



GMP

Regelverk inom radioaktiva läkemedel

Maria Ingevaldsson
Läkemedelsinspektör

Utbildningsdag vårmöte 2013

Innehåll

- **GMP**
- **PIC/S och EU**
- **Svensk lagstiftning**
- **LVFS 1999:4 –Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om kontroll av radioaktiva läkemedel**
 - noteringar vid inspektioner av isotoplab

Varför GMP

- **Historiska händelser**
 - salmonella i tablettgranulat
 - osteril ögonsalva (blindhet)
 - celokurin i heparinflaska (dödsfall)

Nutid

den 24 november 2011 nyhet LV hemsida

Tillverkningen vid ett läkemedelslaboratorium i USA har avbrutits på grund av kvalitetsbrister som hittats vid inspektioner utförda av FDA och EMA. Avbrottet berör ett flertal läkemedel som säljs globalt. För den svenska sjukvården medför detta främst en risk för större bristsituation för cancerläkemedlet Caelyx.

GMP Good Manufacturing Practice

God tillverkningsssed

- **Vad som ska göras**
- **Inte hur det ska göras**

- **Kvalitet ska byggas in från början**
- **Inte kontrolleras i efterhand**

Innan EU

- **Sverige kom med i EU 1995**
- **PIC- GMP gällde, den första från 1972**
delvis baserad på WHO GMP
- **Samordning mellan PIC och Europeiska ekonomiska gemenskapen (EEG) = första gemensamma regler**
senare EU-GMP

PIC - Historik

- PIC = Pharmaceutical Inspection Convention
- Grundades av EFTA (European Free Trade Association) 1971
- 10 medlemsländer:
Danmark, Finland, Island, Liechtenstein, Norge, Portugal, Schweiz, Storbritannien, Sverige och Österrike.



PIC Scheme

- i kraft sedan 2 nov. 1995
- informell överenskommelse mellan myndigheter
- utbyte av information och erfarenheter
- utarbeta kvalitetssystem för inspektorat
- utbilda inspektörer
- internationell harmonisering av GMP
- ingen skyldighet att erkänna inspektionsresultat
- beteckningen PIC/S omfattar både PIC och PIC/S

43 PIC/S medlemmar (= Participating Authorities), januari 2013

ARGENTINA	AUSTRALIEN	BELGIEN	CANADA
CYPERN	DANMARK	ENGLAND	ESTLAND
FINLAND	FRANKRIKE (2)	GREKLAND	HOLLAND
INDONESIEN	IRLAND	ISLAND	ISRAEL
ITALIEN	LETTLAND	LIECHTENSTEIN	LITAUEN
MALAYSIA	MALTA	NORGE	NYA ZEELAND
POLEN	PORTUGAL	RUMÄNIEN	SCHWEIZ
SINGAPOR	SLOVAKIEN	SLOVENIEN	SPANIEN
SVERIGE	SYDAFRIKA	TAIWAN	TJECKIEN (2)
TYSKLAND	UKRAINA	UNGERN	USA
ÖSTERRIKE			

ANNEX 3 TO PE010 PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS

EU direktiv god tillverkningsssed

- **Gällande EU direktiv från Kommissionen**
2003/94/EG God tillverkningsssed för
humanläkemedel
21/412/EEG för veterinärmedicinska läkemedel

Svensk lagstiftning

- **Första direktivet införlivades i svensk lagstiftning i LVFS 1996:2**
- **Nuvarande gällande**
Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:6) om god tillverkningsssed för läkemedel

Övriga gällande regelverk inom radioaktiva LM

- **SFS 1992:859 Läkemedelslag**
- **LVFS1999:4 ändrad genom LVFS 2005:10 (om kontroll av radioaktiva läkemedel)**
- **Läkemedelsverkets föreskrifter om tillstånd till försäljning av icke godkänt läkemedel (licensföreskrifter); LVFS 2012:21**
- **Europeiska farmakopén**
- **Strålskydd se <http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Lagar-forfattningar/Lagar--forordningar/>**

Läkemedelslag



- **19 § Den som yrkesmässigt tillverkar, importerar, säljer, transporterar, förvarar eller på annat sätt yrkesmässigt hanterar läkemedel skall vidta de åtgärder och i övrigt iaktta sådan försiktighet som behövs för att hindra att läkemedlen skadar människor, egendom eller miljö samt se till att läkemedlens kvalitet inte försämras.**
- **Radioaktiva läkemedel får beredas endast på sjukhus och apotek samt får användas endast på sjukhus, om inte Läkemedelsverket för ett visst fall medger något annat.**

Inspektion genomförd mot LVFS 1999:4 och ändring i LVFS 2005:10.

LVFS 1999:4 (spegling av EU-GMP)

- Krav på Organisation, Personal,
- Lokaler, Utrustning,
- Dokumentation, Tillverkning
- Kvalitetskontroll, Avvikelsehantering och
- Egeninspektion

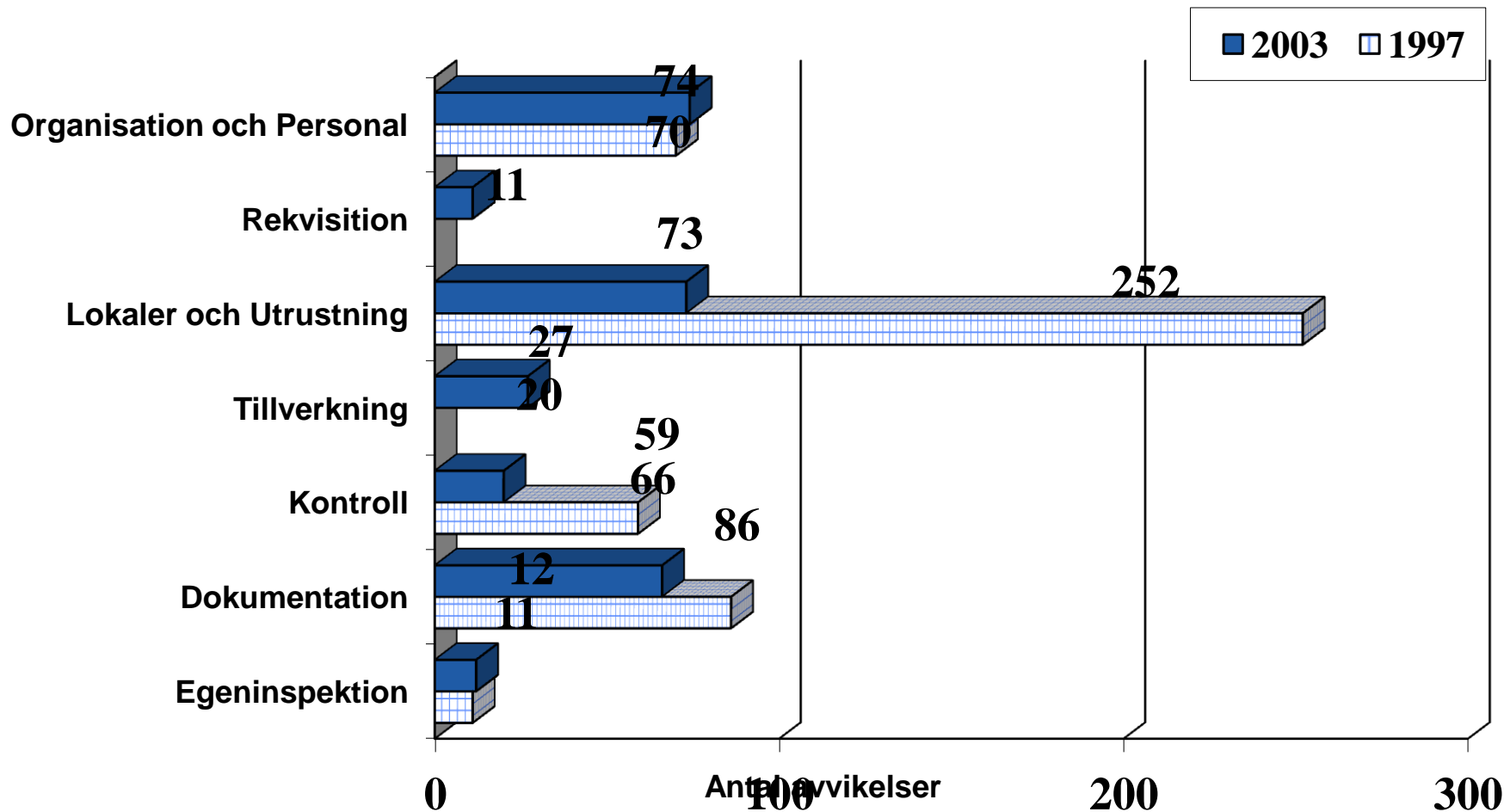
EU-GMP rubriker

- Kvalitetsledning
- Personal
- Lokaler och utrustning
- Dokumentation
- Produktion
- Kvalitetskontroll
- Tillverkning och analys på kontrakt
- Reklamationer och indragningar
- Egeninspektion

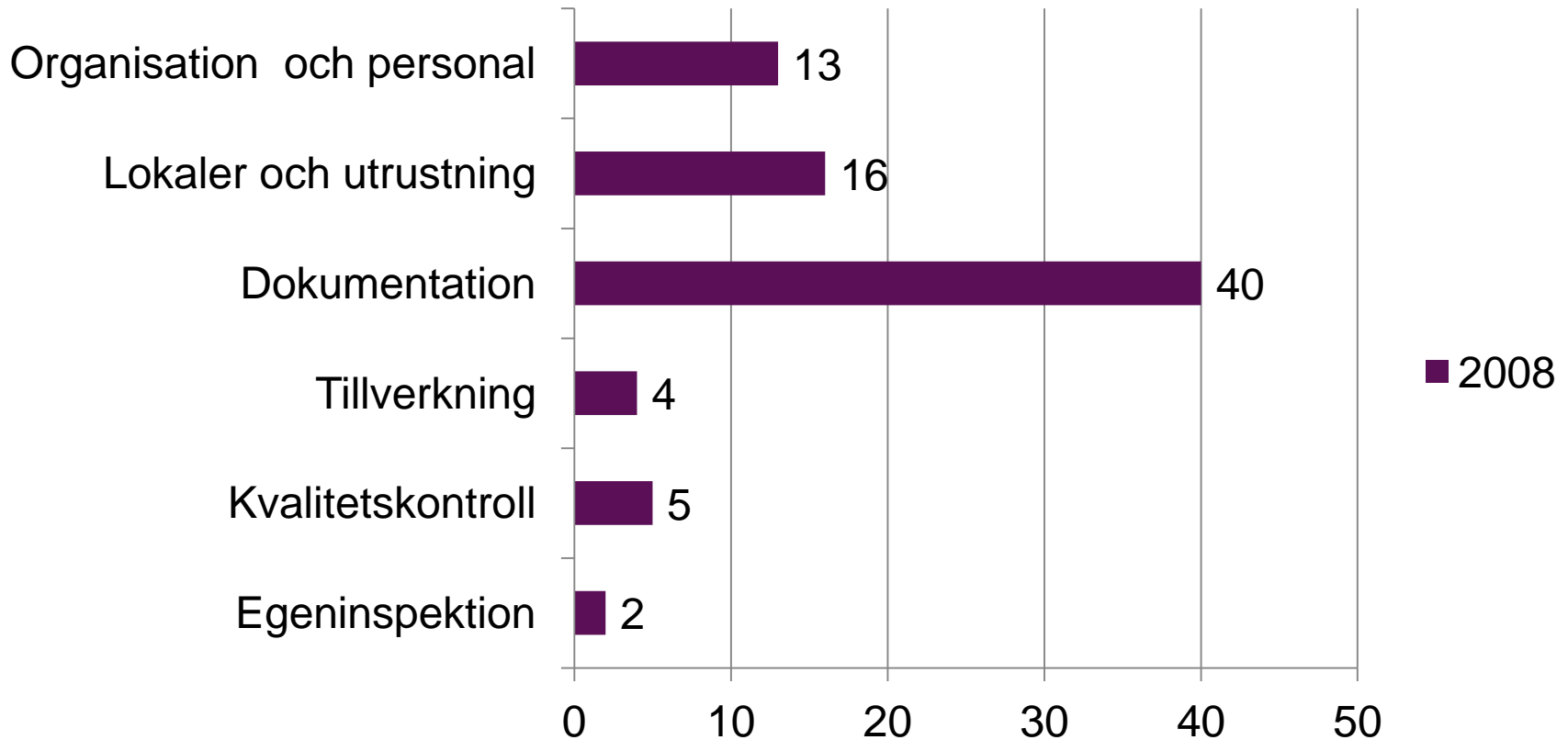
Antal observerade avvikelser

	1997	2003
Antal inspekterade enheter	33	33
Totalt antal avvikelser	478	285
Medel antal avvikelser	14	9
Spridning (antal avvikelser)	3 – 30	1 – 22

Antal observerade avvikelser



Antal observerade avvikelser 2008



Antal observerade avvikelser 2008

Antalet inspekterade enheter 10

Totala antalet avvikelser 80

Medel antal avvikelser 8

Spridning (antal avvikelser) 2-16

Personal och Organisation

- **Fastställt utbildningsprogram omfattade inte utbildning i GMP. (4 kap 3 §)**
- **Personalen kan vara frånvarande från arbete i hotlabb under långa perioder. Hur personalen var uppdaterade i arbetet på hotlabb var inte säkerställt. (4 kap 1§)**
- **Utbildning i GMP och strålskydd skedde inte regelbundet. (4 kap 3 §)**

Lokaler och Utrustning

- **Trycket mellan Sluss och korridor kunde inte kontrolleras eftersom tryckmätare saknades. (5 kap 9 §)**
- **Ingen rutin fanns för att ange innehåll och datum på den sprayflaska som användes för rengöring av bänkar m.m. (5 kap 15§)**
- **Servicerapport gällande blodcentrifug saknades. (5 kap 3 §)**

Dokumentation

- **Det saknades ett system för att fånga upp ändringar i bipacksedlar från tillverkare av radiofarmaka. Beredningsföreskrifter reviderades endast vart annat år. (6 kap 1, 2 § §)**
- **Rutin saknades för licensansökan. Befintlig licens journalfördes ej. (6 kap 2 §)**
- **Det fanns rutiner i sluss till Hotlabb som inte var dokumentstyrda . (6 kap 1 §)**

Tillverkning

- **Sprutor var inte märkta med aktivitet och vid behov referenstid för aktivitet. (7 kap 1§)**
- **Avsteg hade gjorts från rutin gällande märkning av injektionsflaskor. Dessutom sker avsteg från föreskrift. Dispens saknades. (7 kap 3 §)**

Kvalitetskontroll

- **Nedfallsplattor hade inte använts i säkerhetsbänk för leukocytinmärkning. (8 kap 6 §)**
- **Validering av lokaler påvisade underkända resultat gällande ytor i sluss, hot-lab och säkerhetsbänk. Omprov gjordes först två månader efter det att kontrollen hade utförts. (8 kap 6 §)**

Egeninspektioner

- **Möjlighet att kontinuerligt följa upp rapporterade avvikelser fanns inte i avvikelssystemet. (10 kap 1 §)**
- **Egeninspektion har inte hållits med en regelbundenhet, dvs. årligen.**