

Gemensamma författningssamlingen avseende hälso- och sjukvård, socialtjänst, läkemedel, folkhälsa m.m.

ISSN xxx-xxxx, Artikelnummer xxxxxxxx
Utgivare: Chefsjurist Pär Ödman, Socialstyrelsen

Läkemedelsverkets föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter);

**HSLF-FS
2020:xx**

Utkom från trycket
den xx månad 20xx

beslutade den XX månad år.

Läkemedelsverket föreskriver¹ följande med stöd av 9 kap. 2 §, 7 § 1 och 11 § läkemedelsförordningen (2015:458).

1 kap. Tillämpningsområde, definitioner m.m.

1 § Dessa föreskrifter ska tillämpas på tillverkning av substitutionsvätskor på en dialysenhet (s.k. on-linetillverkning) och hantering av sådana vätskor.

2 § I Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:15) om tillämpning av läkemedelslagen (2015:315) på vissa varor regleras i vilken mån läkemedelslagen ska tillämpas på färdigberedda dialysvätskor och andra beredningar eller ämnen som i samband med dialys eller annan extrakorporal behandling av människa används för att påverka sammansättningen av blodet.

3 § Tillverkning ska enligt 8 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) ske i ändamålsenliga lokaler och utföras med hjälp av ändamålsenlig utrustning och även i övrigt ske i enlighet med god tillverkningssed.

4 § De termer och begrepp som används i läkemedelslagen (2015:315) har samma betydelse i dessa föreskrifter. I dessa föreskrifter används dessutom följande termer och begrepp med nedan angiven betydelse.

¹ Se Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster.

HSLF-FS
2020:xx

Datoriserat system: Ett system för både indata, elektronisk databehandling och utdata att användas för antingen rapportering, automatisk kontroll eller dokumentation.

Desinfektion: Destruktion av mikroorganismer genom värmebehandling eller kemisk behandling.

Dialysenhet: Enhet hos en vårdgivare som bedriver onlinetillverkning av substitutionsvätskor.

Driftsansvarig för teknik: Den eller de personer som har det tekniska ansvaret för utrustning inom dialysverksamheten som används vid tillverkning av substitutionsvätskor.

Driftsansvarig för personal: Den person som ansvarar för daglig drift och personalledning.

Hemodiafiltration: Njurutbytesbehandling under vilken lösta avfallsämnen avlägsnas från blodet genom en kombination av diffusion och konvektion genom ett för ändamålet avsett filter. Vätskebalansen upprätthålls genom tillförsel av substitutionsvätska till patienten före eller efter filtret.

Hemofiltration: Njurutbytesbehandling under vilken lösta avfallsämnen avlägsnas från blodet genom konvektion genom ett för ändamålet avsett filter. Vätskebalansen upprätthålls genom tillförsel av substitutionsvätska till patienten före eller efter filtret.

Hemofiltrationskoncentrat: Flytande eller fasta beredningar avsedda för framställning av vätskor som ska användas vid behandling med hemofiltration och hemodiafiltration.

Ingångsvatten: Det vatten som tillförs aktuellt vattenreningsystem för rening.

Kvalificering: Aktiviteter som genomförs för att visa att utrustning, media och annat som används i processen är lämpade för respektive användningsområde och fungerar som avsett.

Medicinskt ansvarig för tillverkning: Läkare med erforderlig kompetens och erfarenhet som fått uppdrag från verksamhetschefen att ha det medicinska ansvaret för tillverkningen av substitutionsvätskor.

Sakkunnig person: Den person som har det yttersta ansvaret för att säkerställa att kvalitetskraven på substitutionsvätska tillverkad on-line uppfylls.

Steril: Fri från levande mikroorganismer.

Substitutionsvätska: Ersättningslösning för parenteral användning i samband med behandling med hemofiltration och hemodiafiltration.

Tappställe: Punkt för anslutning av dialysmaskiner och för provtagning.

Underhåll: Avhjälpande underhåll det vill säga reparationer eller ändringar som inte är planerade och förebyggande, det vill säga planerat, underhåll.

Validering: Dokumenterade åtgärder som visar att en specifik process konsekvent kommer att producera produkter som uppfyller krav i angivna specifikationer.

Vatten för tillredning: Vatten som renats genom omvänd osmos eller destillation.

2 kap. Ansökan om tillstånd för on-linetillverkning av substitutionsvätskor

1 § Verksamhet som omfattar on-linetillverkning av substitutionsvätskor får bedrivas endast av den som har Läkemedelsverkets tillstånd. Ansökan om tillverkningstillstånd ska göras till Läkemedelsverket i enlighet med dessa föreskrifter. Verksamhet som innefattar behandling av patienter får inte påbörjas förrän tillverkningstillstånd har meddelats.

2 § En ansökan enligt 2 kap. 1 § ska innehålla följande uppgifter:

1. sökandens namn eller, om sökanden är en juridisk person, firma,
2. sökandens personnummer eller, om sökanden är en juridisk person, organisationsnummer,
3. sökandens postadress,
4. i tillämpliga fall kopia av registreringsbevis för bolag,
5. beskrivning av dialysverksamheten,
6. plats eller platser där tillverkningen ska ske,
7. ritning över lokaler som ska användas för verksamheten,
8. beskrivning av den utrustning som avses att användas,
9. organisationsschema,
10. nyckelpersoner enligt 3 kap. 5 §,

11. ansvarsfördelning mellan nyckelpersoner,
12. förslag på sakkunnig person samt bestyrkt meritförteckning för denne som minst omfattar vad som anges i 3 kap. 7 §,
13. processbeskrivning för on-linetillverkningen,
14. aktuella provtagningsplaner,
15. valideringsplaner,
16. innehållsförteckning för lokala instruktioner,
17. redogörelse för eventuell kontraktstillverkning eller kontraktsanalys, och
18. faktureringsadress för årsavgift om annan än för sökanden.
Ansökan ska göras på av Läkemedelsverket anvisad blankett.

3 § En väsentlig förändring i verksamheten ska anmälas till Läkemedelsverket senast två månader innan ändringen vidtas. Sådan väsentlig ändring som inte kan förutses ska anmälas till Läkemedelsverket så snart det kan ske.

3 kap. Kvalitetssystem, organisation och personal

Kvalitetssystem

1 § Varje dialysenhet ska ha ett lokalt fastställt kvalitetssystem. Kvalitetssystemet ska innefatta alla skriftliga, styrande och redovisande dokument som styrs av god tillverkningsledning. Vilka instruktioner som ska finnas för verksamheten framgår av 7 kap. 1 §.

Kvalitetssäkringen ska innefatta ett aktivt deltagande av arbetsledning, nyckelpersoner och övrig personal.

Bestämmelser om kvalitetssystem finns även i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete.

2 § Sakkunnig person ska tillsammans med andra utsedda ansvariga personer företa regelbundna egeninspektioner av verksamheten för on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor i syfte att kontrollera att god tillverkningsledning iaktas.

Egeninspektionerna ska protokollföras och funna avvikelser ska snarast åtgärdas. Avvikelser samt planerade och vidtagna åtgärder ska dokumenteras.

Organisation, ansvarsförhållanden och personal

3 § Tillståndshavaren ansvarar för on-linetillverkning av substitutionsvätskor. Detta gäller även om tillståndshavaren anlitar underleverantörer.

Varje dialysenhet ska ha en dokumenterad och fastställd organisation för verksamheten. Alla delar av verksamheten, inklusive ansvariga personer, ska framgå av organisationsschemat. Även externt anlitate nyckelpersoner ska ingå i organisationsschemat.

Tillståndshavaren ansvarar för att det finns resurser så att verksamheten kan bedrivas i enlighet med föreskrifterna och på ett patientsäkert sätt.

Om tillståndshavaren anlitar en underleverantör för hela eller delar av verksamheten ska tillståndshavaren säkerställa att underleverantören utför uppdraget i enlighet med dessa föreskrifter. Det ska finnas skriftliga avtal mellan parterna.

4 § Av 4 kap. 2 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) framgår att där det bedrivs hälso- och sjukvårdsverksamhet ska det finnas någon som svarar för verksamheten (verksamhetschef).

Nyckelpersoner

5 § Inom verksamhet där on-linetillverkning av substitutionsvätskor bedrivs ska följande nyckelpersoner finnas:

- verksamhetschef,
- medicinskt ansvarig för tillverkning,
- driftsansvarig för personal,
- driftsansvarig för teknik,
- sakkunnig person, samt
- vårdhygienisk expertis.

Nyckelpersonerna har ett gemensamt ansvar för verksamheten.

Sakkunnig person

6 § Sakkunnig person ska säkerställa att on-linetillverkningen och hanteringen av substitutionsvätskor bedrivs i enlighet med dessa föreskrifter samt att 8 kap. 1 och 2 §§ samt 10 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) iakttas i samband med tillverkningen.

Sakkunnig person har det yttersta ansvaret för att kvalitetskraven på substitutionsvätska tillverkad on-line uppfylls.

7 § Sakkunnig person för dialysverksamhet ska besitta kompetenser som minst motsvarar följande krav:

1. Utbildning

Utbildningen ska omfatta teoretiska och praktiska studier inom något eller flera av följande vetenskapsområden: farmaci, medicin, kemi, teknologi eller naturvetenskap. Utbildningen ska i sin helhet omfatta minst tre års heltidsstudier och varje ämne som nämns nedan, ska omfatta minst fem veckors heltidsstudier.

Examensbevis eller andra intyg på formella kvalifikationer som erhållits efter slutförd universitets- eller högskoleutbildning som visar att utbildningen omfattar teoretiska och praktiska studier i åtminstone nedan angivna ämnen ska finnas:

- allmän och/eller oorganisk kemi,
- organisk kemi,
- biokemi,
- analytisk kemi,
- fysiologi,
- mikrobiologi,
- farmakologi, och
- galenisk farmaci.

I de fall det inte finns examensbevis eller andra intyg som visar att dessa krav är uppfyllda, ska vederbörande på annat sätt styrka att tillräcklig kunskap i berörda ämnen föreligger.

Utbildningen ska vara avvägd på sådant sätt att personen som genomgått utbildningen kan uppfylla kraven i 3 kap. 6 § dessa föreskrifter.

Utöver dessa krav ska sakkunnig person ha dokumenterade kunskaper om grundläggande principer i hygien och god tillverknings-sed.

2. Yrkeserfarenhet

Ett års yrkeserfarenhet av dialysverksamhet från den del av verksamheten som omfattar on-linetillverkning och arbete med kvalitets-säkring.

Personal

8 § I verksamheten ska finnas personal i den utsträckning och med den kompetens som är nödvändig i förhållande till verksamhetens art och omfattning.

All personal ska ha den behörighet, utbildning och erfarenhet som krävs för sina respektive arbetsuppgifter. Kompetenskraven för de olika personalkategorierna ska finnas dokumenterade.

Personalen ska genomgå introduktionsutbildning och fortbildning enligt skriftligt fastställda program. Utbildningen ska inkludera principer för god tillverknings-sed, hygienfrågor och de lokala instruktioner som är relevanta i den aktuella befattningen.

Utbildning, kunskap och praktisk erfarenhet ska kontinuerligt dokumenteras för samtlig personal. Personalens utbildning ska kunna redovisas på individnivå.

9 § Arbetsuppgifter för nyckelpersoner ska klargöras i uppdragsbeskrivningar. Personal med särskilda uppdrag eller arbetsuppgifter ska

ges sådana befogenheter att de kan fullgöra sina åtaganden på ett korrekt sätt.

Det ska dokumenteras att uppdrag och arbetsuppgifter är kända, överlämnade och mottagna. Överlämnandet ska signeras och dateras av överlämnande och mottagande parter. Det gäller även delegeringar.

4 kap. Lokaler och utrustning

Allmänt

1 § Lokaler som används för tillverkning och hantering av substitutionsvätskor, ska utformas, disponeras och underhållas så att verksamheten underlättas och god ordning kan upprätthållas så att risken för kontamination minimeras.

Lokaler för tillverkning av substitutionsvätskor, vatten för dialysändamål samt för förvaring av utensilier och utrustning ska hållas låsta så att tillträde av obehöriga förhindras, om lokalerna inte kan hållas under ständig uppsikt.

Städning och rengöring

2 § Städning och rengöring av lokaler ska utföras regelbundet.

Instruktioner som enligt 7 kap. 1 § ska finnas avseende rengöring av lokaler, ska vara upprättade i samråd med vårdhygienisk expertis.

3 § För att kunna upprätthålla godtagbar kvalitet på den färdiga substitutionsvätskan med avseende på avsaknad av mikroorganismer och endotoxiner ska rengöring och desinfektion av dialysmaskiner utföras regelbundet.

Utrustning

4 § För on-linetillverkning av substitutionsvätska ska det finnas förbehandlingssystem för ingångsvatten, vattenreningsanläggning, distributionssystem med anslutning till dialysmaskin, samt dialysmaskin.

Medicintekniska produkter ska uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG.

Systemets komponenter ska vara märkta med unika, tydliga och beständiga identitetsbeteckningar.

För utrustningen ska det finnas bruksanvisningar på svenska tillgängliga i anslutning till utrustningen.

5 § Förbehandlingssystemet för ingångsvattnet ska utformas med hänsyn till ingångsvattnets kvalitet och med avsikt att uppnå stabila driftsbetingelser.

6 § Material i förvarings- och distributionssystem samt tappställen ska vara kemiskt inerta och tåla desinfektion. Distributionssystem som är konstruerade av transparenta material ska skyddas mot ljus.

7 § Tappställen ska vara placerade så att anslutningen till dialysmaskinen blir så kort som möjligt.

Avståndet mellan tappstället och avloppet ska vara tillräckligt stort för att minimera mikrobiologisk kontamination av tappstället.

8 § I den tekniska dokumentationen för vattenreningssystemet ska det 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 enhet för omvänd osmos.

Specifikationer inklusive tillåtna avvikelser ska framgå av den tekniska dokumentationen för systemets olika delar.

Kvalificering och validering

9 § All utrustning ska vara kvalificerad och validerad samt bedömd och godkänd av sakkunnig person och andra ansvariga nyckelpersoner före i drifttagande.

Det ska upprättas kvalificeringsplaner och valideringsplaner.

Systemen ska vara lämpade för avsett ändamål, ha tillfredsställande funktionssäkerhet och all den dokumentation som krävs för att utrustningen ska kunna användas ska finnas.

Det ska upprättas kvalificeringsrapporter och valideringsrapporter.

Kvalificeringen och valideringen samt till dem tillhörande planer och rapporter ska godkännas av medicinskt ansvarig för tillverkning, sakkunnig person samt driftsansvarig för teknik.

10 § Vid validering ska en upprepad provtagning och kontroll av vatten för tillredning och substitutionsvätska ske, för att följa den mikrobiologiska och kemiska kvaliteten. Vattenkvaliteten enligt kravspecifikationen i bilaga 2 ska uppnås och bibehållas innan systemet tas i drift för behandling av patienter.

Den mikrobiologiska och kemiska kvaliteten ska kontrolleras i enlighet med den frekvens som anges för validering i bilaga 1. Vid användning av enskilda enheter för omvänd osmos ska också valide-

ring utföras i enlighet med valideringsplanen av varje enhet för omvänd osmos.

Halter av ingående joner, pH och konduktivitet i substitutionsvätska ska initialt bestämmas på varje enskild dialysmaskin vid validering och därefter med lämplig frekvens. Provuttag görs via slangen som leder till dialysmaskinen.

11 § Efter reparationer eller andra större ingrepp i systemet ska re-kvalificering avseende funktionssäkerhet och re-validering ske. Även efter en större ändring av de betingelser vid vilka vattenreningssystemet har validerats, ska re-kvalificering och re-validering utföras.

Drift och underhåll

12 § För dialysmaskiner och vattenreningssystem som är CE-märkta gäller tillverkarens rekommendationer med avseende på avsedd användning, skötsel och underhåll.

För egentillverkad utrustning ska skriftliga instruktioner för skötsel, kontroll och underhåll upprättas lokalt. Verksamhetschefen är ansvarig för att sådana instruktioner upprättas.

13 § Rengöring och desinfektion av alla delar av dialysmaskiner, vattenreningssystem, distributionssystem för vatten för tillredning, distributionssystem för koncentrat samt anslutningsrör och slangar ska ske enligt utprövade metoder och med tillräcklig frekvens.

14 § Efter kemisk rengöring och desinfektion av utrustning som används vid on-linetillverkning ska kontroll utföras så att inga restmängder av kemiska rengörings- och desinfektionsmedel finns kvar.

15 § Omfattning och frekvens av förebyggande underhåll av dialysmaskiner och vattenreningssystem ska ske i enlighet med ett skriftligt program och de tekniska manualerna för respektive del av utrustningen. Underhållet ska följas av relevant funktionskontroll. Utfört underhåll och resultat av kontroll ska dokumenteras. Dokumentationen ska granskas och godkännas av ansvarig person.

Mätinstrument och styrfunktioner i dialysmaskiner och vattenreningssystemet ska i erforderlig utsträckning vara kontrollerade respektive kalibrerade mot referensstandarder.

16 § Serviceingrepp i dialysmaskiner och vattenreningssystemet ska dokumenteras. Den redovisande dokumentationen ska förvaras i anslutning till berörd utrustning.

17 § Utrustning som inte får användas ska omgående tydligt märkas med uppgift om detta.

Datoriserade system

18 § För samtliga datoriserade system som används i tillverkning och kontroll ska det finnas en aktuell beskrivning av varje enskilt datoriserat system och dess funktion, inklusive av hårdvara och mjukvara.

19 § Datoriserade system som används i tillverkning och kontroll ska valideras innan de tas i bruk och efter ändring och sedan fortlöpande kontrolleras för att säkerställa tillförlitligheten.

20 § Det ska finnas dokumenterat vem som är behörig att göra ändringar i ett datoriserat systems mjukvara. Både hårdvara och mjukvara ska skyddas från åtkomst av obehöriga personer. Vid ändringar av datoriserade systems hårdvara eller mjukvara ska det säkerställas att alla data fortfarande är tillgängliga minst i den utsträckning som anges i 7 kap. 13 §.

21 § Det ska genomföras kontroll av att instruktionerna om hur arbete ska utföras när det datoriserade systemet inte fungerar efterlevs och att instruktionerna är ändamålsenliga. Kontrollen ska göras minst en gång per år.

22 § Användare av datoriserade system ska ha erforderlig utbildning och ska endast ha tillgång till de program och data som de är auktoriserade för.

5 kap. Tillverkning

Allmänt

1 § Innan on-linetillverkning påbörjas ska tillverkningsprocessen ha validerats och genom dokumentation upprepat visats ge åsyftade resultat inom definierade gränser. Därefter ska tillverkningsprocessen övervakas och kontrolleras av personer med adekvat utbildning och kompetens.

Utgångsmaterial

2 § Medicintekniska produkter ska förvaras i för detta anpassat rum eller utrymme som ska hållas låst eller under uppsikt. Rummet eller utrymmet ska medge att produkterna förvaras på ett överskådligt sätt

och i god ordning. Produkterna ska skyddas mot nedsmutsning och förvaras så att sterilitet för sterila produkter bibehålls.

**HSLF-FS
2020:xx**

3 § Hemofiltrationskoncentraten ska vara CE-märkta medicintekniska produkter och uppfylla kraven i Europafarmakopén.

4 § Inköpspecifikation ska finnas för dialyskoncentrat.

5 § Efter brytning av koncentratbehållare ska koncentratet skyddas mot kontamination.

Ingångsvatten

6 § Ingångsvattnet ska ha minst samma kvalitet som dricksvatten. Regler om dricksvatten finns i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten.

Utförda analyser av ingångsvattnet ska dokumenteras och ingå i den tekniska dokumentationen.

En skriftlig överenskommelse ska träffas som reglerar skyldighet för vattenverket eller leverantören att meddela ändringar av betydelse för leverans av ingångsvatten eller ingångsvattnets kvalitet samt vidtagna åtgärder. Dialysenheten ska ha beredskapsrutiner för att kunna vidta relevanta åtgärder i samband med sådana ändringar.

Vatten för tillredning

7 § Vatten för tillredning ska renas genom omvänd osmos eller destillation.

Vatten för tillredning ska uppfylla kvalitetskraven i bilaga 2.

Halten av andra joner än de som nämns i bilaga 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, ska bestämmas. Vid behov ska lokala gränsvärden fastställas och dokumenteras.

8 § Ledningsförmågan hos vatten för tillredning ska kontrolleras kontinuerligt on-line med konduktometer i systemet. Kalibrering av konduktometern ska ske årligen och regelbundet. Daglig manuell kontroll av ledningsförmågan ska utföras och dokumenteras.

Gränsvärde för ledningsförmåga ska vara fastställt och larmgränser sätts så att förändrad avskiljningsförmåga hos membranet för omvänd osmos säkert observeras.

Substitutionsvätska

9 § Substitutionsvätska ska uppfylla kraven i bilaga 2.

Sterilitet för substitutionsvätska ska vara säkerställd genom en validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen.

6 kap. Kontroller

Provtagnings- och kontrollprogram

1 § Varje dialysenhet ska ha ett skriftligt kontrollprogram avseende ingångsvatten, vatten för tillredning och substitutionsvätska.

Kontrollen ska initialt ske i enlighet med den frekvens som anges för rutindrift i bilaga 1.

Kontrollfrekvensen kan, med undantag för vad som anges för rutindrift i bilaga 1, glesas ut när tillräcklig erfarenhet av systemet föreligger. Beslut avseende utglesning av provtagning samt underlag för ett sådant beslut ska vara dokumenterade samt godkända av sakkunnig person och medicinskt ansvarig för tillverkningen med ansvar för substitutionsvätskans kvalitet.

2 § Dokumenterade provtagningsrutiner för såväl kemisk som mikrobiologisk kontroll av ingångsvatten, vatten för tillredning och substitutionsvätska ska utarbetas med hänsyn till de särskilda rekommendationer som gäller för den utrustning som används.

Provtagningsrutiner för mikrobiell kontroll ska utformas i samråd med vårdhygienisk expertis.

3 § Provtagning av substitutionsvätska ska ske så nära patient som möjligt och på sådant sätt att kontamination undviks. Om spolning av dialysmaskinen görs innan patienten kopplas upp ska motsvarande spolning av systemet göras före provtagning.

4 § Provtagningskärl ska vara speciellt anpassade för de kontroller som ska göras.

5 § Prover för bestämning av mikroorganismer och endotoxiner ska kyltransporteras om avståndet till laboratoriet kräver längre transport.

Kvalitetskontroll

6 § Dialysenheten ska ha skriftligen överenskommet samarbete med mikrobiologiskt och kemiskt laboratorium, så att erforderliga analyser av ingångsvatten, vatten för tillredning samt substitutionsvätska

kan utföras i så nära anslutning som möjligt till tillverkning och behandling.

**HSLF-FS
2020:xx**

7 § Det ska finnas tillräckliga resurser för utförande av erforderliga mikrobiologiska och kemiska undersökningar.

8 § Apparatur som ställs upp på dialysenheten för kontroll av kemisk sammansättning av substitutionsvätska ska valideras för ändamålet samt regelbundet kalibreras.

9 § Dokumentation av tillverkning och resultat av utförda kontroller ska granskas av utsedd behörig person. Bedömning av mikrobiologisk kontroll ska utföras av vårdhygienisk expertis, sjukshygieniker eller bakteriologiskt laboratorium. Sakkunnig person ska regelbundet gå igenom resultaten och ansvarar för att trendanalyser finns.

Vid avvikelser från specificerade anvisningar och krav ska åtgärder omgående vidtas för att undanröja orsakerna till avvikelsen och förhindra upprepning därav.

10 § Vid klinisk misstanke om bakteriemi eller endotoxinemi som är relaterad till dialysbehandlingen ska det tas prov från dialysmaskinen för mikrobiologisk kontroll samt kontroll av endotoxinförekomst. Resultaten ska bedömas i samråd med klinisk bakteriolog eller vårdhygienisk expertis. Om resultaten inte är godtagbara, ska nytt prov av dialysvätskan för kontroll tas omedelbart. Baserat på provresultaten ska lämpliga åtgärder vidtas. Åtgärderna ska avslutas med provtagning vid tappställe.

Kontrollen av viabla mikroorganismer ska omfatta såväl en bedömning av den mikrobiella floran som bestämning av antal mikroorganismer.

11 § Kontrollmetoder ska vara validerade så att kontroll inom specificerade gränser kan utföras. Om medicintekniska produkter används för kontroller ska dessa kontrolleras för att visa att angiven känslighet uppnås.

12 § Analys av vatten för tillredning och substitutionsvätska ska ske enligt metoder i monografier som anges i bilaga 2. Andra analysmetoder får användas under förutsättning att det visas att metoderna är likvärdiga eller bättre än de metoder som anges i farmakopén.

7 kap. Dokumentation

1 § Skriftliga instruktioner och metoanvisningar ska finnas för alla arbetsmoment som styrs av god tillverkningssed och som utförs på

dialysenheten. Instruktioner ska säkerställa att arbetet utförs på ett standardiserat sätt.

Instruktioner ska finnas för

1. program för egeninspektion,
2. organisation och ansvarsfördelning,
3. utbildning av personal,
4. rengöring, skötsel och underhåll av utrustning och lokaler,
5. kvalificerings- och valideringsprocesser,
6. hantering av data och datoriserade system samt säkerhetssystem och behörighet till dessa,
7. inköp,
8. kontroll och förvaring av produkter,
9. tillverkning och kontroll,
10. sammanställning och uppföljning av analysresultat, samt
11. avvikelshantering.

Instruktioner och metoddanvisningar ska finnas lätt tillgängliga vid berörda arbetsplatser.

2 § Redovisande dokumentation ska finnas för samtliga utförda åtgärder och aktiviteter som är kopplade till instruktioner. Den redovisande dokumentationen ska göra det möjligt att följa varje steg i tillverkningen, från vattenrening till färdig substitutionsvätska.

Redovisande dokumentation ska innehålla fullständig information om alla relevanta aspekter rörande respektive moment. Dokumenten ska vara tydligt utformade, lätta att läsa, ha ett otvetydigt innehåll.

När uppgifter förs in i redovisande dokument ska detta göras på ett tydligt, läsbart och utplånligt sätt. Det ska finnas tillräcklig plats för dessa anteckningar. Införandet av uppgifter ska ske i anslutning till respektive aktivitet.

Redovisande dokumentation och uppgifter som förs in i redovisande dokumentation ska dateras och signeras av den som upprättar dokumentationen. För redovisande dokumentation ska sidnummer anges.

3 Ändringar i tillverkningsprocessen ska vara dokumenterade och godkända av sakkunnig person samt ansvariga nyckelpersoner.

4 § Samtliga styrande- och redovisande dokument ska innehålla uppgifter om version och vara fastställda av verksamhetschef eller av denne utsedd person. Sakkunnig person ska godkänna dokument som styrs av god tillverkningssed. Styrande dokument ska hållas aktuella och regelbundet gås igenom med berörd personal.

6 § Ändringar av införda data i redovisande dokument ska dateras, signeras och skälet till ändringen ska anges.

Ändringar av data i redovisande dokument ska godkännas av motsvarande funktion som godkänt ursprunglig data.

Ändringen ska göras så att den ursprungliga texten går att läsa.

7 § Kopiering av styrande och redovisande dokument från ett original ska ske på sådant sätt att inga fel uppstår vid kopieringen. Det ska klart framgå av dokumenten vilka som är kopior respektive original. Det ska finnas dokumenterat vilka styrande dokument som det ska finnas kopior av samt antalet kopior och vart dessa kopior har distribuerats. När ett dokument eller del därav blir ersatt ska alla existerande kopior dras in eller förstöras och ersättas.

Det ska utses en ansvarig person för hantering av kopior av styrande och redovisande dokument.

8 § Dokument som styrs av god tillverkningssed ska regelbundet granskas och vid behov revideras för att säkerställa att dokumenten är aktuella.

9 § Avsteg från fastställda instruktioner eller metođanvisningar ska dokumenteras, godkännas samt dateras och signeras och av nyckelpersoner ansvariga för den del av tillverkningsprocessen som ändringen rör. Det ska i dokumentationen framgå orsak till ändringen och på vilka grunder beslutet fattats samt att sakkunnig person godkänt avstegen.

10 § Anskaffning, identitetsbeteckning, kvalificering, validering, kalibrering, ibrukttagande, service, underhåll, rengöring, reparation och kontroll för större eller viktig utrustning ska dokumenteras. Även städning och rengöring av lokalerna ska dokumenteras. Datum och ansvarig person för varje genomförd åtgärd ska anges i dokumentationen.

Spårbarhet

11 § Det ska finnas fullständig spårbarhet för använda utrustningar och utgångsmaterial som används i tillverkningen samt för utförda kvalitetskontroller.

12 § För varje tillverkningstillfälle av substitutionsvätska ska det föras en rapport, i vilken följande ska anges:

- datum,
- klockslag,
- tillverkningens art och omfattning,
- art av och tillverkningsnummer för använda utgångsmaterial,
- vilken dialysmaskin som använts,

- tillverkande sjuksköterskas och kontrollerande sjuksköterskas namnteckning eller signum,
- eventuella tekniska komplikationer och/eller störningar i tillverkningsprocessen, samt
- eventuella avvikelser från gällande instruktioner.

Arkivering av dokumentation

13 § Dokumentation ska bevaras och hållas tillgänglig för tillsyn enligt följande.

1. Instruktioner i original i fem år efter att de upphört att gälla.
2. Valideringsdokumentation och redovisande dokumentation avseende utrustning för tillverkning av substitutionsvätska under utrustningens livslängd samt i ytterligare fem år.
3. Redovisande dokumentation avseende tillverkning och kontroll inklusive rådata för vattenreningssystemet i fem år.
4. Redovisande dokumentation avseende rengöring, städning samt temperaturkontroller i utrymmen där material med temperaturkrav förvaras i fem år.
5. Dokumentation om utbildning som varje anställd har genomgått samt bemannings- och signaturlistor under hela anställningstiden och fem år från anställningens upphörande.

8 kap. Återkallelse av tillstånd och dispens

1 § Enligt 11 kap. 2 § läkemedelslagen (2015:315) får ett tillstånd enligt 8 kap. 2 § återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som var uppfyllda när tillståndet meddelades inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte har följts.

2 § Läkemedelsverket kan om särskilda skäl föreligger i enskilda fall meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

-
1. Dessa föreskrifter träder i kraft den 1 december 2020.
 2. En person som vid tidpunkten för ikraftträdandet av dessa föreskrifter fullgör uppgifter som åligger en sakkunnig person, men som inte uppfyller de krav som ställs i 3 kap. 7 § dessa föreskrifter, får fortsätta att fullgöra uppgifterna som sakkunnig person i enlighet med dessa föreskrifter under förutsättning att hans eller hennes arbetsuppgifter inte väsentligen förändras.
 3. Tillstånd som beviljats innan dessa föreskrifter träder i kraft gäller fortfarande.

LÄKEMEDELSVERKET

HSLF-FS
2020:xx

NILS GUNNAR BILLINGER

Joakim Brandberg

UTKAST

Provtagningsfrekvens vid validering

Produkt	Kontroll	Frekvens	Kommentar
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger - efter förbehandling - efter steg(en) för omvänd osmos - vid alla tappställen	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger - efter förbehandling - efter steg(en) för omvänd osmos - vid alla tappställen	
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger - Efter omvänd osmos - Returvatten/ sista tappstället	Riskbedömning avgör från vilka ytterligare tappställen prov behöver tas. Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.

	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.
	Konduktivitet	Dagligen, efter jonbytare och enheten för omvänd osmos	
Substitutionsvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle	Avläses på dialysmaskinen.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.

Provtagningsfrekvens vid rutindrift

Produkt	Kontroll	Frekvens	Kommentar
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 gånger per år	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad	Roterar provtagningsställen och inkludera minst 30% av antalet tappställen vid varje provtagning.
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år	Provtagnings ska ske vid sista tappstället.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Får inte glesas ut.
	Konduktivitet	Dagligen	Efter jonbytare och enhet för omvänd osmos. Får inte glesas ut.
Substitutionsvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad	Om fler än en dialysmaskin, rotera provtagningen så att maskinerna provtas jämnt utspritt över månaden.
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad	
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 1 gång per månad	Om fler än en dialysmaskin, rotera provtagning så att maskinerna provtas jämnt spritt över året. Vid varje provtagning ska minst 30 % av antalet dialysmaskiner inkluderas.

	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle	Avläses på dialysmaskinen. Får inte glesas ut.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Får inte glesas ut.

**HSLF-FS
2020:xx**

UTKAST

Kravspecifikationer

Produkt			
Ingångsvatten	<i>Mikrobiologisk kvalitet</i>	Ska minst uppfylla kraven i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten.	
	<i>Kemisk kvalitet</i>		
Vatten för tillredning Ska analyseras enligt Ph.Eur. monografi 1167, Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	< 10 ² CFU/ml (200 CFU/ml)
		Endotoxiner	<0.25 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Oxiderbara substanser	Godkänt test
		Klor, totalt tillgängligt	≤ 0.1 mg/l
		Klorid	≤ 50 mg/l
		Fluorid	≤ 0.2 mg/l
		Nitrat	≤ 0.2 mg/l
		Sulfat	≤ 50 mg/l
		Aluminium	≤ 10 µg/l
		Ammonium	≤ 0.2 mg/l
		Kalcium	≤ 0.2 mg/l
		Magnesium	≤ 0.2 mg/l
		Kvicksilver	≤ 0.001 mg/l
		Kalium	≤ 0.2 mg/l
		Natrium	≤ 50 mg/l
		Zink	≤ 0.1 mg/l
		Tungmetaller	≤ 0.1 mg/l

Substitutionsvätska Ska analyseras enligt Ph.Eur. monografi 0861, Haemofiltration and Haemodiafiltration, solutions for.	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	< 10 CFU/100 ml vid provtagning före slutfilter Steril efter slutfilter
		Endotoxiner	<0.05 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Halt ingående joner utom Natrium	95-105% av åsyftad halt
		Natrium	97,5-102,5% av åsyftad halt
		Konduktivitet	Inom åsyftat intervall

**HSLF-FS
2020:xx**

UTKAS

HSLF-FS
2020:xx

HSLF-FS kan laddas ned eller beställas via
webb: www.xxxxxxxxxxxxxx.xx
e-post: xxxxxxxx@xxxxxxxx.xx

Kontakt

Xxxxxxxxxxx

Adress

Telefon: xx-xxxxxxxx Fax: xx-xxxxxxxx

e-post: xxxxxxxx@xxxxxxxx.xx

webb: www.xxxxxxxxxxxxxx.xx

Tryckort: Tryckeri och tryckår

UTKAST

Gemensamma författningssamlingen avseende hälso- och sjukvård, socialtjänst, läkemedel, folkhälsa m.m.

ISSN xxx-xxxx, Artikelnummer xxxxxxxx
Utgivare: Chefsjurist Pär Ödman, Socialstyrelsen

Föreskrifter om ändring av Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:7) om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel;

**HSLF-FS
2020:xx**

Utkom från trycket
den xx juli 20xx

beslutade den XX månad 2020.

Läkemedelsverket föreskriver med stöd av 9 kap. 2 §, 7 § 1 och 11 §
läkemedelsförordningen (2015:458) att 1 § ska ha följande lydelse.

Tillämpningsområde och definitioner

1 § Dessa föreskrifter ska tillämpas på tillverkning av läkemedel,
traditionella växtbaserade läkemedel, naturläkemedel, vissa utvärtes
medel, homeopatika, samt övriga varor på vilka läkemedelslagen
(2015:315) ska tillämpas i enlighet med vad som anges i Läkemedels-
verkets föreskrifter (LVFS 2011:15) om tillämpning av läkemedelsla-
gen (2015:315) på vissa varor.

Föreskrifterna ska även tillämpas på tillverkning av mellanprodukter
och vid import av läkemedel från tredje land direkt till Sverige. Vad
gäller övrig import eller införsel av läkemedel till Sverige ska Läke-
medelsverkets föreskrifter (LVFS 2014:8) om partihandel med läke-
medel tillämpas.

Där inte annat anges ska föreskrifterna även tillämpas på tillverk-
ning samt import från tredje land av läkemedel avsedda för klinisk
prövning, s.k. prövningsläkemedel. Föreskrifterna ska inte tillämpas
vid import av licensförskrivna läkemedel.

För tillverkning av substitutionsvätskor på en dialysenhet (s.k. on-
linetillverkning) och hantering av sådana vätskor ska istället Läke-
medelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2020:XX) om on-linetillverkning
och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter) tillämpas.

Dessa föreskrifter träder i kraft den 1 december 2020.

HSLF-FS
2015:xx

LÄKEMEDELSVERKET

NILS GUNNAR BILLINGER

Joakim Brandberg

HSLF-FS kan laddas ned eller beställas via

webb: www.xxxxxxxxxxxxxx.xx

e-post: xxxxxxxx@xxxxxx.xx

Kontakt

Xxxxxxxxxx

Adress

Telefon: xx-xxxxxxxx Fax: xx-xxxxxxxx

e-post: xxxxxxxx@xxxxxx.xx

webb: www.xxxxxxxxxxxxxx.xx

Tryckort: Tryckeri och tryckår

UTKAST

Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2020:XX) om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter)

1 kap. Tillämpningsområde, definitioner m.m.

1 § Dessa föreskrifter ska tillämpas på tillverkning av substitutionsvätskor på en dialysenhet (s.k. on-linetillverkning) och hantering av sådana vätskor.

2 § I Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:15) om tillämpning av läkemedelslagen (2015:315) på vissa varor regleras i vilken mån läkemedelslagen ska tillämpas på färdigberedda dialysvätskor och andra beredningar eller ämnen som i samband med dialys eller annan extrakorporal behandling av människa används för att påverka sammansättningen av blodet.

3 § Tillverkning ska enligt 8 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) ske i ändamålsenliga lokaler och utföras med hjälp av ändamålsenlig utrustning och även i övrigt ske i enlighet med god tillverkningssed.

4 § De termer och begrepp som används i läkemedelslagen (2015:315) har samma betydelse i dessa föreskrifter. I dessa föreskrifter används dessutom följande termer och begrepp med nedan angiven betydelse.

Datoriserat system: Ett system för både indata, elektronisk databehandling och utdata att användas för antingen rapportering, automatisk kontroll eller dokumentation.

Desinfektion: Destruktion av mikroorganismer genom värmebehandling eller kemisk behandling.

Dialysenhet: Enhet hos en vårdgivare som bedriver on-linetillverkning av substitutionsvätskor.

Driftsansvarig för teknik: Den eller de personer som har det tekniska ansvaret för utrustning inom dialysverksamheten som används tillverkning av substitutionsvätskor.

Driftsansvarig för personal: Den person som ansvarar för daglig drift och personalledning.

Hemodiafiltration: Njurutbytesbehandling under vilken lösta avfallsämnen avlägsnas från blodet genom en kombination av diffusion och konvektion genom ett för ändamålet avsett filter. Vätskebalansen upprätthålls genom tillförsel av substitutionsvätska till patienten före eller efter filtret.

Hemofiltration. Njurutbytesbehandling under vilken lösta avfallsämnen avlägsnas från blodet genom konvektion genom ett för ändamålet avsett filter. Vätskebalansen upprätthålls genom tillförsel av substitutionsvätska till patienten före eller efter filtret.

Hemofiltrationskoncentrat: Flytande eller fasta beredningar avsedda för framställning av vätskor som ska användas vid behandling med hemofiltration och hemodiafiltration.

Ingångsvatten: Det vatten som tillförs aktuellt vattenreningssystem för rening.

Kvalificering: Aktiviteter som genomförs för att visa att utrustning, media och annat som används i processen är lämpade för respektive användningsområde och fungerar som avsett.

Medicinskt ansvarig för tillverkning: Läkare med erforderlig kompetens och erfarenhet som fått uppdrag från verksamhetschefen att ha det medicinska ansvaret för tillverkningen av substitutionsvätskor.

Sakkunnig person: Den person som har det yttersta ansvaret för att säkerställa att kvalitetskraven på substitutionsvätska tillverkad on-line uppfylls.

Steril: Fri från levande mikroorganismer.

Substitutionsvätska: Ersättningslösning för parenteral användning i samband med behandling med hemofiltration och hemodiafiltration.

Tappställe: Punkt för anslutning av dialysmaskiner och för provtagning.

Underhåll: Avhjälpan underhåll det vill säga reparationer eller ändringar som inte är planerade och förebyggande, det vill säga planerat, underhåll.

Validering: Dokumenterade åtgärder som visar att en specifik process konsekvent kommer att producera produkter som uppfyller krav i angivna specifikationer.

Vatten för tillredning: Vatten som renats genom omvänd osmos eller destillation.

Substitutionsvätska: I dessa föreskrifter används begreppet substitutionsvätska för substitutionsvätska som används i samband med hemofiltration och hemodiafiltration i syfte att upprätthålla vätskebalansen hos patienten vid behandlingen.

Ingångsvatten: Med ingångsvatten avses det vatten som kommer från vattenledningsnätet in i en central anläggning eller i ett förbehandlingssystem till den enhet för omvänd osmos som är kopplad direkt till dialysmaskinen eller det vatten som direkt tillförs enheten för omvänd osmos i dialysmaskinen.

2 kap. Ansökan om tillstånd för on-linetillverkning av substitutionsvätskor

1 § Verksamhet som omfattar on-tillverkning av substitutionsvätskor får bedrivas endast av den som har Läkemedelsverkets tillstånd. Ansökan om tillverkningstillstånd ska göras till Läkemedelsverket i enlighet med dessa föreskrifter. Verksamhet som innefattar behandling av patienter får inte påbörjas förrän tillverkningstillstånd har meddelats.

2 § En ansökan enligt 2 kap. 1 § ska innehålla följande uppgifter:

1. sökandens namn eller, om sökanden är en juridisk person, firma,
2. sökandens personnummer eller, om sökanden är en juridisk person, organisationsnummer,
3. sökandens postadress,
4. i tillämpliga fall kopia av registreringsbevis för bolag,
5. beskrivning av dialysverksamheten,
6. plats eller platser där tillverkningen ska ske,
7. ritning över lokaler som ska användas för verksamheten,
8. beskrivning av den utrustning som avses att användas,
9. organisationsschema,
10. nyckelpersoner enligt 3 kap. 5 §,
11. ansvarsfördelning mellan nyckelpersoner,
12. förslag på sakkunnig person samt bestyrkt meritförteckning för denne som minst omfattar vad som anges i 3 kap. 7 §,
13. processbeskrivning för on-linetillverkningen,
14. aktuella provtagningsplaner,
15. valideringsplaner,
16. innehållsförteckning för lokala instruktioner,
17. redogörelse för eventuell kontraktstillverkning eller kontraktsanalys, och
18. faktureringsadress för årsavgift om annan än för sökanden.

Ansökan ska göras på av Läkemedelsverket anvisad blankett.

För ansökan om tillverkningstillstånd finns blankett ”Ansökan om tillstånd för tillverkning av substitutionsvätskor on-line” på Läkemedelsverkets hemsida.

Det kan vara bra att sökanden utvärderar om t.ex. kompetenskrav för föreslagen sakkunnig är uppfyllda innan ansökan skickas till Läkemedelsverket. Läkemedelsverket lämnar inga förhandsbesked om bedömningar/godkännanden.

3 § En väsentlig förändring i verksamheten ska anmälas till Läkemedelsverket senast två månader innan ändringen vidtas. Sådan väsentlig ändring som inte kan förutses ska anmälas till Läkemedelsverket så snart det kan ske.

Väsentliga ändringar är ändringar som påverkar de uppgifter som ska anges i ansökan och som ligger till grund för tillståndet för tillverkning av substitutionsvätskor enligt 2 kap. 2 § föreskrifterna. Det skulle kunna vara, men är inte begränsat till, byte av vattenreningsanläggning, flytt av verksamhet, ombyggnation av lokaler, ny adress, byte av nyckelpersoner samt aktuella provtagningsplaner.

3 kap. Kvalitetssystem, organisation och personal

Kvalitetssystem

1 § Varje dialysenhet ska ha ett lokalt fastställt kvalitetssystem. Kvalitetssystemet ska innefatta alla skriftliga, styrande och redovisande dokument som styrs av god tillverkningssed. Vilka instruktioner som ska finnas för verksamheten framgår av 7 kap. 1 §.

Kvalitetssäkringen ska innefatta ett aktivt deltagande av arbetsledning, nyckelpersoner och övrig personal.

Bestämmelser om kvalitetssystem finns även i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete.

Dokument som inte upprättats av tillståndshavaren, t.ex. drifts- och skötselanvisningar för utrustningar och städrutiner inkluderas i kvalitetssystemet t.ex. genom att referera till, kopiera eller skriva av externt dokument.

2 § Sakkunnig person ska tillsammans med andra utsedda ansvariga personer företa regelbundna egeninspektioner av verksamheten för on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor i syfte att kontrollera att god tillverkningssed iakttas.

Egeninspektionerna ska protokollföras och eventuellt funna avvikelser ska snarast åtgärdas. Avvikelser samt planerade och vidtagna åtgärder ska dokumenteras.

Organisation, ansvarsförhållanden och personal

3 § Tillståndshavaren ansvarar för on-linetillverkning av substitutionsvätskor. Detta gäller även om tillståndshavaren anlitar underleverantörer.

Varje dialysenhet ska ha en dokumenterad och fastställd organisation för verksamheten. Alla delar av verksamheten, inklusive ansvariga personer, ska framgå av organisationsschemat. Även externt anlitade nyckelpersoner ska ingå i organisationsschemat.

Tillståndshavaren ansvarar för att det finns resurser så att verksamheten kan bedrivas i enlighet med föreskrifterna och på ett patientsäkert sätt.

Om tillståndshavaren anlitar underleverantör för hela eller delar av verksamheten ska tillståndshavaren säkerställa att underleverantören utför uppdraget i enlighet med dessa föreskrifter. Det ska finnas skriftliga avtal mellan parterna.

I organisationsschemat ska samtliga ansvariga personers, inklusive ansvariga nyckelpersoners, plats i organisationen och rapporteringsvägar framgå. Det behöver tydligt framgå datum för från när organisationen gäller.

I de fall nyckelpersoner inte tillhör tillståndshavarens/vårdgivarens organisation utan anlitas externt, t.ex. om sakkunnig är en konsult, ska även dessa personer framgå av organisationsschemat. I de fall anlitad personal inte tillhör tillståndshavarens organisation ska skriftliga avtal upprättas mellan tillståndshavaren och anlitad aktör. Det bör framgå befogenheter och uppdragets omfattning i avtalet. Vidare bör giltighetstid anges i avtalen.

4 § Av 4 kap. 2 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) framgår att där det bedrivs hälso- och sjukvårdsverksamhet ska det finnas någon som svarar för verksamheten (verksamhetschef).

Nyckelpersoner

5 § Inom verksamhet där on-linetillverkning av substitutionsvätskor bedrivs ska följande nyckelpersoner finnas:

- verksamhetschef,
- medicinskt ansvarig för tillverkning,
- driftsansvarig för personal,
- driftsansvarig för teknik,
- sakkunnig person, samt

- vårdhygienisk expertis.
- Nyckelpersonerna har ett gemensamt ansvar för verksamheten.

Ansvarsfördelning mellan nyckelpersoner kan vara enligt följande:

Verksamhetschef

Av 4 kap. 2 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) framgår att där det bedrivs hälso- och sjukvårdsverksamhet ska det finnas någon som svarar för verksamheten (verksamhetschef). Verksamhetschefen kan ha ansvar för:

- verksamheten på en övergripande nivå,
- att verksamheten organiseras och bedrivs så att kraven på god kvalitet och god hygienisk standard uppfylls,
- att det finns personal, lokaler och utrustning som behövs för att kunna uppfylla kraven i denna förskrift,
- att kvaliteten i verksamheten systematiskt och kontinuerligt utvecklas och säkras.

Medicinskt ansvarig för tillverkning

Denna funktion ska enligt definitionen i 1 kap. 4 § vara en läkare med erforderlig kompetens och erfarenhet med uppdrag från verksamhetschefen att ha det medicinska ansvaret för tillverkning av substitutionsvätskor inom dialysavdelningen. Den medicinskt ansvarige kan ha ansvar för:

- att hälso- och sjukvårdspersonal på avdelningen har utbildning och kompetens lämplig för arbetsuppgifterna och att program för fortlöpande åtgärder för bibehållande av sådan kompetens finns,
- att tillverkningen på avdelningen är medicinskt ändamålsenlig,
- att vara delaktig i att arbete med rutiner för kvalitetskontroll är etablerade och efterlevs (se 6 kap. 1 § tredje stycket). I dessa avseenden bör den medicinskt ansvarige samverka med övriga ansvariga nyckelpersoner för olika delar av verksamheten som avser tillverkning av substitutionsvätskor,
- att medicintekniska produkter (bl.a. dialysutrustning, vattenreningsanläggning, dialyskoncentrat) används på rätt sätt.

Driftsansvarig för personal

Driftsansvar för personal kan omfatta personalledning och ansvar för daglig drift av dialysenheten. Befattningen kan ha olika benämningar, t.ex. vårdenhetschef eller enhetschef. I driftansvaret kan t.ex. följande uppgifter ingå:

- att personal erhåller adekvat utbildning och att denna dokumenteras,
- att skriftliga delegeringar/uppdragsbeskrivningar/arbetsbeskrivning finns och hålls uppdaterade,
- att daglig drift sker enligt gällande rutiner,
- att personalresurser fördelas,
- att rutiner för tillverkning och säkerhet följs.

Driftsansvarig för teknik

I driftansvaret kan följande uppgifter ingå:

- regelbunden tillsyn och underhåll av utrustning baserat på beskrivning i den tekniska manualen,
- utbildning av dialysenhetens personal i de tekniska delarna av tillverkningen,
- förande av inventarieregister, redovisande dokumentation avseende utrustningen,

- uppföljning av tekniska ändringsrapporter från leverantören av utrustning.

Sakkunnig person

Sakkunnig person behöver ha god kunskap om och förståelse för tillverknings- och kontrollprocesserna inom dialysverksamheten. Det kan som komplement till sakkunnig person finnas t.ex. en kvalitetsansvarig för tillverkning som kan få arbetsuppgifter delegerade till sig. Vid delegering av sakkunnig persons arbetsuppgifter kvarstår ansvaret hos sakkunnig person. Sakkunnig person kan bistå med kompetens gällande kvalitetssystemets utformning och omfattning samt utbilda personal i god tillverkningssed i enlighet med dessa föreskrifter.

Vårdhygienisk expertis

Vårdhygienisk expertis avser inte nödvändigtvis en enskild individ, utan kan avse en funktion. I de fall vårdhygienisk expertis anlitas externt ligger ansvaret för hygien- och kvalitetskrav kvar på tillståndshavaren.

Sakkunnig person

6 § Sakkunnig person ska säkerställa att on-linetillverkningen och hanteringen av substitutionsvätskor bedrivs i enlighet med dessa föreskrifter samt att 8 kap. 1 och 2 §§ samt 10 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) iakttas i samband med tillverkningen.

Sakkunnig person har det yttersta ansvaret för att kvalitetskraven på substitutionsvätska tillverkad on-line uppfylls.

7 § Sakkunnig person för dialysverksamhet ska besitta kompetenser som minst motsvarar följande krav:

1. Utbildning

Utbildningen ska omfatta teoretiska och praktiska studier inom något eller flera av följande vetenskapsområden: farmaci, medicin, kemi, teknologi eller naturvetenskap. Utbildningen ska i sin helhet omfatta minst tre års heltidsstudier och varje ämne som nämns nedan, ska omfatta minst fem veckors heltidsstudier.

Examensbevis eller andra intyg på formella kvalifikationer som erhållits efter slutförd universitets- eller högskoleutbildning som visar att utbildningen omfattar teoretiska och praktiska studier i åtminstone nedan angivna ämnen ska finnas:

- allmän och/eller oorganisk kemi,
- organisk kemi,
- biokemi,
- analytisk kemi,
- fysiologi,
- mikrobiologi,
- farmakologi, och
- galenisk farmaci.

I de fall det inte finns examensbevis eller andra intyg som visar att dessa krav är uppfyllda, ska vederbörande på annat sätt styrka att tillräcklig kunskap i berörda ämnen föreligger.

Utbildningen ska vara avvägd på sådant sätt att personen som genomgått utbildningen kan utföra sina ålägganden enligt 3 kap. 6 § i dessa föreskrifter.

Utöver dessa krav ska sakkunnig person ha dokumenterade kunskaper om grundläggande principer i hygien och god tillverkningssed.

2. Yrkeserfarenhet

Ett års yrkeserfarenhet av dialysverksamhet från den del av verksamheten som omfattar on-linetillverkning och arbete med kvalitetssäkring.

Innan en ansökan om tillstånd att bedriva on-linetillverkning av substitutionsvätska med en viss person som sakkunnig person lämnas in till Läkeemedelsverket för bedömning, bör sökanden ta ställning till om kompetenskraven (avseende utbildning och yrkeserfarenhet) som krävs för sakkunnig person uppfylls. I de fall examensbevis eller andra intyg inte uppfyller dessa krav ska vederbörande styrka att tillräcklig kunskap i berörda ämnen föreligger.

Yrkeserfarenheten som krävs ska ha inhämtats från de delar av verksamheten som omfattar tillverkning och arbete med kvalitetssäkring. I det ligger att man har kunskap och förståelse för hela tillverkningsprocessen samt kvalitetssäkringsarbete.

Personal

8 § I verksamheten ska finnas personal i den utsträckning och med den kompetens som är nödvändig i förhållande till verksamhetens art och omfattning.

All personal ska ha den behörighet, utbildning och erfarenhet som krävs för sina respektive arbetsuppgifter. Kompetenskraven för de olika personalkategorierna ska finnas dokumenterade.

Personalen ska genomgå introduktionsutbildning och fortbildning enligt skriftligt fastställda program. Utbildningen ska inkludera principer för god tillverkningssed, hygienfrågor och de lokala instruktioner som är relevanta i den aktuella befattningen.

Utbildning, kunskap och praktisk erfarenhet ska kontinuerligt dokumenteras för samtlig personal. Personalens utbildning ska kunna redovisas på individnivå.

I kravet att det i verksamheten ska finnas tillräckligt med kompetent personal som är nödvändig i förhållande till verksamhetens art och omfattning, ligger att verksamheten bör vara planlagd. Fördelningen av arbetsuppgifter bör vara skriftligt fastlagd och ingen enskild person får åläggas så många arbetsuppgifter att det innebär risk för brister i utförandet av dessa.

Kravet på att personal ska genomgå introduktionsutbildning och fortbildning enligt skriftligt fastställda program omfattar all personal som är delaktig i on-linetillverkningen.

I kravet att utbildningsprogram ska vara skriftligt fastställda ingår att utbildningens innehåll och omfattning ska framgå.

9 § Arbetsuppgifter för nyckelpersoner ska klargöras i uppdragsbeskrivningar. Personal med särskilda uppdrag eller arbetsuppgifter ska ges sådana befogenheter att de kan fullgöra sina åtaganden på ett korrekt sätt.

Det ska dokumenteras att uppdrag och arbetsuppgifter är kända, överlämnade och mottagna. Överlämnandet ska signeras och dateras av överlämnande och mottagande parter. Det gäller även delegeringar.

4 kap. Lokaler och utrustning

Allmänt

1 § Lokaler som används för tillverkning och hantering av substitutionsvätskor, ska utformas, disponeras och underhållas så att verksamheten underlättas och god ordning kan upprätthållas så att risken för kontamination minimeras.

Lokaler för tillverkning av substitutionsvätskor, vatten för dialysändamål samt för förvaring av utensilier och utrustning ska hållas låsta så att tillträde av obehöriga förhindras, om lokalerna inte kan hållas under ständig uppsikt.

I kraven i första stycket ligger att lokalerna hålls rena och väl underhållna, att belysningen bör vara god, att rumsytor bör vara släta och lätta att rengöra samt att rörledningar och elledningar bör utformas så att de är lättåtkomliga för rengöring. Vid planering av nya lokaler och vid ombyggnader bör vårdhygieniska aspekter beaktas så att kraven kan uppfyllas.

Lokaler för vattenrening och teknikutrymmen bör vara separata. Det behöver säkerställas att städning av teknikrum inte sker då det pågår service eller underhåll av utrustningar för att undvika kontamination. Förvaring av utgångsmaterial på golv eller på träpall i t.ex. förråd bör undvikas mot bakgrund av att fukt, wellpapp och träpallar kan utgöra grogrund för mögel.

Till obehöriga räknas t.ex. patienter samt personal som inte hör till organisationen eller på annat sätt inte utför arbete för dialysenheten.

Städning och rengöring

2 § Städning och rengöring av lokaler ska utföras regelbundet.

Instruktioner som enligt 7 kap. 1 § ska finnas avseende rengöring av lokaler, ska vara upprättade i samråd med vårdhygienisk expertis.

Vid rengöring av lokaler är det viktigt att tänka på att även utrymmen såsom golvbrunnar och avlopp ska rengöras regelbundet. Vårdhygienisk expertis ska vara delaktiga i upprättande av instruktioner avseende rengöring av lokaler, bl.a. för upprättande av metod och intervall vid rengöring.

3 § För att kunna upprätthålla godtagbar kvalitet på den färdiga substitutionsvätskan med avseende på avsaknad av mikroorganismer och endotoxiner ska rengöring och desinfektion av dialysmaskiner utföras regelbundet.

För att kunna visa att rengöring och desinfektionen ger avsett resultat behöver provtagningen av substitutionsvätskan ske före slutfiltrering. Anledningen till detta är att det behöver påvisas att belastningen av mikroorganismer och endotoxiner före slutfiltreringen inte överskrider de angivna gränserna i bilaga 2.

Utrustning

4 § För on-linetillverkning av substitutionsvätska ska det finnas förbehandlingssystem för ingångsvatten, vattenreningsanläggning, distributionssystem med anslutning till dialysmaskin, samt dialysmaskin.

Medicintekniska produkter ska uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG.

Systemets komponenter ska vara märkta med unika, tydliga och beständiga identitetsbeteckningar.

För utrustningen ska det finnas bruksanvisningar på svenska tillgängliga i anslutning till utrustningen.

Hänvisningen i andra stycket till det medicintekniska regelverket är en upplysningsbestämmelse. Kraven i det medicintekniska regelverket riktar sig till tillverkarna av medicintekniska produkter.

Kravet på att systemets komponenter ska vara märka med unika, tydliga och beständiga identitetsbeteckningar syftar till att undvika förväxling mellan olika utrustningar som används i tillverkningen samt för att göra det möjligt att koppla styrande och redovisande dokumentation till respektive utrustning.

Vid validering och kvalificering av utrustning som är egentillverkade medicintekniska produkter i enlighet med Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2008:1) om användning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården, behöver verksamhetschefen vara delaktig i och med att denne har ansvar enligt SOSFS 2008:1.

Vilka nyckelpersoner som utöver sakkunnig person är ansvariga, ska vara dokumenterat och framgå av uppdragsbeskrivningar, se 3 kap. 9 §.

5 § Förbehandlingssystemet för ingångsvattnet ska utformas med hänsyn till ingångsvattnets kvalitet och med avsikt att uppnå stabila driftsbetingelser.

Kunskap om vattenkvaliteten hos ingångsvattnet vid anslutningen till vattenreningsanläggningen eller enheten för omvänd osmos är nödvändig som grund för bedömning av behovet av tillkommande rening. Det kan även finnas behov av att ta hänsyn till årstidsvariationer eller andra faktorer. Förbehandling före omvänd osmos är oftast nödvändig. Följande system förekommer för förbehandling:

- avhärdare – ersätter kalcium och magnesium med natrium,
- jonbytare – binder katjoner och avsaltar,
- humusfilter – avskiljer humusämnen,
- partikelfilter – avskiljer partiklar,

- kolfilter – binder klor, kloramin och vissa andra organiska ämnen,
- sandfilter – tar bort mangan som kan förstöra membran för omvänd osmos.

6 § Material i förvarings- och distributionssystem samt tappställen ska vara kemiskt inerta och tåla desinfektion. Distributionssystem som är konstruerade av transparenta material ska skyddas mot ljus.

7 § Tappställen ska vara placerade så att anslutningen till dialysmaskinen blir så kort som möjligt.

Avståndet mellan tappstället och avloppet ska vara tillräckligt stort för att minimera mikrobiologisk kontamination av tappstället.

Att avståndet mellan tappställen och dialysmaskinen ska vara så kort som möjligt, syftar till att t.ex. minimera risken för mikrobiell tillväxt i slangar.

8 § I den tekniska dokumentationen för vattenreningssystemet ska det 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 enhet för omvänd osmos.

Specifikationer inklusive tillåtna avvikelser ska framgå av den tekniska dokumentationen för systemets olika delar.

Sakkunnig person bör känna till systemets konstruktion samt de drifts- och underhållsinstruktioner som krävs för att säkerställa det renade vattnets kvalitet i och med att sakkunnig person har det yttersta ansvaret för att kvalitetskraven på substitutionsvätska tillverkad on-line uppfylls, se 3 kap. 6 § andra stycket.

Kvalificering och validering

9 § All utrustning ska vara kvalificerad och validerad samt bedömd och godkänd av sakkunnig person och andra ansvariga nyckelpersoner före i drifttagande.

Det ska upprättas kvalificeringsplaner och valideringsplaner.

Systemen ska vara lämpade för avsett ändamål, ha tillfredsställande funktionssäkerhet och all den dokumentation som krävs för att utrustningen ska kunna användas ska finnas.

Det ska upprättas kvalificeringsrapporter och valideringsrapporter.

Kvalificeringen och valideringen samt till dem tillhörande planer och rapporter ska godkännas av medicinskt ansvarig för tillverkning, sakkunnig person samt driftsansvarig för teknik.

Kvalificering definieras i 1 kap. 4 § som aktiviteter som genomförs för att visa att utrustning, media och annat som används i processen är lämpade för respektive användningsområde och fungerar som avsett.

Kvalificering innefattar bl.a.:

- Installationskvalificering: verifiering att samtliga delar till systemet finns och är installerade.
- Funktionskvalificering: verifiering av att alla delar till systemet fungerar enligt uppsatta kriterier.
- Processvalidering: verifiering av att utrustningen upprepat producerar enligt ställda krav.
- Utbildning av personal kan vara en del av kvalificeringen.

I kravet på att kvalificeringen ska godkännas av verksamhetschef, sakkunnig person och driftansvarig för teknik ligger att dessa personer är insatta i de moment som ska genomföras respektive har genomförts. För att vara insatt kan krävas att man är delaktig i planeringen av kvalificeringen och att man följer upp resultaten och dokumentationen. Även i de fall det är en underleverantör som utför kvalificeringarna och/eller valideringarna gäller ovanstående avseende ansvaret för nyckelpersonerna.

Vid användning av enskilda enheter för omvänd osmos där provtagning inte kan göras av ingångsvattnet kan istället provtagning ske av substitutionsvätskan.

10 § Vid validering ska en upprepad provtagning och kontroll av vatten för tillredning och substitutionsvätska ske, för att följa den mikrobiologiska och kemiska kvaliteten. Vattenkvaliteten enligt kravspecifikationen i bilaga 2 ska uppnås och bibehållas innan systemet tas i drift för behandling av patienter.

Den mikrobiologiska och kemiska kvaliteten ska kontrolleras i enlighet med den frekvens som anges för validering i bilaga 1. Vid användning av enskilda enheter för omvänd osmos ska också validering utföras i enlighet med valideringsplanen av varje enhet för omvänd osmos.

Halter av ingående joner, pH och konduktivitet i substitutionsvätska ska initialt bestämmas på varje enskild dialysmaskin vid validering och därefter med lämplig frekvens. Provuttag görs via slangen som leder till dialysmaskinen.

11 § Efter reparationer eller andra större ingrepp i systemet ska re-kvalificering avseende funktionssäkerhet och re-validering ske. Även efter en större ändring av de betingelser vid vilka vattenreningsystemet har validerats, ska re-kvalificering och re-validering utföras.

Vad som är reparationer och större ingrepp som medför att re-kvalificering och re-validering ska göras bör framgå av en riskanalys. De betingelser i vattenreningsystemet som avses är t.ex. flöde, temperatur och tryck.

Drift och underhåll

12 § För dialysmaskiner och vattenreningsystem som är CE-märkta gäller tillverkarens rekommendationer med avseende på avsedd användning, skötsel och underhåll.

För egentillverkad utrustning ska skriftliga instruktioner för skötsel, kontroll och underhåll upprättas lokalt. Verksamhetschefen är ansvarig för att sådana instruktioner upprättas.

13 § Rengöring och desinfektion av alla delar av dialysmaskiner, vattenreningsystem, distributionssystem för vatten för tillredning, distributionssystem för koncentrat samt anslutningsrör och slangar ska ske enligt utprovade metoder och med tillräcklig frekvens.

I kravet på tillräcklig frekvens ligger att, för att förebygga bakterietillväxt i systemet behöver rengöring och desinfektion av dialysmaskiner och vattenreningssystem påbörjas vid ibruktagandet av utrustningen.

14 § Efter kemisk rengöring och desinfektion av utrustning som används vid onlinetillverkning ska kontroll utföras så att inga restmängder av kemiska rengörings- och desinfektionsmedel finns kvar.

Om en tillverkare av utrustning rekommenderar kemisk desinfektion av systemet/utrustningen kan de även rekommendera metoder för kontroll av restmängder av det kemiska desinfektionsmedlet. Vid kontrollen tas prov från slangen som leder till dialysmaskinen.

15 § Omfattning och frekvens av förebyggande underhåll av dialysmaskiner och vattenreningssystem ska ske i enlighet med ett skriftligt program och de tekniska manualerna för respektive del av utrustningen. Underhållet ska följas av relevant funktionskontroll. Utfört underhåll och resultat av kontroll ska dokumenteras. Dokumentationen ska granskas och godkännas av ansvarig person.

Mätinstrument och styrfunktioner i dialysmaskiner och vattenreningssystemet ska i erforderlig utsträckning vara kontrollerade respektive kalibrerade mot referensstandarder.

I kravet på att underhåll ska dokumenteras ingår att det ska dokumenteras vem som utfört underhåll av vilken utrustning och när samt vilka åtgärder som vidtagits. Den granskning som ska göras av ansvarig person innefattar att man sätter sig in i vilket underhåll som var planerat, att planerade underhållspunkter är utförda samt att de efterföljande funktionskontrollerna är utförda med godkända resultat. Utförd granskning bör signeras och dateras för att visa att kravet på granskning och godkännande har uppfyllts. Vem som är ansvarig person för denna uppgift framgår av de uppdragsbeskrivningar som ska finnas enligt 3 kap. 9 §.

16 § Serviceingrepp i dialysmaskiner och vattenreningssystemet ska dokumenteras. Den redovisande dokumentationen ska förvaras i anslutning till berörd utrustning.

17 § Utrustning som inte får användas ska omgående tydligt märkas med uppgift om detta.

För utrustning i serviceutrymmen eller på uppställningsplatser kan det vara bra att märka upp status för all utrustning, d.v.s. även märka utrustning som får användas.

Datoriserade system

18 § För samtliga datoriserade system som används i tillverkning och kontroll ska det finnas en aktuell beskrivning av varje enskilt datoriserat system och dess funktion, inklusive av hårdvara och mjukvara.

I beskrivningen av datoriserade system bör det framgå systemets namn, hårdvara och mjukvara, vad det används till, hur behörigheterna styrs, hur inloggningsuppgifter/koder hanteras, hur back-up av data görs samt vilka reservrutiner som ska användas när det datoriserade systemet inte fungerar.

19 § Datoriserade system som används i tillverkning och kontroll ska valideras innan de tas i bruk och efter ändring och sedan fortlöpande kontrolleras för att säkerställa tillförlitligheten.

Riktlinjer för validering av datoriserade system finns t.ex. i EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11 Computerised Systems (SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064599).

20 § Det ska finnas dokumenterat vem som är behörig att göra ändringar i ett datoriserat systems mjukvara. Både hårdvara och mjukvara ska skyddas från åtkomst av obehöriga personer.

Vid ändringar av datoriserade systems hårdvara eller mjukvara ska det säkerställas att alla data fortfarande är tillgängliga minst i den utsträckning som anges i 7 kap. 13 §.

21 § Det ska genomföras kontroll av att instruktionerna om hur arbete ska utföras när det datoriserade systemet inte fungerar efterlevs och att instruktionerna är ändamålsenliga. Kontrollen ska göras minst en gång per år.

22 § Användare av datoriserade system ska ha erforderlig utbildning och ska endast ha tillgång till de program och data som de är auktoriserade för.

5 kap. Tillverkning

Allmänt

1 § Innan on-linetillverkning påbörjas ska tillverkningsprocessen ha validerats och genom dokumentation upprepat visats ge åsyftade resultat inom definierade gränser. Därefter ska tillverkningsprocessen övervakas och kontrolleras av personer med adekvat utbildning och kompetens.

De definierade gränser som avses är de som anges i bilaga 2. Med åsyftad halt av joner (vilka framgår av kemisk kvalitet för substitutionsvätska i bilaga 2) avses det nominella värde som eftersträvas för behandling av patient. Det framgår av bilaga 2 hur mycket halten får avvika från det nominella värdet.

Utgångsmaterial

2 § Medicintekniska produkter ska förvaras i för detta anpassat rum eller utrymme som ska hållas låst eller under uppsikt. Rummet eller utrymmet ska medge att produkterna förvaras på ett överskådligt sätt och i god ordning. Produkterna ska skyddas mot nedsmutsning och förvaras så att sterilitet för sterila produkter bibehålls.

3 § Hemofiltrationskoncentraten ska vara CE-märkta medicintekniska produkter och uppfylla kraven i Europafarmakopén.

4 § Inköpsspecifikation ska finnas för dialyskoncentrat.

5 § Efter brytning av koncentratbehållare ska koncentratet skyddas mot kontamination.

Vid byte av koncentratbehållare behöver hygienaspekter beaktas. Enligt 7 kap. 1 § ska det finnas instruktioner för alla arbetsmoment som styrs av god tillverkningssed och för att säkerställa att arbete utförs på ett standardiserat sätt. Det bör i sådana instruktioner framgå hur byte av koncentratbehållare ska gå till.

Ingångsvatten

6 § Ingångsvattnet ska ha minst samma kvalitet som dricksvatten. Regler om dricksvatten finns i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten.

Utförda analyser av ingångsvattnet ska dokumenteras och ingå i den tekniska dokumentationen.

En skriftlig överenskommelse ska träffas som reglerar skyldighet för vattenverket eller leverantören att meddela ändringar av betydelse för leverans av ingångsvatten eller ingångsvattnets kvalitet samt vidtagna åtgärder. Dialysenheten ska ha beredskapsrutiner för att kunna vidta relevanta åtgärder i samband med sådana ändringar.

Med leverantör avses här annan enhet som ansvarar för kontakterna med vattenverket. I vissa fall kan det vara fastighetsägaren eller fastighetsavdelningen.

Vatten för tillredning

7 § Vatten för tillredning ska renas genom omvänd osmos eller destillation.

Vatten för tillredning ska uppfylla kvalitetskraven i bilaga 2.

Halten av andra joner än de som nämns i bilaga 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, ska bestämmas. Vid behov ska lokala gränsvärden fastställas och dokumenteras.

Kraven i bilaga 2 motsvarar kraven i Europafarmakopén. I Europafarmakopéns monografi 1167, finns metoder för analys av vatten för tillredning. Om en annan analysmetod än de som anges i monografien används, ska det kunna visas att den är likvärdig eller bättre än farmakopémetoderna.

8 § Ledningsförmågan hos vatten för tillredning ska kontrolleras kontinuerligt on-line med konduktometer i systemet. Kalibrering av konduktometern ska ske årligen och regelbundet. Daglig manuell kontroll av ledningsförmågan ska utföras och dokumenteras.

Gränsvärde för ledningsförmåga ska vara fastställt och larmgränser sätts så att förändrad avskiljningsförmåga hos membranet för omvänd osmos säkert observeras.

Eftersom kalibreringen ska ske årligen och regelbundet, bör det ske vid ungefär samma tidpunkt varje år.

Substitutionsvätska

9 § Substitutionsvätska ska uppfylla kraven i bilaga 2.

Sterilitet för substitutionsvätska ska vara säkerställd genom en validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen.

Sterilitet kan inte påvisas med provtagning utan behöver säkerställas genom validering av slutfiltrets kapacitet att reducera mikrobiologiska halten så att substitutionsvätskan som når patienten är steril samt genom att verifiera filterintegriteten (före och) efter filtreringen.

6 kap. Kontroller

Provtagnings- och kontrollprogram

1 § Varje dialysenhet ska ha ett skriftligt kontrollprogram avseende ingångsvatten, vatten för tillredning och substitutionsvätska.

Kontrollen ska initialt ske i enlighet med den frekvens som anges för rutindrift i bilaga 1.

Kontrollfrekvensen kan, med undantag för vad som anges för rutindrift i bilaga 1, glesas ut när tillräcklig erfarenhet av systemet föreligger. Beslut avseende utglesning av provtagning samt underlag för ett sådant beslut ska vara dokumenterade samt godkända av sakkunnig person och medicinskt ansvarig för tillverkningen med ansvar för substitutionsvätskans kvalitet.

Beslut om utglesning behöver föregås av en dokumenterad riskanalys. Beslutet behöver utvärderas och eventuellt omprövas med viss regelbundenhet och vid eventuella ändringar i systemet eller av vattenkvaliteten.

Vid utglesning av kontrollfrekvens bör åtminstone halten av natriumjoner, kaliumjoner, kloridjoner samt bikarbonat bestämmas.

2 § Dokumenterade provtagningsrutiner för såväl kemisk som mikrobiologisk kontroll av ingångsvatten, vatten för tillredning och substitutionsvätska ska utarbetas med hänsyn till de särskilda rekommendationer som gäller för den utrustning som används.

Provtagningsrutiner för mikrobiell kontroll ska utformas i samråd med vårdhygienisk expertis.

3 § Provtagning av substitutionsvätska ska ske så nära patient som möjligt och på sådant sätt att kontamination undviks. Om spolning av dialysmaskinen görs innan patienten kopplas upp ska motsvarande spolning av systemet göras före provtagning.

4 § Provtagningskärl ska vara speciellt anpassade för de kontroller som ska göras.

Analyserande laboratorium kan lämna information om rekommenderade provtagningskärl.

5 § Prover för bestämning av mikroorganismer och endotoxiner ska kyltransporteras om avståndet till laboratoriet kräver längre transport.

Analyserande laboratorium kan lämna information om rekommenderade transportbetingelser för respektive analys.

Kvalitetskontroll

6 § Dialysenheten ska ha skriftligen överenskommet samarbete med mikrobiologiskt och kemiskt laboratorium, så att erforderliga analyser av ingångsvatten, vatten för tillredning samt substitutionsvätska kan utföras i så nära anslutning som möjligt till tillverkning och behandling.

Om ett externt analyslaboratorium anlitas ska avtal finnas med underleverantören, se 3 kap. 3 §.

7 § Det ska finnas tillräckliga resurser för utförande av erforderliga mikrobiologiska och kemiska undersökningar.

I kraven på att det ska finnas tillräckliga resurser ligger bl.a. att det ska finnas validerade metoder avsedda för analys av vatten för tillredning och substitutionsvätskor, analyskapacitet på laboratorier samt ekonomiska och personella resurser.

8 § Apparatur som ställs upp på dialysenheten för kontroll av kemisk sammansättning av substitutionsvätska ska valideras för ändamålet samt regelbundet kalibreras.

9 § Dokumentation av tillverkning och resultat av utförda kontroller ska granskas av utsedd behörig person. Bedömning av mikrobiologisk kontroll ska utföras av vårdhygienisk expertis, sjukhushygieniker eller bakteriologiskt laboratorium. Sakkunnig person ska regelbundet gå igenom resultaten och ansvarar för att trendanalyser finns.

Vid avvikelser från specificerade anvisningar och krav ska åtgärder omgående vidtas för att undanröja orsakerna till avvikelsen och förhindra upprepning därav.

Vem som är utsedd behörig person ska framgå av uppdragsbeskrivningar som ska finnas enligt 3 kap. 9 §.

10 § Vid klinisk misstanke om bakteriemi eller endotoxinemi som är relaterad till dialysbehandlingen ska det tas prov från dialysmaskinen för mikrobiologisk kontroll samt kontroll av endotoxinförekomst. Resultaten ska bedömas i samråd med klinisk bakteriolog eller vårdhygienisk expertis. Om resultaten inte är godtagbara, ska nytt prov av dialysvätskan för kontroll tas omedelbart. Baserat på provresultaten ska lämpliga åtgärder vidtas. Åtgärderna ska avslutas med provtagning vid tappställe.

Kontrollen av viabla mikroorganismer ska omfatta såväl en bedömning av den mikrobiella floran som bestämning av antal mikroorganismer.

11 § Kontrollmetoder ska vara validerade så att kontroll inom specificerade gränser kan utföras. Om medicintekniska produkter används för kontroller ska dessa kontrolleras för att visa att angiven känslighet uppnås.

Det är dialysverksamhetens ansvar att säkerställa att de analysmetoder som används är validerade och att detektion inom kravgränser kan analyseras, vilket innebär att felmarginaler i analysens precision ska vara tagna i beaktande vid valideringen. Valideringen av metoderna ska visa att metoderna är linjära och visar tillräckligt hög noggrannhet, precision och specificitet över relevant mätområde. Analysmetoderna ska ha en detektions- eller kvantifieringsgräns som är anpassad till gränserna för den testade parametern. Metoderna behöver vara validerade för de produkter som ska analyseras.

Med medicintekniska produkter i denna paragraf avses bl.a. teststickor för kontroll av vattnets hårdhetsgrad och förekomst av klor. För dessa teststickor har tillverkarna anvisningar för hur kvalitetskontroll utförs.

12 § Analys av vatten för tillredning och substitutionsvätska ska ske enligt metoder i monografier som anges i bilaga 2. Andra analysmetoder får användas under förutsättning att det visas att metoderna är likvärdiga eller bättre än de metoder som anges i farmakopén.

Om andra analysmetoder används ska det genom validering och redovisande dokumentation visas att metoderna är likvärdiga eller bättre.

7 kap. Dokumentation

1 § Skriftliga instruktioner och metodanvisningar ska finnas för alla arbetsmoment som styrs av god tillverkningssed och som utförs på dialysenheten. Instruktioner ska säkerställa att arbetet utförs på ett standardiserat sätt.

Instruktioner ska finnas för

1. program för egeninspektion,
2. organisation och ansvarsfördelning,
3. utbildning av personal,

4. rengöring, skötsel och underhåll av utrustning och lokaler,
5. kvalificerings- och valideringsprocesser,
6. hantering av data och datoriserade system samt säkerhetssystem och behörighet till dessa,
7. inköp,
8. kontroll och förvaring av produkter,
9. tillverkning och kontroll,
10. sammanställning och uppföljning av analysresultat, samt
11. avvikelshantering.

Instruktioner och metodanvisningar ska finnas lätt tillgängliga vid berörda arbetsplatser.

I kravet på instruktion för hantering av data (punkt 6) ingår att det ska finnas instruktioner för back-up, skydd mot förlust av uppgifter vid såväl planerade som oplanerade funktionsstopp, hantering och återskapande av data som sparats med tidigare använd teknik, utdelning av behörigheter, dokumentation av programversioner och andra tillämpbara säkerhetsrutiner samt hur arbete ska utföras när datoriserade system inte fungerar.

I kravet på instruktion för avvikelshantering (punkt 11) ingår att det ska finnas fastställda rutiner för planerade och oplanerade avsteg från godkända instruktioner.

2 § Redovisande dokumentation ska finnas för samtliga utförda åtgärder och aktiviteter som är kopplade till instruktioner. Den redovisande dokumentationen ska göra det möjligt att följa varje steg i tillverkningen, från vattenrening till färdig substitutionsvätska.

Redovisande dokumentation ska innehålla fullständig information om alla relevanta aspekter rörande respektive moment. Dokumenten ska vara tydligt utformade, lätta att läsa, ha ett otvetydigt innehåll.

När uppgifter förs in i redovisande dokument ska detta göras på ett tydligt, läsbart och outplånligt sätt. Det ska finnas tillräcklig plats för dessa anteckningar. Införandet av uppgifter ska ske i anslutning till respektive aktivitet.

Redovisande dokumentation och uppgifter som förs in i redovisande dokumentation ska dateras och signeras av den som upprättar dokumentationen. För redovisande dokumentation ska sidnummer anges.

Med kravet på att redovisande dokumentation ska vara kopplad till instruktioner avses att det i styrande dokument ska anges vilket redovisande dokument som ska användas. Det ska också i det redovisande dokumentet framgå vilket styrande dokument det hör till. Det ska vara enkelt att läsa instruktionen för de arbetsmoment som ska utföras och dokumenteras.

Exempel på steg i tillverkningen som dokumenteras i redovisande dokument är kontroller av vattenkvalitet med hjälp av i systemet inbyggda mätsystem, utförd desinfektion av system, bestämning av restkemikalier efter desinfektion, använda dialyskoncentrat med eventuella tillsatser samt laborativa kvalitetskontroller på vatten för tillredning och substitutionsvätskor.

Uppgifter som förs in i redovisande dokument kan, förutom i pappersformat, också dokumenteras elektroniskt eller på annat sätt. All form av lagring av uppgifter måste vara tillförlitlig och lätt kunna omvandlas till läsbar skrift.

Redovisande dokumentation kan t.ex. vara loggblad för dialysmaskiner, rengöring städning samt temperaturkontroller i utrymmen där material med temperaturkrav förvaras. Loggblad ska ha sidnummer så att det framgår att samtliga blad finns sparade.

3 § Ändringar i tillverkningsprocessen ska vara dokumenterade och godkända av sakkunnig person samt ansvariga nyckelpersoner.

Vilka nyckelpersoner som utöver sakkunnig person får godkänna ändringar ska framgå i de uppdragsbeskrivningar som ska finnas enligt 3 kap. 9 §.

4 § Samtliga styrande- och redovisande dokument ska innehålla uppgifter om version och vara fastställda av verksamhetschef eller av denne utsedd person. Sakkunnig person ska godkänna dokument som styrs av god tillverkningssed. Styrande dokument ska hållas aktuella och regelbundet gås igenom med berörd personal.

När det finns bilagor till en instruktion bör detta finnas angivet i sidhuvudet så att de som granskar, godkänner och fastställer instruktioner är medvetna om att dessa bilagor finns och att de godkänns samtidigt med instruktionen. Instruktioner och tillhörande bilagor bör ha samma dokumentidentitet och versionsnummer. Det minskar risken för att instruktionerna och bilagorna får tvetydigt innehåll.

6 § Ändringar av införda data i redovisande dokument ska dateras, signeras och skälet till ändringen ska anges.

Ändringar av data i redovisande dokument ska godkännas av motsvarande funktion som godkänt ursprunglig data.

Ändringen ska göras så att den ursprungliga texten går att läsa.

7 § Kopiering av styrande och redovisande dokument från ett original ska ske på sådant sätt att inga fel uppstår vid kopieringen. Det ska klart framgå av dokumenten vilka som är kopior respektive original. Det ska finnas dokumenterat vilka styrande dokument som det ska finnas kopior av samt antalet kopior och vart dessa kopior har distribuerats. När ett dokument eller del därav blir ersatt ska alla existerande kopior dras in eller förstöras och ersättas.

Det ska utses en ansvarig person för hantering av kopior av styrande och redovisande dokument.

Ansvar enligt andra stycket bör vara beskrivet i de uppdragningsbeskrivningar eller arbetsbeskrivningar som enligt 3 kap. 9 § ska finnas.

8 § Dokument som styrs av god tillverkningssed ska granskas med maximalt två års intervall och vid behov revideras för att säkerställa att dokumenten är aktuella.

Att granskningen är utförd bör dokumenteras för att det ska kunna visas att granskningen är gjord. Om inga ändringar behöver göras i dokumentet bör även det kunna redovisas.

9 § Avsteg från fastställda instruktioner eller metodanvisningar ska dokumenteras, godkännas samt dateras och signeras och av nyckelpersoner ansvariga för den del av tillverkningsprocessen som ändringen rör. Det ska i dokumentationen framgå orsak till ändringen och på vilka grunder beslutet fattats samt att sakkunnig person godkänt avstegen.

I godkännandet av avvikelserna kan tidsramar behöva framgå för tillfälliga avsteg. Det kan också behöva övervägas om alternativa instruktioner eller metoder behöver tas fram om ändringen är av mer långsiktig karaktär. Det bör även framgå hur avstegen införs i eventuella kopior av instruktioner eller metoder.

10 § Anskaffning, identitetsbeteckning, kvalificering, validering, kalibrering, ibruktagande, service, underhåll, rengöring, reparation och kontroll för större eller viktig utrustning ska dokumenteras. Även städning och rengöring av lokalerna ska dokumenteras. Datum och ansvarig person för varje genomförd åtgärd ska anges i dokumentationen.

Spårbarhet

11 § Det ska finnas fullständig spårbarhet för använda utrustningar och utgångsmaterial som används i tillverkningen samt för utförda kvalitetskontroller.

12 § För varje tillverkningstillfälle av substitutionsvätska ska det föras en rapport, i vilken följande ska anges:

- datum,
- klockslag,
- tillverkningens art och omfattning,
- art av och tillverkningsnummer för använda utgångsmaterial,
- vilken dialysmaskin som använts,
- tillverkande sjuksköterskas och kontrollerande sjuksköterskas namnteckning eller signum,
- eventuella tekniska komplikationer och/eller störningar i tillverkningsprocessen, samt
- eventuella avvikelser från gällande instruktioner.

Arkivering av dokumentation

13 § Dokumentation ska bevaras och hållas tillgänglig för tillsyn enligt följande.

1. Instruktioner i original i fem år efter att de upphört att gälla.
2. Valideringsdokumentation och redovisande dokumentation avseende utrustning för tillverkning av substitutionsvätska under utrustningens livslängd samt i ytterligare fem år.
3. Redovisande dokumentation avseende tillverkning och kontroll inklusive rådata för vattenreningssystemet i fem år.
4. Redovisande dokumentation avseende rengöring, städning samt temperaturkontroller i utrymmen där material med temperaturkrav förvaras i fem år.
5. Dokumentation om utbildning som varje anställd har genomgått samt bemannings- och signaturlistor under hela anställningstiden och fem år från anställningens upphörande.

Vid anskaffning eller överlåtelse av utrustning är det viktigt att beakta att valideringsdokumentation och redovisande dokumentation avseende utrustning för tillverkning av substitutionsvätska, ska bevaras och hållas tillgänglig under utrustningens livslängd samt i ytterligare fem år för tillsyn.

Dokumentation av tillverkning och kontroll avser vattenreningsanläggningen.

8 kap. Återkallelse av tillstånd och dispens

1 § Enligt 11 kap. 2 § läkemedelslagen (2015:315) får ett tillstånd enligt 8 kap. 2 § återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som var uppfyllda när tillståndet meddelades inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte har följts.

2 § Läkemedelsverket kan om särskilda skäl föreligger i enskilda fall meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

Provtagningsfrekvens vid validering

Produkt	Kontroll	Frekvens	Kommentarer
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger - efter förbehandling - efter steg(en) för omvänd osmos - vid alla tappställen	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger - efter förbehandling - efter steg(en) för omvänd osmos - vid alla tappställen	
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger - efter omvänd osmos - returvattnet/sista tappstället	
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	
	Konduktivitet	Dagligen, efter jonbytare och enheten för omvänd osmos	
Substitutionsvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys.
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle	Avläses på dialysmaskinen.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.

Provtagningsfrekvens vid rutindrift

Produkt	Kontroll	Frekvens	Kommentarer
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 gånger per år	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad	Roterar provtagningsställen och inkludera minst 30% av antalet tappställen vid varje provtagning.
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år	Provtagning ska ske vid sista tappstället.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Får inte glesas ut.
	Konduktivitet	Dagligen	Efter jonbytare och enhet för omvänd osmos. Får inte glesas ut.
Substitutionsvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad	Om fler än en dialysmaskin, rotera provtagningen så att maskinerna provtas jämnt utspritt över månaden
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad	
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 1 gång per månad	Om fler än en dialysmaskin, rotera provtagning så att maskiner provtas jämnt spritt över året. Vid varje provtagning ska minst 30 % av antalet dialysmaskiner inkluderas.
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle	Avläses på dialysmaskinen. Får inte glesas ut.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion	Får inte glesas ut.

Kravspecifikationer

Produkt			
Ingångsvatten	Mikrobiologisk kvalitet	Ska minst uppfylla kraven i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten.	
	Kemisk kvalitet		
Vatten för tillredning Ska analyseras enligt Ph.Eur. monografi 1167, Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	< 10 ² CFU/ml (200 CFU/ml)
		Endotoxiner	<0.25 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Oxiderbara substanser	Godkänt test
		Klor, totalt tillgängligt	≤ 0.1 mg/l
		Klorid	≤ 50 mg/l
		Fluorid	≤ 0.2 mg/l
		Nitrat	≤ 0.2 mg/l
		Sulfat	≤ 50 mg/l
		Aluminium	≤ 10 µg/l
		Ammonium	≤ 0.2 mg/l
		Kalcium	≤ 0.2 mg/l
		Magnesium	≤ 0.2 mg/l
		Kvicksilver	≤ 0.001 mg/l
		Kalium	≤ 0.2 mg/l
		Natrium	≤ 50 mg/l
		Zink	≤ 0.1 mg/l
		Tungmetaller	≤ 0.1 mg/l
Substitutionsvätska Ska analyseras enligt Ph.Eur. monografi 0861, Haemofiltration and Haemodiafiltration, solutions for.	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	< 10 CFU/100 ml vid provtagning före slutfilter Steril efter slutfilter
		Endotoxiner	<0.05 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Halt ingående joner utom Natrium	95-105% av åsyftad halt
		Natrium	97,5-102,5% av åsyftad halt
		Konduktivitet	Inom åsyftat intervall

Att substitutionsvätskan är steril efter slutfiltret ska enligt 5 kap. 9 § säkerställas genom en validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen. Det är alltså inte provtagning efter slutfiltret som avses i kravspecifikationen.

Konsekvensutredning gällande förslag till nya föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter)

1. Problemet och vad som ska uppnås

Bestämmelser angående tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården av dialysvätskor finns idag i Svensk läkemedelsstandard¹ i kapitlet "Tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården" (SLS). Enligt 1 § 4 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:15) om tillämpning av läkemedelslagen (2015:315) på vissa varor ska läkemedelslagen tillämpas på färdigberedda dialysvätskor och andra beredningar eller ämnen som i samband med dialys eller annan extrakorporal behandling av människa för att påverka sammansättningen av blodet. Substitutionsvätskor omfattas av 1 § 4 LVFS 2011:15 och tillverkning av substitutionsvätskor på dialysenheter utgör på den grunden tillverkning enligt läkemedelslagen. Sådan tillverkning på dialysenhet kallas on-linetillverkning.

SLS har tidigare satts i kraft genom föreskrifter av Socialstyrelsen och därefter Läkemedelsverket. SLS 2007 trädde sålunda i kraft genom Läkemedelsverkets kungörelse i LVFS 2006:18. Numera föreskrivs endast om ikraftträdande av Europafarmakopén.²

Anvisningarna om on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor finns i dagsläget på Läkemedelsverkets hemsida (www.lakemedelsverket.se) under Start/Publikationer/Svensk läkemedelsstandard.³ SLS rättsliga status kan sägas vara oklar. Läkemedelsverkets ambition nu är att omarbeta anvisningarna om on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor till föreskrifter. Föreskrifterna syftar till att göra det tydligare vilka regler som gäller vid on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor.

2. Alternativa lösningar

Ett alternativ till de nu föreslagna föreskrifterna är att låta anvisningarna om on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor vara kvar i SLS. Det skulle dock betyda att den otydlighet som finns gällande SLS rättsliga status kvarstår. Ett annat alternativ skulle vara att dra in den del av SLS som rör on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor. Det skulle emellertid innebära att det inte finns några tydliga regler om vad som gäller för sådan tillverkning. Mot bakgrund av det bedömer Läkemedelsverket att omarbetning av SLS till föreskrifter är det mest lämpliga alternativet.

3. De som berörs av regleringen

De som berörs av regleringen är de vårdgivare som i sin verksamhet som avseende dialysbehandling bedriver on-linetillverkning av substitutionsvätskor (hemofiltrationsvätskor).

¹ Se bilaga 1, Svensk läkemedelsstandard 2020.0 Tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom sjukvården, www.lakemedelsverket.se/globalassets/lanklistor/publikationer/svensk-lakemedelsstandard/tillverkning-och-hantering-av-hemodialysvatskor-och-hemofiltrationsvatskor-inom-sjukvarden.pdf

² Se t.ex. Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2016:26) om utgåva 10.0 av Europafarmakopén.

³ Se <https://lakemedelsverket.se/overgripande/Publikationer/Bocker-och-broschyror/Svensk-lakemedelsstandard-SLS/>

4. Bemyndiganden

Läkemedelsverket meddelar de föreslagna föreskrifterna med stöd av bemyndiganden i 9 kap. 2 §, 7 § 1 och 11 § läkemedelsförordningen (2015:458).

5. Kostnadmässiga och andra konsekvenser

De krav som föreslås i föreskrifterna överensstämmer till största delen med de krav som idag ställs i SLS. Vissa skillnader, som framgår nedan, finns emellertid i de föreslagna föreskrifterna i förhållande till SLS.

Läkemedelstillverkning

Det finns olika typer av dialysbehandlingar. I SLS regleras idag tillverkning och hantering av såväl hemodialysvätskor som hemofiltrationsvätskor. I SLS regleras alltså idag även hemodialys. De föreslagna föreskrifterna rör dock endast on-linetillverkning och hantering av hemofiltrationsvätskor (substitutionsvätskor). I och med att det endast är vid behandling med hemofiltration och hemodiafiltration som substitutionsvätska tillförs patientens blod och påverkar blodsammansättningen på så vis som avses i 1 § 4 LVFS 2011:15, är det endast sådana vätskor som Läkemedelsverket har bemyndigande att föreskriva kring.

Då Läkemedelsverkets bemyndiganden i läkemedelsförordningen (2015:458) omfattar läkemedel och varor eller varugrupper som i fråga om egenskaper eller användning står läkemedel nära, har Läkemedelsverket endast möjlighet att meddela föreskrifter avseende on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor (substitutionsvätskor) och inte avseende hemodialysvätskor. Anledningen är att hemodialys och hemodialysvätskor inte påverkar sammansättningen av blodet på det sätt som avses i 1 § 4 LVFS 2011:15. Hemodialys och användning av hemodialysvätskor vid behandling av patienter utgör vård som Inspektionen för vård och omsorg som bedriver tillsyn över enligt regelverket för vård.

I SLS nämns idag även till viss del åtgärder som kan ses som del av behandling av patienter och vård i samband med dialysbehandlingar. I och med att Läkemedelsverket inte har bemyndigande att utfärda föreskrifter om vård och behandling, har de delarna från SLS inte tagits med i de nu föreslagna föreskrifterna. Det handlar t.ex. om provtagning av patienter vid klinisk misstanke om bakteriemi eller endotoxemi som är relaterad till dialysbehandlingen.

Definitioner

I de föreslagna föreskrifterna har det införts definitioner som inte finns med i SLS. Tilläggen görs för att förtydliga vad som avses i föreskrifterna, men innebär inget nytt i sak. I de nya föreskrifterna används begreppet substitutionsvätskor istället för hemofiltrationsvätskor, men det innebär ingen ändring i sak. Det införs därför en definition av begreppet substitutionsvätskor. Vidare har en del begrepp som definieras i SLS formulerats om i föreskrifterna. Ändringarna av lydelsen av definitionerna innebär ingen ändring i sak, utan har gjorts för att förtydliga vad som avses.

Ansökan och anmälningar av väsentliga förändringar

I dagens SLS finns inga anvisningar om ansökan om tillstånd för att få bedriva on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor (substitutionsvätskor). Men det finns ett ansökningsformulär på Läkemedelsverkets hemsida. Läkemedelslagen och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:7) om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel tillämpas idag vid ansökan om tillstånd att få bedriva on-linetillverkning av hemofiltrationsvätskor (substitutionsvätskor). För att göra det tydligt vad som gäller för just ansökan om tillstånd att bedriva on-linetillverkning av substitutionsvätskor, föreslås nu bestämmelser som reglerar bl.a. vilka uppgifter som ska anges i ansökan.

Det föreslås även en bestämmelse om att väsentliga ändringar ska anmälas till Läkemedelsverket. Syftet med bestämmelsen om anmälan av väsentliga ändringar är att Läkemedelsverket i god tid ska få kännedom om förändringar i verksamheten som kan påverka tillståndet för att kunna ta ställning till om en planerad förändring är godtagbar eller inte. Även idag framgår det av SLS att väsentliga förändringar ska anmälas till Läkemedelsverket. I de föreslagna föreskrifterna anges att sådana väsentliga förändringar ska anmälas till Läkemedelsverket senast två månader innan förändringen sker eller om förändringen inte kan förutses ska anmälan göras så snart det kan ske. Detta är en skillnad mot det krav som idag finns i SLS där det inte anges någon tid som ändringsansökan senast ska skickas in. Läkemedelsverket bedömer inte att det innebär några större konsekvenser för tillståndshavarna annat än att de eventuellt kan behöva ändra sina interna rutiner.

Krav på sakkunnig

Idag tillämpas krav på sakkunnig person som finns i 7 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:7) om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel. I de nu föreslagna föreskrifterna justeras kraven avseende utbildning och yrkeserfarenhet för sakkunnig person för on-linetillverkning av substitutionsvätskor. De krav som föreslås har anpassats till den typ av verksamhet som on-linetillverkning av substitutionsvätskor innefattar.

Utbildningskrav

Vad gäller de föreslagna kraven på utbildning föreslås inte veterinärmedicin vara ett godkänt vetenskapsområde. Föreskrifterna tillämpas nämligen inte på veterinärmedicinsk verksamhet.

Även krav på vilka teoretiska ämnen som ska ingå i utbildningen föreslås anpassas till de behov som finns inom dialysverksamhet. Följande utbildningskrav som finns med i LVFS 2004:7 föreslås inte finnas med i de nu föreslagna föreskrifterna:

- läkemedelskemi och/eller läkemedelsanalys,
- fysikalisk kemi och/eller tillämpad fysik.

Att kraven på kunskaper i läkemedelskemi och/eller läkemedelsanalys inte föreslås som krav för sakkunnig person för verksamhet som omfattar on-linetillverkning av substitutionsvätskor, beror på att inga farmaceutiskt aktiva ingredienser ingår i substitutionsvätska. De analyser som behöver utföras av den färdigberedda substitutionsvätskan är kontroll av jonhalter och mikrobiologisk belastning. För detta krävs inte kunskaper i läkemedelskemi och/eller läkemedelsanalys.

Det föreslås inte heller krav på kunskaper i fysikalisk kemi och/eller tillämpad fysik för sakkunnig person enligt dessa föreskrifter. Läkemedelsverket gör bedömningen att detta inte är relevant vid on-linetillverkning av substitutionsvätska i och med att sådan tillverkning varken innebär formulering eller syntes vid framställning av vätskan.

I förhållande till kraven i 7 § LVFS 2004:7 föreslås ett tillägg i de nya föreskrifterna rörande utbildningskrav i fysiologi. Fysiologi ger förståelse för kroppens funktioner vilket är relevant för att förstå substitutionsvätskans påverkan i kroppen. Läkemedelsverket bedömer att de föreslagna teoretiska utbildningskraven för denna begränsade verksamhet är mer relevanta då tillverkningen i huvudsak består av blandning av vatten för tillredning och CE-märkt dialyskoncentrat som förbrukas i samband med dialysbehandling.

Läkemedelsverket föreslår att det ska ställas krav på att utbildningen ska omfatta minst tre års heltidsstudier och innefatta de teoretiska kraven. Läkemedelsverket bedömer att tre års

heltidsstudier på universitet eller högskola inom något av vetenskapsområdena farmaci, medicin, kemi, teknologi eller naturvetenskap. De studierna ska inkludera minst fem veckors heltidsstudier vardera av följande ämnen:

- allmän och/eller oorganisk kemi,
- organisk kemi,
- biokemi,
- analytisk kemi,
- fysiologi,
- mikrobiologi,
- farmakologi, och
- galenisk farmaci.

Läkemedelsverket gör bedömningen att dessa utbildningskrav ger förutsättningar för att erhålla kunskaper som krävs för en sakkunnig person inom denna begränsade verksamhet.

Krav på yrkeserfarenhet

Krav på yrkeserfarenheten i LVFS 2004:7 är två års yrkeserfarenhet. I de nu föreslagna föreskrifterna föreslås ett krav på ett års yrkeserfarenhet av dialysverksamhet och att erfarenheten ska inhämtas från den del av verksamheten som omfattar tillverkning och arbete med kvalitetssäkring. Som blivande sakkunnig person inom en dialysverksamhet skulle personen under ett år kunna utbildas inom sakkunnigs ansvarsområde, t.ex. genom deltagande i egeninspektioner, deltagande vid kvalitetsmöten, tekniska utbildningar, utbildning i god tillverkningsledning, provtagnings- och kontrollprogram samt framtagande av instruktioner. Utbildningen kan ske genom att personen deltar eller går parallellt för att inhämta den kunskap som krävs.

Nyckelpersoner

I dagens SLS finns det krav på att det ska finnas en kvalitetsansvarig person för vissa uppgifter. Kvalitetsansvarig kan, men behöver inte vara, samma person som sakkunnig person. I praktiken är ofta kvalitetsansvarig och sakkunnig samma person. I och med att det vid läkemedelstillverkning krävs sakkunnig person och detta kan vara samma person som kvalitetsansvarig, bedömer Läkemedelsverket att det är mest ändamålsenligt att inte ställa krav på att det utifrån perspektivet för on-linetillverkning av substitutionsvätskor ska finnas en kvalitetsansvarig.

I 3 kap. 9 § i de föreslagna föreskrifterna framgår det dock att såväl nyckelpersoner som andra personer med särskilda uppdrag eller arbetsuppgifter ska ges sådana befogenheter att de kan fullgöra sina åtaganden på ett korrekt sätt. Sakkunnig person kan alltså delegera vissa arbetsuppgifter till andra personer även om sakkunnig person fortfarande har ansvaret. En sådan person kan ha en roll som idag benämns kvalitetsansvarig i SLS även om rollen kvalitetsansvarig inte finns uttryckligen i de nu föreslagna föreskrifterna.

Arkiveringskrav

Av dagens SLS framgår att dokumentation av tillverkning och kontroll inklusive rådata samt utgångna instruktioner ska arkiveras i minst tre år.

I de nu föreslagna föreskrifterna har Läkemedelsverket preciserat och tydliggjort vilken dokumentation som ska bevaras. Tillstånd för on-linetillverkning av substitutionsvätskor gäller i fem år. Under den tiden ett tillstånd är giltigt inspekteras verksamheten av Läkemedelsverket. I de nu föreslagna föreskrifterna föreslås att valideringsdokumentation och redovisande dokumentation avseende utrustning för tillverkning av substitutionsvätska ska bevaras under utrustningens livslängd och i ytterligare fem år. För övrig dokumentation

föreslås att den ska bevaras i fem år. Utökningen till fem år istället för tre år görs för att få en korrelation mellan giltigheten av tillståndet och bevarandetiden i och med att ett syfte med arkiveringen är att dokumentationen ska hållas tillgänglig för tillsyn.

Provtagningsfrekvens under validering

Läkemedelsverket har i samband med arbetet med föreskrifterna gjort en översyn av de krav på provtagningsfrekvenser vid validering som ställs i SLS. I den översynen har verket gjort bedömningen att beslut om provtagningsfrekvenser för vissa prover ska vara baserade på en riskanalys. Nedan framgår de frekvenser som föreslås i föreskrifterna och som skiljer sig åt från kraven i dagens SLS.

Ingångsvatten

Enligt SLS ska provtagning av ingångsvatten vid validering utföras avseende mikrobiell och kemisk kontroll, men det framgår inte med vilket intervall. I de nu aktuella föreskrifterna föreslår Läkemedelsverket att sådan provtagning ska göras minst två separata gånger under valideringen. Tiden mellan provtagningarna föreslås baseras på en riskanalys och finnas beskrivet i valideringsplanen. Ändringen i förhållande till SLS görs för att det ska bli tydligt vilka krav som ställs.

Vatten för tillredning

Av SLS framgår att mikrobiell kontroll samt kontroll av endotoxiner av vatten för tillredning ska göras efter avhärdning, efter kolfilter, efter partikelfilter (förbehandlingssteg) och efter omvänd osmos samt vid tappställen. Läkemedelsverket bedömer att mikrobiell kontroll samt kontroll av endotoxiner som utförs efter att samtliga reningssteg i förbehandlingen är genomförda, efter omvänd osmos samt vid samtliga tappställen, ger tillräcklig kunskap för att kunna bedöma systemets prestanda. De föreslagna föreskrifterna ställer därför endast dessa krav. Läkemedelsverket föreslår att sådan provtagning ska göras minst två separata gånger. Tiden mellan provtagningarna föreslås baseras på en riskanalys och vara dokumenterad och godkänd i valideringsplanen. Läkemedelsverkets bedömning är att provtagning vid alla provtagningsställen som finns angivet i SLS inte anses vara nödvändiga. Denna bedömning görs mot bakgrund av att det är först efter att samtliga reningssteg i förbehandlingen är utförda som det går att bedöma den slutliga kvaliteten på vattnet som förs in i sista reningssteget med omvänd osmos. Under förbehandlingen kontrolleras klorhalt efter kolfilter, hårdhet efter avhärdningsfiltret och partikelfiltren hanteras och byts enligt tillverkarens anvisningar.

Av SLS framgår att kemisk kontroll ska utföras men frekvensen finns inte angiven. I de nu aktuella föreskrifterna föreslår Läkemedelsverket att sådan provtagning ska göras minst två separata gånger under valideringen. Prover ska tas vid tappställe efter omvänd osmos och på returslingans sista tappställe. Läkemedelsverket bedömer att denna provtagning ger information om kvaliteten på vattnet som går ut i distributionsslingan och om det har påverkats under distributionstiden. Tiden mellan provtagningarna föreslås baseras på en riskanalys och vara dokumenterad och godkänd i valideringsplanen. Ändringen i förhållande till SLS görs för att det ska bli tydligt vilka krav som ställs. Av SLS framgår att restmängder av kemiska desinfektionsmedel i vatten för tillredning ska analyseras efter desinfektion. I de föreslagna föreskrifterna förtydligas att detta gäller vid användning av kemisk desinfektion samt att om metoden för kontroll av restmängder kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen. Förslaget på krav att metoden ska utvärderas under valideringen är nytt och föreslås mot bakgrund av att metoden ska vara godkänd och kunna användas vid behov i samband med driftande av utrustningen.

Vad gäller konduktivitet framgår det av SLS att den ska avläsas dagligen. Läkemedelsverket föreslår att det ska finnas beskrivet i valideringsplanen under hur lång tidsperiod daglig avläsning ska ske, och att denna tidsperiod ska vara baserad på en av verksamheten utförd riskanalys. Ändringen i förhållande till SLS görs för att det ska bli tydligt vilka krav som ställs.

Substitutionsvätska

För mikrobiell kontroll, kontroll av endotoxiner och kemisk kontroll anges det i SLS endast att sådana kontroller ska utföras. För mikrobiell kontroll har det angetts att det ska utföras en gång per vecka. Läkemedelsverket föreslår att mikrobiell kontroll, kontroll av endotoxiner och kemisk kontroll under valideringen ska göras minst två separata gånger under valideringen. Prov ska tas ur alla dialysmaskiner. Tiden mellan provtagningarna föreslås baseras på en riskanalys och vara dokumenterad och godkänd i valideringsplanen.

Vad gäller konduktivitet i substitutionsvätska vid validering föreslås i föreskrifterna att konduktiviteten ska avläsas på dialysmaskinen vid varje användningstillfälle. Tidsperioden för hur länge avläsningen ska göras under valideringen föreslås baseras på en riskanalys och vara dokumenterad och godkänd i valideringsplanen. I SLS har det inte framgått att konduktiviteten ska avläsas vid validering. Ändringen i förhållande till SLS görs för att det ska bli tydligt vilka krav som ställs.

Provtagningsfrekvens under rutindrift

Läkemedelsverket har gjort en översyn av den provtagningsfrekvens vid rutindrift som anges i SLS. Nedan framgår de frekvenser som föreslås i föreskrifterna och som skiljer sig åt från kraven i dagens SLS.

Vatten för tillredning

Avseende vatten för tillredning föreslås att provtagning vid rutindrift för kemisk kontroll ska ske minst två gånger per år. Detta är en minskning i förhållande till det krav på provtagning sex gånger per år som idag ställs i SLS. Läkemedelsverket bedömer att frekvensen kan ändras i och med att eventuella förändringar i konduktiviteten i vatten för tillredning upptäcks vid tillverkningen eftersom vattenreningsanläggningen har konduktivetsmätning on-line med larm och avstängningsfunktioner vid höjd konduktivitet. Manuella dagliga kontroller av konduktiviteten utförs och dokumenteras också.

Vad gäller kontroll av endotoxiner föreslås att provtagning ska ske en gång i månaden och att man ska rotera provtagningsställen samt inkludera minst 30 % av antalet tappställen vid varje provtagning. Idag ställer SLS krav på sådan provtagning två gånger per år (se tabell 1). Av punkt 9.3.7 i SLS framgår emellertid att provtagning för kontroll av endotoxin och resultatbedömning ska ske i samma utsträckning och på samma sätt som för mikrobiologisk kontroll. I och med att mikrobiologisk kontroll av vatten för tillredning vid rutindrift ska göras en gång per månad föreslås detsamma gälla för kontroll av endotoxiner.

Vad gäller provtagning för kemisk kontroll föreslår Läkemedelsverket i de nu aktuella föreskrifterna att provtagning ska ske vid sista tappstället. I SLS anges att den kemiska kontrollen ska göras efter omvänd osmos alternativt vid tappställen. Ändringen föreslås för att vattnet för tillredning, när det kommer till det sista tappstället, har passerat hela systemet. Det bedöms därför mer ändamålsenligt att utföra provtagningen vid sista möjliga provtagningspunkt.

I tabell för provtagningsfrekvens vid rutindrift i de föreslagna föreskrifterna bilaga 1 anges det att vid mätning av restmängder och konduktivitet av vatten för tillredning får provtagning inte glesas ut.

Substitutionsvätska

I SLS anges att provtagning av kemisk kontroll vad gäller sammansättning av substitutionsvätska ska göras en gång per månad. I de nu föreslagna föreskrifterna anges att om det finns flera dialysmaskiner ska provtagning roteras så att maskiner provas jämnt spritt över året. Vid varje provtagning ska minst 30 % av dialysmaskinerna inkluderas. Detta är en ändring jämfört med kravet i SLS. Läkemedelsverket bedömer att i och med att provtagningen syftar till att upptäcka eventuella avvikelser i substitutionsvätskans jonhalt så är de nu föreslagna kraven tillräckliga. Bedömningen görs mot bakgrund av att ändringar i jonhalten även upptäckts genom mätning av konduktiviteten av substitutionsvätskan, vilken mäts vid varje användningstillfälle.

I tabell för provtagningsfrekvens vid rutindrift i de föreslagna föreskrifterna i bilaga 1 anges det att för mätning av restmängder och konduktivitet av substitutionsvätska får provtagning inte glesas ut.

Kravspecifikationer

Utifrån de kravspecifikationer som idag ställs i SLS gör Läkemedelsverket bedömningen att vissa justeringar ska göras.

Ingångsvatten

I SLS fanns inga krav i tabellen med kravspecifikationer rörande ingångsvatten, utan krav på ingångsvatten fanns endast med i punkt 7.3.1. Läkemedelsverket föreslår ur tydlighetsaspekt att krav på ingångsvatten även bör framgå i kravspecifikationen i bilaga 2 till föreskrifterna.

Vatten för tillredning

Vad gäller vatten för tillredning har det i de föreslagna föreskrifterna tydliggjorts vilken monografi som vattnet ska analyseras enligt och uppfylla kraven i jämfört med hur det formulerades i SLS.

I SLS ställs det krav på tillåtna halter av mögel- och jästsvampar i vatten för tillredning. I den tillämpliga monografin i Europafarmakopén för vatten för tillredning framgår att halter av mögel- och jästsvampar är inkluderat i den totala tillåtna halten av viabla mikroorganismer. Mot bakgrund av det anser Läkemedelsverket att det inte bör ställas ett separat krav för mögel- och jästsvampar. Det nya kravet är i linje med de krav som ställs för andra farmaceutiska vattenkvaliteter.

I tabell 2 Kravspecifikationer i SLS anges att analysen permanganatförbrukning som ska göras vid kontroll av kemisk kvalitet kan ersättas av analysen oxiderbara substanser. I den monografi som vattnet för tillredning ska analyseras enligt ska analysen oxiderbara substanser utföras. Analysen permanganatförbrukning ska inte utföras enligt monografin. Mot bakgrund av det ställs krav på analysen oxiderbara substanser i de föreslagna föreskrifterna.

Övriga ändringar

Förutom de ändringar som nämnts ovan har språkliga justeringar och förtydliganden i förhållande till kraven i dagens SLS gjorts i de nu föreslagna föreskrifterna. Det kan t.ex. handla om förtydliganden avseende vilka system som avses i en bestämmelse eller vilken typ

av dokumentation som krävs. Dessa ändringar innebär ingen ändring i sak mot de krav som ställs idag. Dock kan vissa krav ha skrivits ut mer detaljerat och/eller tydligt.

6. Överensstämmelse med EU-lagstiftning

Läkemedelslagen ska enligt 1 § 4 LVFS 2011:15 tillämpas på färdigberedda dialysvätskor och andra beredningar eller ämnen som i samband med dialys eller annan extrakorporal behandling av människa för att påverka sammansättningen av blodet. Läkemedelslagen och tillämpningsområdet för lagen är till stora delar genomföranden av EU-rätt.⁴ Bestämmelserna i LVFS 2011:15 om på vilka varor läkemedelslagen ska tillämpas är dock nationella. Mot bakgrund av det bedömer Läkemedelsverket att de föreslagna föreskrifterna är förenliga med EU-lagstiftningen då de är icke-diskriminerande, proportionerliga och nödvändiga att genomföra för att säkerställa folkhälsan. Föreskrifterna föreslås för att säkerställa att de patienter som behandlas med dialysbehandling genom on-linetillverkning av dialysvätskor får tillgång till säkra och effektiva substitutionsvätskor. Förslaget kan mot bakgrund av det inte anses vara för långtgående och bedöms vara proportionerliga med hänsyn till de intressen som ska skyddas.

7. Tidpunkt för ikraftträdande och särskilda informationsinsatser

De nya bestämmelserna föreslås träda i kraft den 1 december 2020.

8. Effekter för företag

Läkemedelsverket bedömer inte att de föreslagna föreskrifterna och föreskriftsändringarna kommer att få några effekter av betydelse för företags arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor, utöver de som framgår av avsnitt 5 ovan.

9. Tidsåtgång och administrativa kostnader för företag

Läkemedelsverket gör bedömningen att de föreslagna föreskrifterna vad gäller de skillnader som införs i förhållande till vad som idag är reglerat i SLS, kan medföra följande kostnader och konsekvenser för de berörda parterna, dvs. tillståndshavarna.

Kostnader för uppdatering och implementering av styrande dokument och instruktioner

Det finns idag 70 dialysverksamheter som innehar tillstånd att bedriva on-linetillverkning av substitutionsvätskor. De skillnader som nu föreslås i förhållande till de krav som idag ställs i SLS bedöms inte i sig innebära ökande kostnader för tillståndshavarna. Däremot innebär de ändrade kraven att tillståndshavarna kan behöva ändra sina befintliga styrande dokument och instruktioner och sedan implementera dem i verksamheten. Läkemedelsverket uppskattar att tidsåtgången är ca fem arbetsdagar och att ändringarna typiskt sett kommer att göras av kvalitetsansvariga sjuksköterskor eller när det gäller tekniska delar, av medicintekniker. Läkemedelsverket har uppskattat den beräknade timlönen till 250 kronor. Det skulle innebära en kostnad om upp till 10 000 kronor. Till detta belopp kommer kostnader för sociala avgifter.

Berörd personal vid de verksamheter som bedriver on-linetillverkning av substitutionsvätska, behöver inläsningstid för att ta del av instruktionerna och den person som är ansvarig för implementeringen av nya instruktioner behöver tid för att följa upp att personalen har tagit del av tillämpliga instruktioner. Beroende på hur tillståndshavarnas personalgrupper är

⁴ Läkemedelslagen genomför bl.a. Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel samt Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.

sammansatta avseende antal anställda, yrkeskategorier och roller/funktioner, kan kostnaden för detta variera.

Kostnader för utökade krav för bevarande av dokumentation

I föreskrifterna föreslås att tillståndshavarna ska bevara dokumentation i fem år. Läkemedelsverkets bedömning är att merparten av den här lagringen idag sker elektroniskt. Ändringen innebär alltså ett ökat behov av digitalt lagringsutrymme. Läkemedelsverket bedömer att detta kan komma att innebära kostnadsökningar för tillståndshavarna men myndigheten kan inte uppskatta denna kostnad. Beroende på val av lösning och anlitad leverantör kan dessa kostnader variera.

Minskade kostnader

I föreskrifterna föreslås minskade krav avseende provtagningsfrekvens både vid validering och vid rutindrift. Läkemedelsverket bedömer att de minskade kraven innebär minskade kostnader på grund av minskat antal provtagningar och färre analyser av prover. Beroende på val av lösning för provtagning och analys av prover, kan de sparade kostnaderna variera.

10. Andra kostnader och förändringar för företag

De föreslagna föreskrifterna bör inte leda till andra kostnader än de som angetts ovan. Läkemedelsverket bedömer att företagen inte behöver vidta några ytterligare förändringar av verksamheten än de som redogjorts för ovan.

11. Konkurrensförhållanden för företag

Företags konkurrensförhållanden påverkas inte av de föreslagna föreskrifterna i och med att samma krav kommer att gälla för samtliga aktörer. Eftersom det rör sig om ett rent nationellt område påverkas inte heller de svenska aktörernas konkurrenskraft på den inre marknaden eller i övrigt internationellt.

12. Om särskild hänsyn behöver tas till små företag

Läkemedelsverket bedömer att det inte är möjligt att ta särskild hänsyn till små företag eftersom kraven införs för att säkerställa tillgång till säkra och effektiva läkemedel för patienter. I övrigt bedömer Läkemedelsverket att de föreslagna bestämmelserna inte kommer att ha sådan påverkan på företagsverksamhet att särskild hänsyn behöver tas till små företag.

13. Effekter för kommuner, landsting eller regioner eller förändringar av kommunala befogenheter och skyldigheter

Förslagen till föreskrifter och föreskriftsändringar bedöms inte medföra sådana effekter och förändringar som anges i 8 § förordningen (2007:1244) om konsekvensutredning vid regelgivning.

14. Kontaktpersoner

Nedanstående kontaktpersoner kan nås på telefonnumret 018-17 46 00 och på e-postadressen registrator@lakemedelsverket.se

Rättsenheten
Inspektion av industri och sjukvård

15. Bilagor

1. Förslag till föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter)
2. Förslag till vägledning till föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor
3. Förslag till föreskrifter om ändring av Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:7) om tillstånd för tillverkning och import av läkemedel