



Helse- og omsorgsdepartementet

Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

DAGSPOST

Unntatt offentlighet offl. § 5 annet ledd bokstav a

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Arkivkode	Seksjon/Saksbehandler
200607486/-BJS	19-12-2008	08/17264-1	611.0	Seksjon for inspeksjon/ Hilde Ringstad

APOTEK OG HELSETJENESTEN - VURDERING AV BEHOV FOR ENDRINGER I TILVIRKNINGSKRAV

Vi viser til tildelingsbrevene 2007 og 2008, der Legemiddelverket får i oppdrag å vurdere behovet for endringer i tilvirkningskravene for apotek og sykehus i samarbeid med de regionale helseforetakene og berørte etater. Som bakgrunn for oppdraget anføres at det foreligger store ulikheter i tilvirkningskrav for samme produkt når det tilvirkes i henholdsvis apotek, sykehus eller i andre helseinstitusjoner. Legemiddelverket bes om, i samarbeid med Helsedirektoratet og Helsetilsynet, å avklare hva som regnes som tilvirkning, og hvilke endringer i krav til tilvirkning som eventuelt bør stilles.

1 Innledning

St.meld. nr 18 (2004-2005) ” Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk ” (legemiddelmeldingen) omtaler (side 81) behovet for å se tilvirkning i apotek og i helsetjenesten i sammenheng.

Det refereres også til brev fra departementet 23/5-05 vedr. regelverk for tilvirkning av legemidler i helsetjenesten: ”I forbindelse med denne gjennomgangen av tilvirkningsreglene i helsetjenesten, vil departementet også be om at det foretas en grundig vurdering av ansvarsfordeling samt tilvirkningens forhold til resten av legemiddelhåndteringen.”

Det er Legemiddelverkets oppfatning at ovennevnte problemstilling ikke utelukkende omfatter begrepet tilvirkning slik dette er definert i henholdsvis forskrift om tilvirkning og import av legemidler samt i forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek. Vi vil derfor i det følgende også diskutere regulering av tilberedning jf. forskrift om legemiddelhåndtering i virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp, og enkel istandgjøring jf. forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse



2 Arbeidsprosess

Det ble ved oppstart av arbeidet avholdt møte med Helsetilsynet og Helsedirektoratet (4. desember 2006). Møtet konkluderte med at det er behov for å kartlegge omfang og tilvirkningspraksis i helsetjenesten samt innhente informasjon om hvordan denne formen for tilvirkning er regulert i andre land som det er naturlig å sammenligne seg med. Det er også gjennomført møte med sentrale aktører i bransjen (9. mai 2007); de regionale helseforetakene, sykehusapotekene inklusive resp. helseforetak (HF) samt Apotekforeningen. Helsetilsynet og Helsedirektoratet deltok også ved møtet.

Det er foretatt flere befaringer på sykehusavdelinger for å innhente informasjon om hvilke tilberedninger som skjer ute på de enkelte avdelinger

3 Beskrivelse av problemstillingen (dagens situasjon)

Sykehusapotekene tilvirker legemidler som ikke finnes på markedet, herunder legemidler spesielt tilpasset enkelte pasientgrupper. I sykehusapotek skjer en omfattende produksjon både av sterile og ikke-sterile legemidler. Sykehusapotekene er også involvert i framstilling og tilberedning av legemidler på vegne av sykehusene, f. eks cytostatikakurer, smertekassetter, infusjonsløsninger til total parenteral ernæring (TPN). Vi ser i flere sykehus at det etableres samarbeid med sykehusapoteket når det gjelder tilberedning av cytostatikakurer, ved at sykehuset stiller til disposisjon egne lokaler og sykehusapoteket står ansvarlig for daglig drift.

I sykehusene, på den enkelte post eller avdeling, skjer en stor grad av tilberedning av legemidler. Det kan være opptrekk i sprøyter, oppløsning av injeksjons- eller infusjonskonsentrater, fortynning av injeksjonsløsninger tilpasset den enkelte pasient, tilsetninger til infusjonsløsninger, tillaging av/tilsetninger til TPN, istandgjøring til smertepumper m.v.

Mye av legemiddelhåndteringen på sykehus, inklusive tilberedning, skjer på egne medisinerom. Disse har ofte, av hensyn til de ansattes arbeidsmiljø, installert arbeidsbenk/avsugsbenk for tilberedning av antibiotika. På enkelte medisinerom er det dessuten installert LAF-benk (Laminar Air Flow) eller sikkerhetsbenk for å ha større kontroll med eventuell kontaminasjonsrisiko ved legemiddeltilberedningen. Slike arbeidsbenker har henholdsvis horisontal eller vertikal luftstrøm, og benyttes når man ved hjelp av aseptisk arbeidsteknikk skal beskytte legemidlene mot mikrobiell kontaminasjon (LAF-benk) samt i de tilfeller hvor det også er viktig å beskytte de ansatte mot helseskadelige stoffer (sikkerhetsbenk). Tilberedning/i standgjøring av antibiotika, cytostatika, TPN og andre legemidler kan skje i samme lokale. Det er normalt liten eller ingen kontroll med luftkvaliteten, og ofte ingen begrensning i hvor mange som kan være tilstede under tilberedning av legemidler og hvorvidt det kan pågå parallelle arbeidsoperasjoner. Når ulike arbeidsoperasjoner ikke i tilstrekkelig grad er adskilt, kan det foreligge øket risiko for



sammenblanding og krysskontaminasjon av legemidlene. Dokumentasjon av tilberedningen, inklusive kontrollaktiviteter, er ofte begrenset til det som føres inn på pasientkurven.

Flere av de tilberedningsaktiviteter som utføres i sykehus, blir også rutinemessig utført i sykehusapotek. Dette gjelder bl.a. tilberedning av cytostatikakurer, smerteblandinger og TPN. Disse aktivitetene i apotek blir da underlagt streng regulering og kontroll. Denne forskjellen i regulering oppleves uforståelig sett fra sykehusapotekenes side.

4 Gjeldende regulering av tilvirkning, tilberedning og i standgjøring

4-1 Tilvirkning – generelt

Lov om legemidler definerer hva som skal regnes som legemiddel (§2), stiller krav til at legemidler skal oppfylle bestemte kvalitetskrav (§4) og at tilvirkning av legemidler kun må skje med særskilt godkjenning fra departementet (§12). Myndighet til å gi tillatelse til tilvirkning er delegert til Statens legemiddelverk. Det framgår videre av § 12, 4. ledd, at godkjenning etter 2. ledd, d.v.s. tilvirkertillatelse, ikke kreves for sykehus og andre helseinstitusjoner når det gjelder preparater som må tilberedes umiddelbart før bruk.

Tilsvarende unntak fra krav om tilvirkertillatelse framgår av forskrift om tilvirkning og import av legemidler (§ 2-2).

Tilvirkning i apotek er regulert i apotekloven kap. 7, i forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek § 12-5 samt i forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek.

4-2 Produksjonshygiene

Retningslinjer om produksjonshygiene ved legemiddeltilvirkning (FOR 1971-03-31 nr 02) spesifiserer grunnkrav til lokaler og utstyr som benyttes ved tilvirkning av legemidler, samt andre hygienekrav i forhold til renhold, personale, arbeidstøy med mer. Forskriften er gitt med hjemmel i legemiddelloven § 5: *Kongen kan i forskrift fastsette standarder for legemidlers kvalitet, framstilling, håndtering og oppbevaring m.v.* I ettertid er tilsvarende og mer detaljerte krav enn hva som framgår av nevnte forskrift, tatt inn i henholdsvis forskrift for tilvirkning av legemidler i apotek samt i retningslinjer for god tilvirkningspraksis innen EU (GMP). Sistnevnte retningslinjer gjelder for tilvirkning som skjer i henhold til forskrift for tilvirkning og import av legemidler. Etter at apotek og legemiddelindustri dermed har fått egne detaljerte regelverk for tilvirkning, er i praksis helsetjenesten eneste gjenværende virkeområde for denne forskriften. Det er uklart om "Retningslinjer om produksjonshygiene ved legemiddeltilvirkning" gjelder utover tilvirkning som krever tilvirkertillatelse, men de prinsipielle krav om produksjonshygiene bør kunne være appliserbare også for tilberedningsaktiviteter.



4-3 Kvalitetsstandarder

Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder m.v. (kvalitetsforskriften) omfatter legemidler til både mennesker og dyr, samt råvarer som benyttes ved legemiddeltilvirkning. Forskriften stiller krav om at kvaliteten av legemidler, herunder også råvarer, skal fastlegges i overensstemmelse med standarder og regler som er bekjentgjort i Norske legemiddelstandarder (NLS). Det er ikke uten videre klart om forskriften, og dermed også NLS, regulerer annet enn tilvirkning som krever tilvirkertillatelse. Hensynet til pasientsikkerhet tilsier at det ikke burde være noen forskjell. NLS spesifiserer for øvrig i eget kapittel generelle bestemmelser vedr. oppbevarings- og brukstider, samt krav til temperaturforhold ved lagring av legemidler. Disse bestemmelsene er relevante, og anses i dag som god praksis også i sykehus og helsetjenesten for øvrig.

4-4 Arbeidsmiljø

Forskrift om systematisk helse-, miljø- og sikkerhetsarbeid i virksomheter (internkontrollforskriften) stiller i § 4 krav om at det innføres og utøves internkontroll i virksomheten. Det framgår av § 5 at internkontrollen skal tilpasses virksomhetens art, aktiviteter, risikoforhold mv. Av § 5, pkt 6 framgår at virksomheten skal *"kartlegge farer og problemer og på denne bakgrunn vurdere risiko, samt utarbeide tilhørende planer og tiltak for å redusere risikoforholdene"*.

For legemidler som faller inn under begrepet *farlige kjemikalier* gjelder forskrift om vern mot eksponering for kjemikalier på arbeidsplassen (kjemikalieforskriften). Forskriften stiller i § 24 særskilte krav når det gjelder arbeid med cytostatika, bl.a. at håndtering av cytostatika skal foregå i eget rom innredet med avtrekkskap og med ventilasjon atskilt fra øvrig ventilasjon.

Helsetilsynet har utarbeidet retningslinjer for håndtering av cytostatika utenfor sykehus (IK-2520/1995). Disse inneholder anbefalinger vedr. lokaler og utstyr, herunder verneutstyr, samt veiledning vedr. tilberedning av cytostatika. Det framgår av retningslinjene at dersom det er praktisk mulig, bør cytostatikakurer tilberedes i apotek.

Tilsvarende er det utarbeidet retningslinjer for håndtering av antimikrobielle midler i helsevesenet (IK-2568/1997) med målsetting å sikre at yrkesmessig eksponering av antimikrobielle midler for den enkelte arbeidstaker holdes på minimalt nivå, samt i størst mulig grad unngå forurensning av miljøet. Disse retningslinjene stiller bl.a. krav til teknisk utstyr (avtrekk/sikkerhetsbenk) og til at det for slikt utstyr er etablert tilfredsstillende vedlikeholds- og kontrollrutiner.



4-5 Faglig forsvarlighet

I henhold til lov om helsepersonell, § 4, skal helsepersonell *"utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet og omsorgsfull hjelp som kan forventes ut fra helsepersonellens kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig. Helsepersonell skal innrette seg etter sine faglige kvalifikasjoner, og skal innhente bistand eller henvise pasienter videre der dette er nødvendig og mulig. Dersom pasientens behov tilsier det, skal yrkesutøvelsen skje ved samarbeid og samhandling med annet kvalifisert personell."*

Det framgår videre av § 6, samme lov: *"Helsepersonell skal sørge for at helsehjelpen ikke påfører pasienter, helseinstitusjon, trygden eller andre unødvendig tidstap eller utgift."*

Legemiddelverket har følgende forståelse av helsepersonelloven: Enhver som tilbereder legemidler i helsetjenesten er omfattet av helsepersonelloven i det vi anser slik tilberedning for å falle inn under begrepet helsehjelp. Forsvarlighetskravet innebærer bl.a. at den som yter helsehjelp skal ha en oppfatning av om helsehjelpen er forsvarlig for eksempel ved å sette seg inn i aktuelle krav som er stilt av myndighetene og arbeidsgiver. I den grad regelverket og helseinstitusjonens rutiner eller instruksjoner er mangelfulle, og helsehjelpen innebærer en viss risiko for pasientskade, må helsepersonell om nødvendig oppsøke alternative kilder til hva som anse for god praksis.

4-6 Apotek

Apotekloven § 7-1 slår fast at: *"Departementet kan gi tilvirkertillatelse til apotekkonsesjonær og apoteker som fyller vilkårene for slik tillatelse"*. Det framgår videre av samme lov § 7-2: *Tilvirkning av legemidler i apotek skal være forsvarlig og i samsvar med god tilvirkningspraksis.*

I henhold til forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek § 4 gjelder følgende: *Et apotek kan bare tilvirke legemidler dersom det har tilvirkertillatelse for gjeldende apotek. Tilvirkertillatelse kreves ikke for enkel istandgjøring av legemidler som på grunn av begrenset holdbarhet må tilberedes rett før utlevering. Det samme gjelder for anbrudd og annen enkel istandgjøring av farmasøytiske spesialpreparater. Slike enkle istandgjøringer betraktes som en del av ekspedisjonsarbeidet og skal dokumenteres.*

Det er Legemiddelverkets vurdering at anbrudd og enkel istandgjøring, i tillegg til å følge alminnelige krav til ekspedisjon etter resept, også skal omfatte kontroll ved farmasøyt av anbrudd eller istandgjort legemiddel før utlevering. Slik kontroll skal dokumenteres. Når det gjelder krav til lokaler og utstyr for enkel istandgjøring, stiller forskrift om apotek § 24 krav til hygiene samt til avtrekksmuligheter når tilberedning av legemidler som kan medføre uheldig krysskontaminasjon eller arbeidsmiljøbelastning skjer utenfor godkjent produksjonslokale.



Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek stiller detaljerte krav til tilvirkning med henblikk på organisering, kvalitetssikring, dokumentasjon, utstyr, lokaler, produksjon, kvalitetskontroll og frigivelse. Apotekforskriften stiller i §§ 34-37 krav til internkontroll i apotek.

4-7 Sykehus og andre helseinstitusjoner

Legemiddelhåndtering i helsetjenesten er regulert i forskrift om legemiddelhåndtering i virksomheter som yter helsehjelp. Forskriften opererer med følgende to begreper: i standgjøring og tilberedning. Som istandgjøring menes tilberedning eller annen klargjøring av legemiddel for utdeling til pasient. Dette omfatter i henhold til forskriftens merknader uttak av legemiddel fra lager eller medisinskap, legging/fylling av doseringseske, opptrekk av legemiddel i sprøyte. Det anbefales at det ved istandgjøring av injeksjons- og infusjonslegemidler gjøres dobbeltkontroll av legemiddel og utregning av dose. Det framgår videre (§ 3 f) at tilberedning skal forstås som: Klargjøring av legemiddel som på grunn av holdbarhetsforhold må gjøres bruksferdig umiddelbart eller kort tid før utdeling til pasient. Av merknader til forskriften framgår at slik tilberedning f.eks omfatter tilsetninger til infusjonsvæsker, oppløsning av tørrappull eller tilsetning av vann til antibiotikamikstur.

Det framgår videre av rundskriv 15-9/2008 (kap. 2), som inneholder veiledning til ovennevnte forskrift, at det følger av internkontrollkravet i forskrift av 20. desember 2002 om internkontroll i sosial- og helsetjenesten at virksomheten skal "utvikle, iverksette, kontrollere, evaluere og forbedre nødvendige prosedyrer, instruksjoner, rutiner eller andre tiltak for å avdekke, rette opp og forebygge overtredelse av sosial- og helselovgivningen." Det følger videre av rundskrivet at virksomhetens prosedyrer skal beskrive god og forsvarlig praksis, være dokumentert og gjort kjent, samt etterleves i virksomheten. Prosedyrene skal bl.a. omfatte rutiner for tilberedning og tilsetninger.

Det er Legemiddelverkets vurdering at tilvirkning av legemidler utover den håndtering og tilberedning som er beskrevet ovenfor, krever tilvirkertillatelse gitt med hjemmel i legemiddeloven (§12).

4-8 Lover og forskrifter

Nedenfor er listet de lover og forskrifter som er diskutert i det foregående, og som er relevante å ta med i en vurdering av hvilke tilvirkningskrav som gjelder/bør gjelde i apotek og i helsetjenesten:



Lov/forskrift	
LOV 1999-07-02 nr 64	Lov om helsepersonell (helsepersonelloven)
LOV 1992-12-04 nr 132	Lov om legemidler (legemiddeloven)
LOV 1999-07-02 nr 61	Lov om spesialisthelsetjenesten m.m.
LOV-1982-11-19-66	Lov om helsetjenesten i kommunene
FOR 2004-11-02-1441	Forskrift om tilvirkning og import av legemidler
FOR 2008-04-03-320	Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp (legemiddelhåndteringsforskriften)
FOR 2002-12-20 nr 1731	Forskrift om internkontroll i sosial- og helsetjenesten
LOV 2000-06-02 nr 39	Lov om apotek (apotekloven)
FOR 2001-02-26 nr 178	Forskrift om apotek
FOR 2001-06-26 nr 738	Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek
FOR 1998-04-27 nr 455	Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek
FOR 1996-07-20 nr 698	Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder mv
FOR 1971-03-31 nr 02	Retningslinjer om produksjonshygiene ved legemiddeltilvirkning
FOR 2001-04-30 nr 443	Forskrift om vern mot eksponering for kjemikalier på arbeidsplassen (kjemikalieforskriften)
FOR 1996-12-06 nr 1127	Forskrift om systematisk helse-, miljø- og sikkerhetsarbeid i virksomheter (Internkontrollforskriften).

5 Andre nasjonale regelverk for tilberedning/tilvirkning i helsetjenesten

Både tilvirkning i apotek og tilvirkning/tilberedning i sykehus og andre deler av helsetjenesten er regulert nasjonalt. Det refereres til Dir. 2001/83/EF ("legemiddeldirektivet") som primært omhandler legemidler som framstilles industrielt og krever særskilt markedsføringstillatelse. Direktivet omfatter ikke legemidler framstilt i apotek etter resept til den enkelte pasient eller framstilt i henhold til offisinnelle monografier for salg til apotekets egne kunder.

Nasjonale lovverk for tilvirkning i apotek har ulik regulering av tilvirkning ut over magistrell produksjon til egne kunder, d.v.s. adgang til å produsere for salg til andre apotek og for lager. Enkelte land, bl.a. Nederland, tillater ikke produksjon for videresalg til andre apotek.

Når det gjelder tilvirkning og tilberedning i sykehus og helseinstitusjoner er det også nasjonale ulikheter i hvilken grad dette er regulert. Det er i løpet av høsten 2008 gjennomført en kartlegging av regulering av tilvirkningsaktiviteter i apotek og i helsetjenesten for øvrig. Undersøkelsen er gjennomført i regi av EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) og omfatter ca 10 europeiske legemiddelmyndigheter. Av svarene til undersøkelsen framgår at det for de færreste av landene finnes særskilt regulering av de tilberednings- eller tilvirkningsaktiviteter som skjer i regi av sykehus/helsevesenet.



Den danske lægemiddelstyrelsen har utstedt *Bekendtgørelse om håndtering av lægemidler på sykehusafdelinger og andre behandlende institusjoner (BEK nr 122 af 07/12/2005)*. Det framgår av denne (§7) at det for den enkelte avdeling skal foreligge skriftlige instruksjoner av et slik omfang at rekvirering og håndtering av legemidler kan foregå forsvarlig og etter gjeldende regler. Det framgår videre at Lægemiddelstyrelsen kan stille særlige krav til innhold i de skriftlige instruksjoner hvor dette er nødvendig som følge av hva slags legemidler som håndteres. Det er også utstedt særskilte *bekendtgørelser* vedr. håndtering av humane celler og vev (984 af 02/08 2007) samt vedr. håndtering av radioaktive legemidler på sykehus (993 af 07/08 2007).

Svensk läkemedelsstandard (SLS) 2008.2 *Övriga bestämmelser för sterila läkemedel* stiller bl.a. krav til personale, lokaler, utstyr og arbeidsmetoder ved tilberedning av legemidler i sykehus m.v. Det refereres til *Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd: Läkemedelshandtering i hälso- och sjukvården*, og angis at lokaler og utstyr så langt som mulig skal oppfylle de krav som stilles til tilvirkning av sterile legemidler. For tilberedning av cytostatika refereres til "*GMP vid tillverkning av extemporeläkemedel och lagerberedningar*."

For Nederland er tilberedning av legemidler i sykehus regulert av den generelle helselovgivning. Denne forutsetter at det utarbeides faglige standarder eller retningslinjer der dette er relevant. Det er relativt nylig utarbeidet utkast til retningslinjer for oppløsning og tilberedning av legemidler i sykehus (*Richtlijn Voor Toediening Gereed Maken (VTGM) van parenteralia op verpleegafdeling in ziekenhuisen, 28. desember 2007*). Det foreligger dessuten retningslinjer som omhandler god tilvirkningspraksis i sykehusapotek (*GMP hospital pharmacy, 1998*). Disse skiller mellom tilvirkning og tilberedning, og stiller bl.a. krav til utforming av lokaler og utstyr. Dokumentet presiserer også viktigheten av kvalitetssikring og standardisering av tilberedningsaktivitetene, og at det bør tilstrebes at tilberedning av legemidler så vidt mulig skjer i sykehusapotek og ikke på den enkelte avdeling eller post.

6 Diskusjon av enkelte sentrale begreper

6-1 Tilvirkertillatelse

Tilvirkning omfatter framstilling, pakking, ompakking, etikettering, ometikettering og frigivelse av legemidler, samt de nødvendige kontroller i forbindelse med disse aktiviteter. Tilvirkning krever tilvirkertillatelse fra Statens legemiddelverk. Denne kan gis med hjemmel i legemiddeloven (§ 12) eller apotekloven (§ 7-1). Sistnevnte gir rett til å tilvirke legemidler i eller på vegne av apotek, og kan dermed også gis til virksomheter som produserer på oppdrag fra, og for levering til apotek. Tilvirkning i eller på vegne av apotek skal skje i henhold til forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek. Denne stiller generelle krav til god tilvirkningspraksis i apotek samt spesielle krav til ulike former for tilvirkning, herunder reseptur-, resepturleie- og lagerproduksjon. I henhold til forskriftens § 6 kan Statens legemiddelverk sette spesielle vilkår for innvilgelse av



tilvirkertillatelse dersom særlige grunner eller hensynet til tilvirkningens art og omfang tilsier det. Slike vilkår kan f.eks være at apotek som har omfattende aseptisk tilvirkning, skal følge krav til god tilvirkningspraksis (Good Manufacturing Practice) i henhold til EU-regelverk.

Tilvirkning som ikke skjer i eller på vegne av apotek skal foregå i henhold til forskrift om tilvirkning og import av legemidler og i samsvar med retningslinjer for god tilvirkningspraksis for legemidler i henhold til EU-regelverk. I tillegg til egnede lokaler og produksjonsutstyr stilles det krav til kompetanse og godkjenning av de(n) person(er) som skal frigi legemidlene for salg (kvalifisert person - QP). Legemiddelverket kan for øvrig gi retningslinjer som angir mer detaljert kravene til god tilvirkningspraksis for bestemte legemidler og legemiddelformer, herunder virkestoffer, jf. tilvirkningsforskriften § 2-8.

Tilvirkere skal regelmessig underkastes tilsyn fra Statens legemiddelverk, og plikter å melde eller søke om eventuelle endringer som er av betydning for tilvirkertillatelsen. Ved brudd på krav eller forutsetninger som ligger til grunn for tilvirkertillatelsen, kan denne trekkes tilbake.

6-2 *Umiddelbart før bruk*

Når det i henhold til legemiddelloven § 12 åpnes for at sykehus og andre helseinstitusjoner skal kunne utføre tilberedning av legemidler uten krav om tilvirkertillatelse, gjelder dette fordi det av praktiske og beredskapsmessige årsaker ikke er mulig å gjøre tilberedningen i apotek eller hos andre virksomheter med tilvirkertillatelse. Dette kan skyldes at legemidlene har så kort holdbarhet etter tilberedning, f.eks oppløsning av tørrstoff, at de må administreres innen kort tid. Det må forutsettes at når sykehus eller andre helseinstitusjoner foretar tilberedning av legemidler er dette fordi legemidlet må benyttes umiddelbart eller innen kort tid, og ikke skal oppbevares for senere bruk.

I henhold til prinsipper om forsvarlighet i helsevesenet, er det vår oppfatning at det generelt bør legges til grunn en vurdering av om helsevesenet selv er best egnet til å utføre den aktuelle tilberedningen, eller om den for eksempel er best ivaretatt av sykehusapoteket.

6-3 *Enkel istandgjøring i apotek*

Apotek har leveringsplikt for de legemidler som etterspørres. Når legemidler p.g.a. begrenset holdbarhet må istandgjøres i apotek før utlevering, f. eks ved tilsetning av vann til tørrstoff, skal dette kunne gjøres av alle apotek, uavhengig av om apoteket har tilvirkertillatelse eller ikke. Slik enkel istandgjøring skal skje kort tid før utlevering til pasient, slik at legemidlets gjenværende brukstid ikke forkortes unødige.

Enkel istandgjøring betraktes som en del av ekspedisjonsarbeidet i apotek.



6-4 Tilberedning vs tilvirkning

Som det framgår av legemiddeloven § 12, 4. ledd, kreves ikke tilvirkertillatelse for sykehus og andre helseinstitusjoner når det gjelder preparater som må tilberedes umiddelbart før bruk.

Det er imidlertid ikke entydig definert hvilke aktiviteter som i denne sammenheng faller inn under begrepet tilberedning og hva som skal defineres som tilvirkning og dermed krever tilvirkertillatelse.

Det er i det følgende skissert og diskutert noen eksempler på avgrensninger mellom det som må forutsette en tilvirkertillatelse og det som kan håndteres uten særskilt godkjenning fra Legemiddelverket.

Radiofarmaka tilberedes vanligvis ved egne avdelinger i sykehus, som har nødvendige tillatelser fra Statens strålevern. Slik tilberedning må på grunn av legemidlets stabilitet utføres like før bruk. Vår vurdering er at når slik tilberedning skjer med utgangspunkt i generator og tørrstoff som begge har markedsføringstillatelse, alternativt godkjenningsfritak, faller dette inn under unntaksbestemmelsen i legemiddeloven § 12, jf tilvirkningsforskriften § 2-2, og krever ikke tilvirkertillatelse.

Når det derimot gjelder annen tilvirkning av radiofarmaka til den enkelte pasient, f.eks syntese og radioaktiv merking av egenframstilt substans, er det vår vurdering at slik produksjon på grunn av sin kompleksitet faller utenfor unntaksbestemmelsen i legemiddeloven § 12, 4 ledd, og dermed krever tilvirkertillatelse. Tilsvarende fortolkning finner vi i den danske "Bekendtgørelse om håndtering m.v. af radioaktive lægemidler på sygehuse".

Legemiddelverket er kjent med at det på enkelte sentre for utdeling av metadon i helsetjenesten skjer en dispensering over i dagsdoser for 1-2 uker pr. pasient fra større flasker med apotekframstilt metadonmikstur. Vår oppfatning er at dette er tilvirkning. Dette fordi de produserer enheter som ikke er originalpakning og følgelig må merkes om, vurderes ny holdbarhet osv. Apoteket har generell adgang til å foreta enkel istandgjøring, uavhengig av om legemidlet skal benyttes umiddelbart. Helsetjenestens adgang til istandgjøring er avgrenset det som må tilberedes umiddelbart før bruk. Tillaging av slike metadondoser i helsetjenesten er etter legemiddelverkets vurdering ikke omfattet av unntaksregelen i legemiddeloven § 12 og skal dermed kun gjøres av virksomheter med tilvirkertillatelse.

Ved tilvirkning i apotek, skilles det mellom "enkel istandgjøring", og tilvirkning som krever tillatelse til resepturproduksjon, alt. resepturleie- eller lagerproduksjon. For apotek som foretar aseptisk tilberedning av cytostatika og TPN etter rekvisisjon fra sykehusavdeling, kreves tillatelse til resepturproduksjon, da slik tilberedning ut fra en risikovurdering etter Legemiddelverkets betraktning faller utenfor definisjonen "enkel istandgjøring".



Konsekvensen er at for ethvert sykehusapotek som foretar ovennevnte tilberedninger, kreves en tilvirkertillatelse.

Tilsvarende tilberedning kan imidlertid for sykehus og andre helseinstitusjoner anses å falle innenfor unntaksbestemmelsen i legemiddeloven § 12, og dermed omfatte den tilberedning som sykehuset kan foreta uten tilvirkertillatelse.

Til dette skal bemerkes at Norske legemiddelstandarder (NLS) angir at tilsetning til infusjonsvæsker som gir gode vekstbetingelser for mikroorganismer, som for eksempel væsker til total parenteral ernæring, bør foregå på steder spesielt innrettet for slik virksomhet, f.eks sykehusapotek.

Norske legemiddelstandarder (NLS) gir videre anbefaling om veiledende brukstider etter anbrudd. For injeksjons-/infusjonsløsninger uten konserveringsmiddel settes som veiledende brukstid høyst 12 timer i romtemperatur, og inntil 24 timer ved kald lagring. Veiledende brukstid i henhold til NLS omfatter også den tiden det tar å administrere legemidlet til pasienten. Det angis at de veiledende brukstider som oppgis i NLS for sterile legemidler, forutsetter aseptisk arbeidsteknikk, og at brukstid p.g.a. kontaminasjonsrisiko bør settes kortere dersom tilberedning foregår under betingelser som ikke er optimale.

Det er Legemiddelverkets oppfatning at holdbarhetstider utover de som er anbefalt i NLS 2008 kun bør aksepteres når tilberedning skjer i virksomheter med tilvirkertillatelse, f.eks i apotek, og hvor det er dokumentert at virksomheten har en tilfredsstillende kvalitetssikring av sine aseptiske arbeidsprosesser. Tilsvarende innskjerping er bl.a. gjort av australske legemiddelmyndigheter ved implementering av retningslinjer for holdbarhetstid av sterile legemidler etter anbrudd (CPMP/QWP/159/96 corr., 23. februar 2001).

For enkelte pasientgrupper er det nødvendig å foreta fortynninger for å sikre optimal administrasjon. På samme måte kan det av ulike årsaker være nødvendig at legemidler tilsettes infusjonsløsninger. Slike fortynninger og tilsetninger foretas bl.a. på sykehusavdelinger. Fortynning og tilsetning av ferdigformulerte injeksjonsløsninger forutsetter at det tas hensyn til formuleringens farmasøytiske egenskaper, isotoni og virkestoffets oppløselighet og stabilitet. Det er Legemiddelverkets oppfatning at når legemidler må fortynnes for å administreres, krever dette farmasøytisk vurdering og kompetanse. De veiledende brukstider for sterile legemidler etter anbrudd som framgår av NLS, kan ikke uten videre gjøres gjeldende for tilberedning som innebærer blanding eller fortynning av legemidler. Det må i hvert enkelt tilfelle tas hensyn til informasjon om det enkelte legemiddels stabilitet og forlidelighet.

En analog problemstilling med henblikk på grenseoppgang mellom tilvirkning og tilberedning eksisterer i krav til framstilling og tilberedning av legemiddel til bruk ved kliniske studier som spesifisert i Art. 13(1) Directive 2001/20/EC og Art. 9(1) Directive 2005/28/EC, samt i The Rules governing medicinal products in the European union, Vol. 4, Annex 13: Investigational Medicinal Products. Sistnevnte dokument er for tiden på høring etter bl.a. å ha inkludert en klargjøring av begrepet "reconstitution". Det framgår her at tilvirkning av legemiddel til



klinisk utprøving krever tilvirkertillatelse i henhold til legemiddeldirektivet (Art. 40 Dir. 2001/83/EC). Slik tillatelse kreves imidlertid ikke for oppløsning/tilberedning ("reconstitution") som må skje umiddelbart før bruk. Med "reconstitution" forstås: Oppløsning, dispergering, fortynning eller blanding med et hjelpestoff i henhold til en spesifisert beskrivelse. Denne beskrivelsen skal være spesifisert i dokumentasjonen for den kliniske studien (clinical trial application / IMP Dossier) samt i protokoll eller annen dokumentasjon som finnes på tilberedningsstedet.

7 Oppsummering og vurdering

Etter Legemiddelverkets vurdering faller den tilberedning/tilvirkning som skjer i sykehus/helsetjenesten innenfor en av følgende tre kategorier:

- I Enkle tilberedninger som må tillates utført i sykehus mv. Dette er tilberedninger som på grunn av legemidlets holdbarhet må utføres like før bruk. Slik tilberedning kan være opptrekk fra ampulle/hetteglass til injeksjonssprøyte, tilberedning av antibiotikamikstur samt oppløsning eller utblanding av tørrstoff til injeksjons- eller infusjonsløsninger samt enkle tilsetninger til infusjonsløsninger.
Angivelse av oppløsningsmiddel ved utblanding av tørrstoff vil normalt være beskrevet i produktspesifikke pakningsvedlegg eller SPC (Summary of product characteristics), og det anses derfor å være liten risiko for feilhåndtering. Det vurderes at denne formen for tilberedning faller innunder unntaksbestemmelsen i legemiddelloven § 12, og dermed ikke krever tilvirkertillatelse.
- II Mer kompliserte tilberedninger som innebærer fortynning og/eller blanding av legemidler, f.eks tilberedning av cytostatikakurer, blanding eller fortynning av legemidler i henhold til interne prosedyrer m.v. Slike tilberedninger utføres ofte på sykehusapotek, men kan av beredningsgrunner også måtte utføres i sykehus/helsetjenesten. Dette er tilberedningsaktiviteter som krever farmasøytisk kompetanse, både med henblikk på vurderinger av legemidlenes farmasøytiske egenskaper, herunder løselighet, kompatibilitet med mer, samt i den praktiske tilberedningsaktiviteten. Dette er tilberedning som må utføres like før bruk, delvis av hensyn til legemidlenes holdbarhet, men også som følge av at forholdene ved tilberedning i sykehus ikke er ekvivalente med de forhold som kreves av en godkjent tilvirker, noe som medfører at holdbarheten av legemidlet blir kort. Legemiddelverket finner at ovennevnte former for tilberedning kan anses å falle inn under unntaksbestemmelsen i legemiddelloven § 12, og som sådan ikke krever tilvirkertillatelse. Vi vil allikevel mene at slik virksomhet av hensyn til pasientens sikkerhet må underkastes strengere faglige krav og krav til internkontroll enn hva som i dag framgår av legemiddelhåndteringsforskriften. Om mulig bør slik virksomhet utføres i sykehusapotek med dekkende tilvirkertillatelse.
- III Aktiviteter som på grunn av sin kompleksitet, eller av andre årsaker faller utenfor



unntaksbestemmelsen i legemiddeloven § 12, og som sådan krever tilvirkertillatelse.

Eksempler på slike aktiviteter er:

- Tilvirkning av radiofarmaka, utover enkel oppløsning ved bruk av tørrstoffkit og generator med markedsføringstillatelse. Slik tilvirkning omfatter f.eks. tilvirkning av radiofarmaka i PET-sentre på sykehus.
[Oppløsning av tørrstoff ved bruk av generator, der både tørrstoff og generator har markedsføringstillatelse, anses som tilberedning og krever dermed ikke tilvirkertillatelse.]
- Fortynning og blanding av legemidler og fastsettelse av holdbarhetstid utover anbefalte brukstider i NLS, overføring til ny emballasje (dispensering).
- Framstilling av annen blodkomponent enn hva som i blodforskriften § 1-4 er definert som terapeutisk bestanddel fra blod.
- Nyere, avanserte terapier (f.eks. stamceller) i den grad de faller inn under legemiddellovgivningen.

8 Behov for endringer

8-1 Regelverk

Legemiddelverkets vurdering er at selv om det ikke stilles krav om tilvirkertillatelse for den tilberedning av legemidler som må skje umiddelbart før bruk, må det likevel finnes regelverk som sikrer at relevante kvalitetskrav og pasientenes sikkerhet blir ivaretatt.

Legemiddelhåndteringsforskriften stiller i § 4 krav til at legemiddelhåndtering skal utføres forsvarlig og i henhold til gjeldende lover og forskrifter. Forskriftens veileder (rundskriv) spesifiserer at aseptisk arbeidsteknikk ved tilsetninger er kompetanse som forventes av autorisert helsepersonell som har legemiddelhåndtering som sin oppgave. Forskriften stiller imidlertid ingen funksjonskrav til utforming av lokaler til bruk ved tilberedning, til ventilasjon eller til hygieniske forhold for øvrig, noe som markerer en vesentlig forskjell mellom de krav som stilles til tilberedning i helsetjenesten og de krav som stilles til tilvirkning og i standgjøring i apotek.

Legemiddelverket er av den oppfatning at det må stilles funksjonskrav til lokaler og utstyr, samt krav til hygiene ved all tilberedning av legemidler, d.v.s. samtlige aktiviteter beskrevet i foregående kapittel, pkt. I-III.

For tilvirkning som faller inn under pkt III vil krav til lokaler, hygiene, personale mv følge av forskrift om tilvirkning av legemidler, og det vil stilles krav til tilvirkertillatelse.

For tilberedning som faller inn under pkt I eller II, gjelder legemiddelhåndteringsforskriften. Det foreslås det at det i denne forskrift tas inn funksjonskrav vedr. lokaler eller områder som benyttes til tilberedningsaktiviteter, samt til hygiene, arbeidsmetodikk og dokumentasjon.



Som konkretisering av ovennevnte, foreslås følgende utkast til formulering av funksjonskravet:

Tilberedning av legemidler skal skje på dedikerte områder, om nødvendig i egne lokaler, som er utformet og dimensjonert slik at risikoen for sammenblanding av produkter, for krysskontaminasjon og annen forurensning av produktene er tilstrekkelig lav i forhold til den aktuelle tilberedning. Hygieneinstrukser, arbeidsmetodikk og dokumentasjon skal være tilpasset art og omfang av tilberedning.

Kravene til I og II bør differensieres, bl.a. med henblikk på krav til utforming, drift og kontroll av lokaler og utstyr, arbeidsmetodikk, kompetanse og dokumentasjon. Slik spesifisering kan utformes i retningslinjer eller veiledning til legemiddelhåndteringsforskriften.

For tilberedning som faller inn under pkt II (ikke enkel tilberedning) ovenfor, må det tilstrebes at denne formen for tilberedning standardiseres og kvalitetssikres. Det foreslås videre at denne virksomheten må underkastes ekstern kvalitetskontroll, jf legemiddelforskriften § 4, og at overordnet faglig ansvar for tilberedningen tildeles bestemt person. Detaljerte retningslinjer, som beskriver god praksis for tilberedning bør utarbeides. Disse bør inneholde krav til kompetanse og organisering av virksomheten, lokaler og utstyr, hygiene, kvalitetssikring og internkontroll.

Legemiddelverket foreslår at retningslinjer/veiledning bør ta utgangspunkt i tilvirkningsforskriften, relevante deler av god tilvirkningspraksis innen EU (GMP) samt dokumentet PE 010-3: "PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments". Sistnevnte retningslinjer er utarbeidet av en arbeidsgruppe under PIC/S (pharmaceutical inspection convention, samt pharmaceutical inspection co-operation scheme), og utkom ved årsskiftet 2007/2008. Retningslinjene er ment å gjelde for tilvirkning og tilberedning i apotek og i helsevesenet, med unntak av enkle tilberedninger som f.eks oppløsning av legemiddel i henhold til medfølgende pakningsvedlegg.

Det foreslås at forskrift om legemidlers kvalitet, standarder m.m. (1995-07-20) gjøres gjeldende så langt den passer også for tilberedning som skjer i sykehus eller i helsetjenesten forøvrig. Dette innebærer bl.a. en forutsetning om at tilberedningsaktivitetene er underlagt en kvalitetssikring som sikrer at et legemiddel har den nødvendige kvalitet for den bruk som er tiltenkt, samt at Norske legemiddelstandarder (NLS) gjøres gjeldende også for sykehus og helseinstitusjoner. Dette er bl.a. av betydning når det gjelder forståelse og kriterier for fastsettelse av brukstid av tilberedt legemiddel.

Alternativt kan det i veiledning til legemiddelhåndteringsforskriften refereres til NLS som faglig veileder når det gjelder god praksis for oppbevaring av legemidler samt fastsettelse av maksimale brukstider etter anbrudd.

*8-2 Tilsynsmyndighet*


Legemiddelverket anser at for tilberedning som spesifisert under pkt. I og II, vil myndighetstilsyn falle innunder Helsetilsynets ansvar, jf. lov om statlig tilsyn med helsetjenesten § 1.

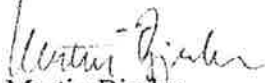
For tilvirkning som krever tilvirkertillatelse i henhold til tilvirkningsforskriften § 2-2, gis tillatelse av Statens legemiddelverk, som også fører tilsyn med krav som følger av tillatelsen overholdes.

Ovennevnte forslag og vurderinger er forelagt og diskutert med Helsedirektoratet og Helsetilsynet. Helsetilsynet ser at det kan være behov for et noe mer utdypende og konkret regelverk. Helsedirektoratet uttaler at det må vurderes om de endringer som foreslås ligger innenfor det planlagte arbeid med gjennomgang av legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vil for øvrig stille seg positiv til å bidra ved eventuell oppfølging av oppdraget, f. eks ved deltagelse ved utarbeidelse av retningslinjer/veiledning som nevnt ovenfor.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK


Gro Ramsten Wesenberg
direktør


Martin Bjerke
fung. avdelingsdirektør

