tillverkarens dokumentation för medicinteknisk produkt skall avsedd användning framgå.

4.2 *Konstruktion*

- 4.2.1 Förbehandlingsystemet skall utformas med hänsyn till ingångsvattnets kvalitet med avsikt att uppnå stabila driftsbetingelser. Hänsyn skall tas till eventuella årstidsvariationer. Utförda analyser ska dokumenteras och ingå i den tekniska dokumentationen.
- 4.2.2 Slutlig rening av vatten kan ske genom destillation eller omvänd osmos.
- 4.2.3 I den tekniska dokumentationen skall dessutom ingå redovisning av systemets konstruktion samt de drifts- och underhållsinstruktioner som krävs för att säkerställa det renade vattnets kvalitet. Detta gäller även i de fall varje dialysmaskin är försedd med en RO enhet. Specifikationer inklusive tillåtna avvikelser skall också framgå av den tekniska dokumentationen för systemets olika delar.
- 4.2.4 Vattenreningsanläggningen skall leverera ett vatten vars sammansättning uppfyller kraven i tabell 2. Distributionssystemet inklusive anslutning till dialysmaskin, ska vara så utformat att, mikrobiell tillväxt försvåras.
- 4.2.5 Central anläggning skall placeras så nära dialysenheten som möjligt. Anslutningar till tappställe för dialysmaskinerna skall vara så korta som möjligt.
- 4.2.6 Material i förvarings- och distributionssystem och tappställen skall vara kemiskt inerta och tåla desinfektion.
- 4.2.7 Förvarings- och distributionssystem skall ha sådana egenskaper att kolonisation av mikroorganismer och bildning av s k biofilm motverkas.
- 4.2.8 Provtagningsventiler och tappställen skall vara så få som möjligt och konstruerade så att en tillväxt av mikroorganismer undviks.
- 4.2.9 Om förvarings- och distributionssystemet är konstruerat av transparenta material, skall det skyddas för ljus, eftersom ljus gynnar tillväxt av alger.
- 4.2.10 Distributionssystemet skall vara utformat så att genomspolning kan ske i hela systemet, antingen kontinuerligt, intermittent med lämplig frekvens eller genom recirkulation. Ledningssystemet får ej ha nivåfickor och skall vara helt tömbart.

4.3 *Risicanalys, kvalificering och validering*

- 4.3.1 I upphandlingsunderlaget skall ingå krav på att dokumenterad riskanalys är utförd (LVFS 2003:11, jämte ändringar i LVFS 2004:11, 2007:3, 2009:18 och 2011:13).
- 4.3.2 Innan systemet tas i bruk första gången skall kvalificering ha genomförts. Systemet skall vara lämpat för avsett ändamål, ha tillfredsställande funktionssäkerhet och den dokumentation, som krävs för att utrustningen skall kunna användas, skall finnas. Kvalificeringen skall ha godkänts av ansvariga personer. (se 2.2.2)
- 4.3.3 Vidare skall visas att åsyftad vattenkvalitet uppnås och bibehålls (validering) innan systemet tas i bruk. Behov av revalidering skall beaktas efter reparationer eller andra större ingrepp i systemet.
- 4.3.4 Vid validering skall en upprepad provtagning och kontroll ske, för att följa den mikrobiologiska och kemiska kvaliteten, så att adekvata skötselinstruktioner kan utarbetas för den kontinuerliga driften. Den mikrobiologiska kvaliteten skall initialt kontrolleras frekvent. Kontrollfrekvensen kan sedan glesas ut för att, när tillräcklig erfarenhet av systemet föreligger, ersättas av kontroller med fastställd frekvens. Den kemiska kontrollen kan vanligtvis utföras med lägre frekvens.
- 4.3.5 Vid användning av enskilda RO enheter skall också validering utföras i erforderlig omfattning av varje enhet.

4.4 *Drift och underhåll*

- 4.4.1 Systemets komponenter skall vara åsatt tydlig och beständig identitetsbeteckning.
- 4.4.2 System för tillverkning av dialysvätska skall uppfylla säkerhetskraven.
- 4.4.3 För relevanta komponenter i systemet skall dokumentation föras på ett apparatkort eller motsvarande, som förvaras i anslutning till berörd utrustning. Varje serviceingrepp ska dokumenteras.
- 4.4.4 För nya dialysmaskiner, som är CE-märkta gäller tillverkarens rekommendationer med avseende på avsedd användning, skötsel och underhåll (se LVFS 2003:11, jämte ändringar i LVFS 2004:11 och 2007:3). I de fall avsteg från detta görs, som inte godkänts av tillverkaren, ska utrustningen anses som egentillverkad och hanteras i enlighet med bestämmelser i SOSFS 2008:1(1).
- 4.4.5 Om äldre dialysmaskiner används måste skriftliga instruktioner för skötsel, kontroll och underhåll av denna finnas. Verksamhetschefen är ansvarig för detta.
- 4.4.6 Rengöring och, desinfektion av systemet skall ske enligt utprovade metoder och med tillräcklig frekvens. Skriftlig instruktion för utförande skall finnas och utförda desinfektioner ska dokumenteras.
- 4.4.7 Omfattningen och frekvens av förebyggande underhåll skall ske i enlighet med ett skriftligt program och de tekniska manualerna och följas av relevant provning och dokumenteras.

Behov av funktionsprovning och/eller rekvalificering skall beaktas.

- 4.4.8 Mätinstrument och styrfunktioner skall i erforderlig utsträckning vara kontrollerade respektive kalibrerade mot referensstandard. Referensstandard skall om möjligt vara spårbar till erkänd nationell standard s.k. spårbar kalibrering.
- 4.4.9 Obrukbart system eller del därav skall omgående tydligt märkas med uppgift härom.

5 Dokumentation

5.1 Allmänt

- 5.1.1 Dokumentation utgör en viktig del i ett system för kvalitetssäkring. Dokumentation består dels av styrande dokument såsom kvalitetsmanual, instruktioner och metodbeskrivningar, dels av redovisande dokument såsom dokument som är relaterade till tillverkning, apparatkort och loggböcker.
- 5.1.2 Instruktioner skall säkerställa att arbete utförs på ett standardiserat sätt. Redovisande dokumentation skall göra det möjligt att följa varje steg i tillverkningen, från vattenrening till färdig hemodialysvätska eller hemofiltrationsvätska.
- 5.1.3 Dokumentationen skall innehålla fullständig information om alla relevanta aspekter rörande respektive moment. Dokumenten skall vara lätta att läsa och ha ett otvetydigt innehåll.
- 5.1.4 Dokument såsom instruktioner och metदानvisningar skall vara tydliga och finnas lätt tillgängliga vid berörda arbetsplatser. De skall innehålla uppgifter om version och vara fastställda (dvs signerade och daterade) av verksamhetschef eller av denne utsedd person. Kvalitetsansvarig för tillverkning godkänner dokument som styrs av GMP.
- 5.1.5 Instruktioner och metदानvisningar skall vara maskin- eller datorskrivna. När uppgifter införs i redovisande dokument skall detta göras på ett tydligt, läsbart och outplånligt sätt. Det skall finnas tillräcklig plats för dessa anteckningar. Införandet av uppgifter skall ske i anslutning till respektive aktivitet.
- 5.1.6 Det skall finnas regler för vem som får göra ändringar i styrande dokument och i den förtryckta delen på ett redovisande dokument. En ändring skall signeras och dateras. Ändringen görs så att den ursprungliga texten går att läsa. Skälet till ändringen bör anges.
- 5.1.7 Kopiering av arbetsdokument från ett original skall ske på sådant sätt att inga fel uppstår vid kopieringen. Det skall klart framgå av dokumenten, vilka som är kopior respektive original.
- 5.1.8 Det bör för varje styrande dokument finnas en förteckning över antalet kopior och till vilka dessa kopior distribuerats. När ett dokument eller del därav blir ersatt skall alla existerande kopior dras in eller förstöras och ersättas.
- 5.1.9 All dokumentation skall regelbundet gås igenom och vid behov revideras för att säkerställa att dokumenten är aktuella.

- 5.1.10 Utgångna instruktioner skall i original förvaras lika länge som annan dokumentation, dvs. minst tre år.
- 5.1.11 Uppgifter kan förutom i skriftliga handlingar också registreras i t.ex. dator eller på mikrofilm. Denna form av lagring av uppgifter måste vara tillförlitlig och skall vara lätt att omvandla till skriftliga dokument.
- 5.2 *Instruktioner, metदानvisningar och annan dokumentation*
- 5.2.1 Skriftliga instruktioner och metदानvisningar skall föreligga för alla arbetsmoment som styrs av GMP och som utförs på dialysenheten. För CE-märkt utrustning skall tillverkarens instruktioner följas.
- 5.2.2 Det skall dessutom finnas dokumentation som gör det möjligt att följa alla utförda arbetssteg såsom kontroll av vattenkvalitet med hjälp av i systemet inbyggda mätsystem, korrekt utförd desinfektion av system, bestämning av ev. restkemikalier efter desinfektion, använda hemodialyskoncentrat med eventuella tillsatser och laborativa kvalitetskontroller på renat vatten och färdiga vätskor.
- 5.2.3 Avvikelser från fastställda instruktioner eller metदानvisningar skall dokumenteras genom angivande av datum och signum för den som beslutat om avvikelsen. Av dokumentationen skall framgå på vilka grunder beslutet fattats.
- 5.2.4 Valideringar, kalibreringar, service, underhåll, rengöring, reparationer och kontroller för större eller viktig utrustning skall dokumenteras (på apparatkort, i loggböcker eller på motsvarande sätt). Även städning och rengöring av lokalerna skall dokumenteras. Datum och ansvarig person skall anges.
- 5.3 *Spårbarhet*
- 5.3.1 Fullständig spårbarhet för ingående komponenter i tillverkningen samt utförda kvalitetskontroller skall finnas.
- 5.3.2 För varje tillverkning av hemodialysvätska och hemofiltrationsvätska skall det föras en rapport, vari anges datum, ev klockslag, tillverkningens art och omfattning, art av och tillverkningsnummer för använda utgångsmaterial, vilken dialysmaskin, som använts, behandlad(e) patient(er), tillverkande sjuksköterskas och kontrollerande sjuksköterskas namnteckning eller signum, eventuella tekniska komplikationer och/eller störningar i tillverkningsprocessen samt eventuella avvikelser från givna anvisningar.
- 5.4 *Arkiveringstider*
- 5.4.1 Dokumentation av tillverkning och kontroll inklusive rådata skall arkiveras i minst tre år. (se även 5.1.10)

6 Datoriserade system

- 6.1 För samtliga datoriserade system, som används i tillverkning och kontroll skall det finnas en aktuell beskrivning av varje enskilt datoriserat system och dess funktion, inklusive hårdvara och mjukvara.
- 6.2 Datorers mjukvara (program) skall utvecklas i enlighet med ett kvalitetssäkringssystem. Datorsystem skall valideras innan de tas i bruk och efter ändring och sedan fortlöpande kontrolleras för att säkerställa tillförlitligheten.
- 6.3 Endast auktoriserade personer får ändra i en dators mjukvara. Både hård- och mjukvara skall skyddas från åtkomst av icke behöriga personer.
- 6.4 Vid ändringar av datorers hårdvara eller mjukvara skall det säkerställas att alla data fortfarande är tillgängliga i minst tre år.
- 6.5 Användare av datorer skall ha erforderlig utbildning och endast ha tillgång till de program och data som de är auktoriserade för.
- 6.6 Det skall finnas dokumenterade rutiner för s.k. back-up och skydd mot förlust av uppgifter såväl vid planerade som oplanerade funktionsstopp. Det skall även finnas rutiner för hantering av disketter, utdelning av säkerhetskoder, dokumentation av programversioner och andra tillämpbara säkerhetsrutiner.
- 6.7 Det skall finnas rutiner för hur arbete skall utföras när datorsystemet inte fungerar. Kontroll av att rutinerna fungerar skall göras minst en gång per år.

7 Tillverkning

7.1 Allmänt

- 7.1.1 Tillverkning skall ske i överensstämmelse med utfärdade skriftliga instruktioner.
- 7.1.2 Det skall finnas skriftliga hygien- och arbetsinstruktioner, utarbetade i samråd med vårdhygienisk expertis. Instruktionerna skall finnas lätt tillgängliga vid arbetsplatsen.
- 7.1.3 Tillverkningsprocessen skall ha validerats och genom dokumentation bevisats ge åsyftade resultat inom definierade gränser. Processen skall övervakas och kontrolleras av därtill kompetent person.
- 7.1.4 Efter brytning av koncentratbehållare skall koncentratet skyddas mot kontamination.
- 7.1.5 För tillverkning av hemofiltrationsvätska on-line gäller att dialysavdelning skall ha tillstånd för tillverkning av läkemedel utfärdat av Läkemedelsverket (LVFS 2004:7, jämte ändring i LVFS 2006:8).

7.2 Utgångsmaterial

- 7.2.1 Läkemedel skall förvaras enligt tillverkarens anvisningar i ett särskilt förråd som är anpassat till verksamhetens inriktning och omfattning. Läkemedel skall vara oåtkomliga

för obehöriga (SOSFS 2000:1, jämte ändringar i SOSFS 2001:17; 2005:24, 2006:24, 2008:29 och 2009:14).

7.2.2 Medicintekniska produkter skall förvaras i därför anpassat rum eller utrymme, som medger förvaring på ett överskådligt sätt under god ordning i skydd mot nedsmutsning och så att sterilitet för sterila produkter icke äventyras.

7.3 *Ingångsvatten*

7.3.1 Regler rörande dricksvatten (ingångsvatten) meddelas av Livsmedelsverket. Leverantören av dricksvattnet ska genomföra kontinuerlig provtagning vars periodicitet bestäms av Livsmedelsverket (se SLVFS 2001:30, ändrad och omtryckt i LIVSFS 2005:10).

7.3.2 Om leverantörens provtagningsfrekvens inte bedöms som tillräcklig för en dialysenhets behov bör skriftlig överenskommelse om ökad provtagningsfrekvens träffas med ortens vattenverk/leverantören. I överenskommelsen bör även regleras skyldighet för vattenverket/leverantören att meddela ändringar av betydelse för ingångsvattnets kvalitet liksom vidtagna åtgärder såsom ändrad kemisk rening med t ex aluminiumsalter, chockklorering eller ändring av vattenverkets egen kontroll. Dialysenheten skall vidta relevanta åtgärder i samband med sådana ändringar.

7.3.3 Dialysenhet skall genom kontrakt säkerställa tillgången på ingångsvatten, eller på annat sätt säkerställa att dialysbehandlingar kan genomföras.

8 **Provtagnings- och kontrollprogram**

8.1 Varje dialysenhet skall ha ett skriftligt kontrollprogram baserat på nedanstående rekommendation, tillverkarens instruktioner och egna erfarenheter. Initialt kan tabell 1 tjäna som vägledning.

8.2 Provtagningsrutiner för såväl kemisk som mikrobiologisk kontroll skall utarbetas och dokumenteras. Provtagningsrutiner för mikrobiell kontroll skall utformas i samråd med vårdhygienisk expertis.

8.3 Prov skall tas vid tappställe eller genom uttappning av dialysvätska. Sker spolning av dialysmaskinen innan patienten uppkopplas skall motsvarande spolning av systemet ske före provtagning. Provtagning av hemofiltrationsvätska skall ske så nära patient som möjligt och så att kontamination undviks och i enlighet med de särskilda rekommendationer som gäller för den utrustning som används.

8.4 Provtagningskärl skall vara speciellt anpassade för de kontroller som skall göras.

8.5 Prover för bestämning av mikroorganismer och endotoxiner skall kyltransporteras om avståndet till laboratoriet kräver längre transport.

9 Kvalitetskontroll

9.1 *Allmänt*

- 9.1.1 Dialysenheten skall ha tillgång till eller etablerat samarbete med kemiskt laboratorium, så att erforderliga kemiska analyser av hemodialysvätska och hemofiltrationsvätska, vatten för tillredning mm kan utföras i så nära anslutning som möjligt till tillverkning och behandling.
- 9.1.2 Om apparatur för kontroll av kemisk sammansättning av hemodialysvätska/hemofiltrationsvätska ställs upp på dialysenheten skall denna valideras för ändamålet samt regelbundet kalibreras.
- 9.1.3 Det skall också finnas tillräckliga resurser för utförande av erforderliga mikrobiologiska undersökningar.
- 9.1.4 Dokumentation av tillverkning och resultat av utförda kontroller skall granskas av därtill utsedd, kompetent person. Bedömning av mikrobiologisk kontroll skall dessutom ske av vårdhygienisk expertis, sjukhushygieniker eller bakteriologiskt laboratorium. Kvalitetsansvarig för tillverkning skall regelbundet gå igenom resultaten och ansvarar dessutom för att trendanalyser finns.
- 9.1.5 Vid eventuellt förekommande avvikelser från specificerade anvisningar och krav skall den granskande omgående vidta erforderliga åtgärder för att undanröja orsakerna till avvikelsen och förhindra upprepning därav. Medicinskt ansvarig läkare gör den kliniska bedömningen.
- 9.1.6 Kontrollmetoderna skall vara validerade så att de ger åsyftat resultat inom definierade gränser. Metoder för restmängdsbestämning måste dessutom ha tillräcklig känslighet. Ofta används s k "test kits". Även sådana måste utprövas för att bevisa att angiven känslighet uppnås.

Anvisade metoder skall tillämpas för såväl vatten för tillredning som för hemodialysvätska och för hemofiltrationsvätska om inte annat anges.

9.2 *Vatten för tillredning*

- 9.2.1 Vatten för tillredning skall uppfylla kraven i tabell 2.
- 9.2.2 Halten av andra joner än de, som nämns i tabell 2 och som på grundval av kunskap om ingångsvattnets innehåll av joner och förekomst av metaller i legeringar i använd utrustning bedöms vara möjliga kontaminanter, skall bestämmas och vid behov skall lokala gränsvärden fastställas.
- 9.2.3 Ledningsförmågan kontrolleras dagligen genom konduktometer i systemet. Kalibrering av denna måste ske regelbundet i samband med förebyggande underhåll.
- 9.2.4 Gränsvärde för ledningsförmåga skall vara fastställt och larmgräns sätts så att förändrad avskiljningsförmåga hos RO membranet säkert observeras.

- 9.2.5 Samma höga kvalitetskrav på vatten för tillredning gäller även vid hemodialys i hemmet. Under förutsättning att ingångsvattnet är av en hög och känd kvalitet, exempelvis från ett större kommunalt vattenverk som kvalitetsansvarig för tillverkning har kontakt med kan dock kontroll av sammansättning och mikrobiologisk renhet utföras glesare än för dialysmaskiner på sjukhus eller sk paviljonger. Lokal anläggning för rening av vatten för tillredning av hemodialys skall skötas och kontrolleras i enlighet med instruktion som upprättas i samarbete med kvalitetsansvarig för tillredning. Kemiska och mikrobiologiska prover av dialysvätska tas med samma intervall som på dialysenhet (se tabell 1). Samma kriterier för godkännande gäller (se tabell 2). Vid nyinstallation och vid byte av vattenreningsenhet utförs konduktivitetmätningar med extern mätare. Prov på vatten för tillredning tas i enlighet med tabell 1. Kriterier för godkännande framgår av tabell 2.
- 9.3 *Hemodialysvätska*
- 9.3.1 Hemodialyskoncentratets kvalitet har fastställts av tillverkaren i samband med CE-märkningen. Eftersom godkänd produktstandard saknas bör kravspecifikationen uppfylla kraven i den europeiska farmakopén.
- 9.3.2 Vid inköp av hemodialyskoncentrat skall inköpsspecifikation finnas.
- 9.3.3 För att kunna upprätthålla godtagbar kvalitet på den färdiga hemodialysvätskan med avseende på frihet från mikroorganismer och endotoxiner måste rengöring och desinfektion av dialysmaskin ske regelbundet. Att desinfektionen ger avsett resultat kontrolleras genom provtagning av hemodialysvätska.
- 9.3.4 Efter rengöring och desinfektion av utrustning skall kontroll utföras så att inga restmängder av kemiska rengörings- och desinfektionsmedel finns kvar. Prov uttas via slangen som leder till dialysatorn. För natriumhypoklorit och formalin finns gränsvärden (se tabell 2 nedan). Används andra rengörings- och desinfektionsmedel skall adekvata gränsvärden för dessa fastställas lokalt.
- 9.3.5 Halter av ingående joner, pH och konduktivitet i färdig hemodialys- och hemofiltrationsvätska skall initialt bestämmas på varje enskild dialysmaskin för validering och därefter med lämplig frekvens. Provuttag görs via slangen som leder till dialysatorn.
- 9.3.6 Förutom den rutinmässiga kontrollen skall det vid klinisk misstanke på bakteriemi eller endotoxinemi med relation till dialysbehandlingen samtidigt tas dels blodprov från patienten och dels prov från dialysmaskinen för mikrobiologisk kontroll och kontroll av endotoxinförekomst. Resultaten skall bedömas i samråd med klinisk bakteriolog/vårdhygienisk expertis. Om resultaten inte är godtagbara, tas omedelbart nytt prov av hemodialysvätskan för kontroll. Baserat på provresultaten vidtas lämpliga åtgärder, som bör avslutas med provtagning vid tappställe.
- 9.3.7 Provtagning för kontroll av endotoxin och resultatbedömning skall ske i samma utsträckning och på samma sätt som för mikrobiologisk kontroll.
- 9.3.8 Kontrollen av viabla mikroorganismer skall omfatta såväl en bedömning av den mikrobiella floran som bestämning av antal mikroorganismer.

Tabell 1. Rekommenderad provtagningsfrekvens

		Vid validering	Rutindrift	Kommentar	
Ingångsvatten	<i>Mikrobiell Kontroll</i>	Skall utföras	2 ggr/år		
	<i>Kemisk Kontroll</i>	Skall utföras	2 ggr/år		
Vatten för tillredning	<i>Mikrobiell kontroll</i>	- efter avhärdning - efter kolfilter - efter partikelfilter - efter RO - vid tappställen	Initialt t ex 2-3 gånger/vecka.	Beroende på resultaten övergång till glesare kontroll efter några veckor för att fastställa frekvens, under rutindrift.	
				1 gång/månad	Rotera provtagningsställen och inkl minst 30 % av antalet tappställen.
	<i>Endo-Toxiner</i>		Som för kontroll av mikororg.	2 ggr/år	
	<i>Kemisk Kontroll</i>		Skall utföras	6 ggr/år	Efter RO alt. vid tappställe.
	<i>Kemisk kontroll</i>	- Restmängder			Efter desinfektion
		- Konduktivitet			Dagligen; efter jonbytare och RO enheten
Hemodialysvätska	<i>Kemisk kontroll</i>	- Sammansättning	Skall utföras	6 ggr/år	
		- Konduktivitet			Vid varje användningstillfälle
		- Restmängder			Efter desinfektion
	<i>Mikrobiell Kontroll</i>		Skall utföras	1 gång/mån	
	<i>Endo-Toxiner</i>		Skall utföras	1 gång/mån	
Hemofiltrationsvätska	<i>Kemisk kontroll</i>	- Sammansättning	Skall utföras	1 gång/mån	
		- Konduktivitet			Vid varje användningstillfälle
		- Restmängder			Efter desinfektion
	<i>Mikrobiell Kontroll</i>		Skall utföras initialt t.ex. 1 gång/vecka		Beroende på resultat övergång till glesare frekvens.
	<i>Mikrobiell kontroll</i>			1 gång/mån	Om mer än en dialysmaskin, roteras provtagning så att maskinerna provtas jämt utspritt över månaden.
	<i>Endo-Toxiner</i>		Skall utföras	1 gång/mån	

Tabell 2. Kravspecifikationer

Vatten för tillredning (Se även monografin för <i>Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting</i> i Ph Eur 7th Ed.)	Kemisk kvalitet	Kalcium	< 2mg/l
		Magnesium	< 2 mg/l
		Aluminium	< 0,01 mg/l
		Koppar	< 0,01 mg/l
		Fluorid	< 0,2 mg/l
		Nitrat	< 2 mg/l
		Klor (totalt tillgänglig)	< 0,1 mg/l
		Permanganatförbrukning ^a	< 8 mg/l
		Klorid	< 50mg/l
		Ammonium	< 0,2 mg/l
		Kvicksilver	< 0,001 mg/l
		Tunga metaller	< 0,1 mg/l
		Kalium	< 2 mg/l
	Natrium	< 50 mg/l	
	Zink	< 0,1 mg/l	
Sulfat	< 50 mg/l		
Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorg., totalt	< 10 ² /ml	
	varav Mögel- och jäst-svampar	< 10 ¹ /ml	
	Endotoxiner	< 0,25 IU/ml	
Kontroll av restmängder av desinfektionsmedel	Klor (total, tillgänglig)	< 0,1 mg/l	
	Formaldehyd	< 0,1 mg/l	
Hemodialysvätska/ Hemofiltrationsvätska	Kemisk kvalitet	Halt ingående joner utom natrium	90-110 % av åsyftad halt ^b
		Natrium	95-105 % av åsyftad halt ^c
		Konduktivitet	Inom åsyftat intervall
	Mikrobiologisk kvalitet för hemodialysvätska	Viabla mikroorg., totalt	< 10 ² /ml
		varav Mögel- och jäst-svampar	< 10 ¹ /ml
		Endotoxiner	< 0,25 IU/ml
	Mikrobiologisk kvalitet för hemofiltrationsvätska vid provtagningspunkten	Viabla mikroorg., totalt	< 10/100 ml ^d
Endotoxiner		Steril ^e < 0,1 IU/ml	

- Provet kan ersättas av prov på *Oxidisable substances* i monografin för *Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting* i Ph Eur 7th Ed.
- Gäller för hemodialysvätska.
- Gäller för hemofiltrationsvätska.
- Vid provtagning före slutfilter.
- Vid provtagning efter slutfilter.

9.4 *Hemofiltrationsvätska*

- 9.4.1 För tillverkning av hemofiltrationsvätska gäller utöver vad som angivits ovan beträffande hemodialysvätska att hemodialyskoncentratets sammansättning och kvalitet skall vara känd av Läkemedelsverket.
- 9.4.2 Europafarmakopén föreskriver att hemofiltrationsvätskor skall vara sterila. För att minska risken för kontamination kan provtagning utföras som en processkontroll så nära patienten som möjligt och före slutfiltrering. Minst 100 ml skall provtas och kontrolleras med membranfiltreringsmetod (se punkt 8.3). Sker provtagning efter slutfiltrering skall den provtagna vätskan vara steril.

10 **Egeninspektion**

- 10.1 Kvalitetsansvarig skall tillsammans med annan ansvarig personal och klinikchef eller ansvarig överläkare, företa regelbundna egeninspektioner av verksamheten för tillverkning och hantering av dialysvätskor för att kontrollera rådande förhållanden och följsamheten till givna föreskrifter.
- 10.2 Egeninspektionerna skall protokollföras och eventuellt funna avvikelser skall snarast åtgärdas.

REFERENSER

1. Socialstyrelsens föreskrifter om användning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården (SOSFS 2008:1 (M))
2. Guidelines relating to the application of:
The council Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices
The council Directive 93/42/EEC on Medical Devices
Demarcation between:
 - Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices
 - Directive 65/65/EEC relating to Medicinal Products and
 - Related Directives (MEDDEV 2. 1/3 rev 2 July 2001)
3. Svensk standard SS-EN ISO 14971:2007 Medicintekniska produkter - Tillämpning av ett system för riskhantering för medicintekniska produkter (ISO 14971:2009)
4. Att förebygga infektioner i vården. Ett kunskapsunderlag. Socialstyrelsen 2006 ISBN 91-85482-14-5
5. Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:7, jämte ändring i LVFS 2006:8) om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel
6. Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:6, jämte ändringar i LVFS 2004:19 och 2006:7) om god tillverkningssed för läkemedel
7. SS-EN 60601-1 utgåva 1 1991. Elektromedicinsk utrustning – Säkerhet – Del 1: Allmänna fordringar.
SS-EN 60601-1 utgåva 2 (2006) Elektrisk utrustning för medicinskt bruk – Del 1: Allmänna fordringar beträffande säkerhet och väsentliga prestanda
8. SS-EN 60601-2-16. Elektrisk utrustning för medicinskt bruk - Säkerhet - Del 2-16: Särskilda fordringar på utrustning för hemodialys, hemodiafiltration och hemofiltration
9. SS-EN 60601-1-1. Elektrisk utrustning för medicinskt bruk – Säkerhet – Del 1-1: Allmänna fordringar – Tilläggsstandard för elektriska system för medicinskt bruk.

Råd vid tillämpning av GMP-riktlinjerna

Råd till punkt 2.1.4

Dessa utbildningsmoment ingår i apotekarutbildningen och i receptarieutbildningen, blocket galenisk farmaci-biofarmaci med fortsättningskurs i galenisk farmaci.

Råd till punkt 2.1.6

Med väsentliga ändringar menas till exempel byte av vattenreningsanläggning, flyttning och byte av kvalitetsansvarig för tillverkning.

Råd till punkt 2.2

Ansvarsfördelning mellan nyckelpersoner kan vara enligt följande:

Medicinskt ledningsansvarig

Medicinskt ledningsansvarig ansvarar för:

- att sjukvårdsarbetet på avdelningen bedrivs i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet
- att hälso- och sjukvårdspersonal på avdelningen har utbildning och kompetens lämplig för arbetsuppgifterna och att program för fortlöpande åtgärder för bibehållande av sådan kompetens är utarbetat.
- att läkemedelshantering och tillverkning på avdelningen är medicinskt ändamålsenlig och att tillfredsställande rutiner för kvalitetskontroll är etablerade och efterlevs enligt gällande föreskrifter och GMP-riktlinjer. I dessa avseenden har den medicinskt ledningsansvarige att samverka med ansvarig person för avdelningens läkemedelshantering (avdelningschef, medicinskt ansvarig sjuksköterska) och med kvalitetsansvarig för tillverkning.
- att medicintekniska produkter (dialysutrustning, vattenreningsanläggning, hemodialyskoncentrat) används på rätt sätt och att tillfredsställande rutiner för kvalitetskontroll är etablerade och efterlevs enligt gällande föreskrifter. I dessa avseenden har den medicinskt ansvarige läkaren att samverka med kompetent person med ansvar för driftstagande och tekniskt underhåll av medicinteknisk apparatur (medicintekniker) liksom med person med ansvar för kemisk och mikrobiologisk kontroll av dialys- och hemofiltrationsvätska, ingångsvatten och renat vatten etc. (som regel vårdhygienisk expertis eller kvalitetsansvarig för tillverkning).
- att kvalitetssystem för alla delar av avdelningens verksamhet är utarbetat i enlighet med gällande föreskrifter.

I tillämpliga delar gäller den medicinskt ledningsansvariges ansvar enligt ovan även sådan av avdelningens verksamhet som bedrivs utanför avdelningens lokaler (t ex vid intensivvårdsavdelning, dialyspaviljong eller i patientens hem). I hemmet har dock patienten genom upplärning en aktivare roll.

Driftsansvarig, personal

Driftsansvar för personal omfattar personalledning samt ansvar för daglig drift av dialysenheten. Ansvarsområde och inplacering i organisationen framgår av organisationsplanen. I driftsansvaret ingår ansvar för att:

- personal erhåller adekvat utbildning och att denna dokumenteras,
- skriftliga delegationer finns och hålls uppdaterade,
- daglig drift sker enligt gällande rutiner,
- personalresurser fördelas,
- patienterna erhåller god vård,
- rutiner för läkemedelshantering, tillverkning och säkerhet följs.

Driftsansvarig, teknik

Det tekniska driftsansvaret omfattar regelbunden

- tillsyn och underhåll av utrustning baserat på beskrivning i den tekniska manualen,
- utbildning av avdelningens personal i dialyssystemets teknik,
- förande av inventarieregister/ apparatkort,
- uppföljning av tekniska ändringsrapporter från leverantören,
- utökad tillsyn, t ex utöver ordinarie arbetstid kan ingå.

Kvalitetsansvarig för tillverkning

Kvalitetsansvar för tillverkning omfattar

- framtagande och upprätthållande (i samråd med övriga nyckelpersoner) av ett fungerande kvalitetssystem i enlighet med GMP.

Kvalitetsansvarig för tillverkning bistår därvid med kompetens vad gäller:

- kvalitetssystemets utformning,
- hygien och GMP i samband med utarbetande av rutiner för hantering, provtagning och kontroll,
- utbildning av personal i GMP,
- kvalificering av utrustning,
- validering,
- kontinuerlig bedömning av kvaliteten på vattnet, hemodialysvätska och hemofiltrationsvätska,
- beslut om avsteg från gällande rutiner.

Kvalitetssansvarig följer dessutom upp att kvalitetssystemet fungerar bl.a. genom egeninspektioner. Vid avvikelser skall kvalitetsansvarig i samråd med övriga nyckelpersoner avgöra vilka åtgärder som skall vidtas. Resultat och beslutade åtgärder skall dokumenteras.

Råd till punkt 4.1.2

Vid delad entreprenad har verksamhetschefen ansvar för sådan provning som skall utföras i samråd med kvalitetsansvarig för tillverkning och medicintekniker. Verksamhetschefen ansvarar för att nödvändig dokumentation som krävs för den avsedda användningen finns. I detta inkluderas en riskanalys över alla system med avseende på systemsäkerhet och säker användning.

Råd till 4.2 vad gäller vattenrening

Råvatten kan utgöras av ytvatten eller grundvatten. Vattnets innehåll av olika ämnen och joner är beroende av bl a vattentäkt. Olika desinfektionsmedel som klor, kloramin, klordioxid tillsätts ofta vid vattenverken. Mängderna är anpassade efter ledningsnätets storlek och föroreningsgraden. Förluster av desinfektionsmedel sker i näten, så att halten är högre i närheten av reningsverket och lägre på den punkt som ligger längst från verket. Kunskap om vattenkvaliteten hos ingångsvattnet

vid anslutningen till vattenreningsanläggningen eller RO enheten är nödvändig som grund för bedömning av behovet av tillkommande rening. Ingångsvattnets kvalitet kan variera med årstid beroende dels på att vattentäkt kan skiftas dels på att art och mängd av tillsatt desinfektionsmedel måste varieras med hänsyn till föroreningsgraden. Sådan kartläggning bör göras av en hälsovårdsinspektör och skall dokumenteras och bifogas till den tekniska dokumentationen. Detta avser mindre orter samt i de fall då egen vattentäkt används.

För att erhålla föreskriven kvalitet på vattnet för tillredning erfordras rening av det inkommande vattnet. Behov av reningssteg är avhängigt av ingångsvattnets kvalitet. Förbehandling före destillation eller RO är oftast nödvändig. Följande system förekommer för förbehandling:

Avhärdare	Ersätter Ca och Mg med Na
Jonbytare	Binder katjoner och avsaltar
Humusfilter	Avskiljer humusämnen
Partikelfilter	Avskiljer partiklar
Kolfilter	Binder klor, kloramin, vissa andra organiska ämnen. Företrädesvis används kolkassetter.

RO behandling innebär att vattnet får passera ett membran, varvid joner, bakterier, organiska ämnen och pyrogener/endotoxiner avskiljs i högre eller lägre grad. Avskiljningsgraden beror såväl på membranmaterialet som egenskaperna hos de joner eller ämnen som skall avskiljas. Även RO moduler med samma membranmaterial kan ha olika avskiljningsförmåga.

Såväl samtliga förbehandlingssystem som RO enheten utgör källor för kontamination med mikroorganismer och med produkter emanerande från dessa. Risken för kontamination och växt av mikroorganismer är mindre ju färre förbehandlingssteg, som ingår i systemet. Även om membranerna inte angrips av bakterier, kan vid hög belastning med bakterier dessa växa igenom.

RO membranens livstid försämras av föroreningar som partiklar och humusämnen. Halter av dessa skall därför hållas låg. Vidare är avskiljningsförmågan hos systemet beroende av flöde, temperatur och tryck. Större ändring av de betingelser (flöde, temperatur och tryck), vid vilka vattenreningsystemet validerats, får därför inte ske med mindre än ny validering gjorts.

Råd till 4.2.7

Innerytan i ev förvaringstank skall ha hög ytjämnhet, och kondensationspunkter eller anslutningar där vattnet förblir stillastående skall inte förekomma. Tanken skall kunna tömmas helt. Regelbundet kontroll skall göras av att tankens luftfilter är torrt.

Råd till 4.2.8

Tappställen bör ha en längd motsvarande cirka en halv till en rördiameter, och vara så placerade att anslutning till monitorn blir så kort som möjligt. De skall placeras så att kontamination med mikroorganismer från avlopp inte är möjlig.

Råd till punkt 4.3.3

Vid validering utvärderas och fastställs även frekvens för desinfektion och filterbyte samt lämpliga provpunkter. Vidare utarbetas en skriftlig instruktion med angiven ansvarsfördelning för olika kontroll- och underhållsuppgifter, för kvalitetsbedömning på grundval av provsvar samt för åtgärder som skall vidtas när kontrollresultaten avviker från fastställda krav.

Instruktioner för regelbunden kontroll och underhåll samt åtgärdsprogram utarbetas även för enskilda RO-enheter. Den mikrobiologiska kontrollen av vattnet för tillredning vid rutindrift kan i detta fall ersättas med kontroll av dialysvätskan.

Behovet av rekvalificering/revalidering skall bedömas mot bakgrund av hur ingrepp och åtgärder kan påverka kvaliteten.

Råd till punkt 4.4.2

I apparatkort (loggbok eller motsvarande) bör finnas identifieringsuppgift och uppgift om anskaffningsdatum. Löpande anges varje enskilt funktionsfel och reparations-, service- och ej planerad rengöringsåtgärd, som vidtas.

Råd till punkt 4.4.5

Vid rengöring och desinfektion tillses att alla delar av systemet inklusive anslutningsrör, kommer i kontakt med rengörings- och desinfektionsmedlet (t ex hetvatten, formalin, natriumhypoklorit, perättiksyra). Vid desinfektion av distributionssystemet bör dialysmaskinen vara kopplad till tappställe så att även tillförande slang blir desinfekterad. Avloppsslang från dialysmaskin får inte vara fast kopplad till avlopp på grund av risk för uppåtstigande bildning av biofilm. Avloppstratt skall regelbundet rengöras och desinfekteras vid växt av svamp eller alger.

Av dokumentationen bör framgå tidpunkt för och av vem desinfektionen startats, vem, som gjort restmängdsbestämning och klockslag. Desinfektion av maskinen görs mellan varje behandling av patient och efter stillastående, som bedöms innebära en ökad risk för kontamination. Mekanisk rengöring och desinfektion av maskinens yttre delar skall ske. Alla rutiner för handhavande av utrustning utformas så att de är giltiga även vid dialys av patienter med blodsmitta och utarbetande görs i samråd med vårdhygienisk expertis.

Råd till 4.4.6

Efter genomfört underhåll, där åtgärder vidtagits, som erfarenhetsmässigt inte påverkar systemets kemiska eller mikrobiologiska prestanda funktionsprovas systemet. Exempel på sådana åtgärder är omfyllning av kolfilter eller jonbytarmassa, reparation eller byte av ventiler.

Om åtgärder vidtagits vid underhåll, som påverkar systemets kemiska eller mikrobiologiska kvalitet, skall ställning tas till behov av rekvalificering. Exempel på sådana åtgärder är ändring av tryck och flöde, byte av RO-membran, byte av delar i den rena delen av systemet eller ändring av desinfektionsmetod.

Råd till 4.4.7

Alla delar av systemet åsätts tydlig märkning med uppgift om datum för senast utförda underhåll, eller kontroll och uppgift om datum för nästkommande underhåll eller kontroll. I anslutning till varje utrustning skall dessutom finnas tydlig, av leverantören eller i de fall då systemet är egentillverkat av verksamhetschefen godkänd bruksanvisning på svenska.

Utförs underhåll enligt serviceavtal lämnar den som utför service en signerad servicereport innehållande, serie- eller inventarienummer på åtgärdad utrustning, datum, åtgärd, utbytta detaljer, eventuella kvarvarande brister. Arbetet i egen regi dokumenteras på liknande sätt. Alla åtgärder införs på apparatkort, i loggbok, i datoriserat inventarieregister eller motsvarande.

Råd till 6.3

Riktlinjer för validering av datorsystem finns i annex 11 till EU-GMP.

Råd till punkt 7.3.2

Om vatten, som inte är livsmedelsklassat används, ska en noggrann kartläggning av vattentäkt samt kontroll av vattnets kvalitet under årets olika perioder göras.

Råd till 8.4

För t ex endotoxinbestämning måste särskilda endotoxinfria provtagningskärl användas. Provtagningskärl, som används för prov till aluminiumbestämning skall vara syrabehandlade. Provtagningskärl för prov till spårmetallanalys skall vara godkända av anlitat laboratorium.

Kontroller av ingångsvatten utförs för information om förändringar av ingångsvattnets kvalitet och bör därför förläggas så att årstidsvariationer uppmärksammas. Se även allmänt råd till punkt 4.2.

Råd till punkt 9.1

Det är viktigt att metoden för en viss analys har en detektionsgräns som är lägre än den koncentration som avses att bestämmas.

Lämpliga metoder för bestämning av joner är exempelvis atomabsorptionsspektrometri och jonkromatografi, som har tillräcklig känslighet men även andra metoder med motsvarande känslighet kan tillämpas.

Bestämning av klor skall göras inom en timme efter provtagning, eftersom klor är flyktigt.

Samma metoder som anvisats för bestämning av joner i renat vatten kan användas även för hemodialysvätska eller hemofiltrationsvätska, om så erfordras efter ytterligare spädning.

Råd till punkt 9.2.2

Exempel på andra joner är barium (0,1), krom (0,05), kadmium (0,01), bly (0,05), nitrit (0,005), nickel och tenn. Värden inom parentes anger rekommenderade gränsvärden i mg/l. För nickel och tenn saknas sådana gränsvärden.

Råd till 9.2.4

Gränser för konduktivitet skall sättas så att förändringar i membranens avskiljningsförmåga kan upptäckas. Lämpligt riktvärde är normaldriftvärdet + 50 %.

Råd till 9.3.5

Prov på utgående hemodialysvätska tas via slang till dialysator eller i provtagningsnippel monterad på denna slang omedelbart före start av dialys. I rutindrift skall åtminstone en positiv jon, en negativ jon och bikarbonat bestämmas.

Råd till punkterna 9.3.7 och 9.3.8

Bedömning av mikrobiell kontamination och bakterieräkning utförs genom odling på R₂A vid 20-25°C i minst 5 dagar (gärna 7 dagar) samt genom odling på TSA vid 30-35°C i 3 dagar.

Som provsvar anges för totalantal bakterier högsta antal kolonier på endera substratet. Möjlig förekomst kontrolleras genom odling på Saboraudmedium vid 22-26°C i 5 dagar.

100 ml membranfiltreras för varje medium.

Andra metoder för odling och bakterieräkning kan användas under förutsättning att de visats vara likvärdiga med anvisade metoder. Medier för bakterieräkning av vatten för tillredning skall vara näringsfattiga och saltfria.

Bestämning av endotoxiner skall utföras enligt metod angiven i Ph Eur eller annat förfarande som genom validering visats likvärdig med denna.

Bestämning av bakterietal resp endotoxinhalter kan inte ersätta varandra då bakterietal och endotoxinhalter inte alltid kan korreleras till varandra. Dels har endotoxiner producerade av olika species olika aktivitet, dels kan endotoxiner finnas utan närvaro av levande mikroorganismer.

Vid påvisade stigande bakterietal på dialysvätska eller vatten för tillredning bör en intensifierad provtagning och kontroll ske för att kartlägga och komma till rätta med orsaken härtil och för att om möjligt undvika att en s k biofilm (kolonisation av mikroorganismer) utvecklas. En biofilm kan inte avlägsnas genom rutinmässig rengöring och desinfektion utan kräver mer drastiska åtgärder.

Råd till punkt 10

Förutom egeninspektioner med ansvariga personer kan andra kompetenta personer, som inte är involverade i verksamheten utföra inspektioner.