

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2003/94/EF

af 8. oktober 2003

om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽¹⁾, ændret ved Kommissionens direktiv 2003/63/EF ⁽²⁾, særlig artikel 47, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Alle humanmedicinske lægemidler, der fremstilles i eller importeres til Fællesskabet, herunder lægemidler til eksport, skal være fremstillet i overensstemmelse med principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis.
- (2) Disse principper og retningslinjer er fastsat i Kommissionens direktiv 91/356/EØF af 13. juni 1991 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler ⁽³⁾.
- (3) I henhold til artikel 13, stk. 3, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ⁽⁴⁾ skal de detaljerede retningslinjer vedrørende de elementer, som skal tages i betragtning ved vurderingen af, om partier af testpræparater til human brug kan frigives i Fællesskabet, udarbejdes efter retningslinjerne for god fremstillingspraksis.
- (4) Det er derfor nødvendigt at udvide og tilpasse bestemmelserne i direktiv 91/356/EØF, således at de også omfatter god fremstillingspraksis for testpræparater.
- (5) Da det er nødvendigt at tilpasse de fleste af artiklerne i direktiv 91/356/EØF, bør direktivet af klarhedshensyn erstattes af et nyt direktiv.
- (6) For at sikre overensstemmelse med principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis er det nødvendigt at fastlægge detaljerede bestemmelser om de kompetente myndigheders inspektion og om visse af fremstillerens forpligtelser.

- (7) Alle fremstillere bør etablere et effektivt kvalitetsstyrings-system for deres fremstilling, hvilket indebærer, at der etableres et farmaceutisk kvalitetssikringssystem.
- (8) Principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis bør vedrøre kvalitetsstyring, personale, lokaler og udstyr, dokumentation, produktion, kvalitetskontrol, lønarbejdskontrakter, reklamationer og tilbagekaldelser samt selvinspektion.
- (9) For at beskytte de mennesker, der deltager i kliniske forsøg, og for at sikre, at testpræparater kan spores, er det nødvendigt med særlige bestemmelser om mærkning af disse produkter.
- (10) De i dette direktiv fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er nedsat i henhold til artikel 121 i direktiv 2001/83/EF —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Anvendelsesområde

I dette direktiv fastlægges principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler, som det kun er tilladt at fremstille med den i artikel 40 i direktiv 2001/83/EF omhandlede tilladelse, og for testpræparater til human brug, som det kun er tilladt at fremstille med den i artikel 13 i direktiv 2001/20/EF omhandlede tilladelse.

Artikel 2

Definitioner

I dette direktiv forstås ved:

- 1) »lægemiddel«: ethvert produkt som defineret i artikel 1, nr. 2), i direktiv 2001/83/EF
- 2) »testpræparat«: ethvert produkt som defineret i artikel 2, litra d), i direktiv 2001/20/EF
- 3) »fremstiller«: enhver person, der udøver aktiviteter, som kræver den i artikel 40, stk. 1 og 3, i direktiv 2001/83/EF omhandlede tilladelse, eller den i artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF omhandlede tilladelse

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 159 af 27.6.2003, s. 46.

⁽³⁾ EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.

⁽⁴⁾ EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

- 4) »sagkyndig person«: den i artikel 48 i direktiv 2001/83/EF eller den i artikel 13, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF omhandlede person
- 5) »farmaceutisk kvalitetssikring«: samtlige de foranstaltninger, der iværksættes for at sikre, at et lægemiddel eller et testpræparat har en kvalitet, der svarer til den tilsigtede anvendelse
- 6) »god fremstillingspraksis«: den del af kvalitetssikringen, der sikrer, at produkterne til stadighed produceres og kontrolleres i overensstemmelse med de kvalitetsstandarder, der er gældende for den tilsigtede anvendelse
- 7) »blinding«: bevidst hemmeligholdelse af et testpræparats identitet i overensstemmelse med sponsors anvisninger
- 8) »afblinding«: afsløring af blindede produkters identitet.

Artikel 3

Inspektioner

1. Medlemsstaterne sikrer ved hjælp af de gentagne inspektionsbesøg, der er omhandlet i artikel 111, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, og de inspektioner, der er omhandlet i artikel 15, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF, at fremstillere overholder de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er fastlagt i nærværende direktiv. Medlemsstaterne tager også hensyn til samlingen af fællesskabsprocedurer for inspektionsbesøg og informationsudveksling, som Kommissionen har offentliggjort.

2. Ved fortolkning af principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis tager fremstillere og de kompetente myndigheder hensyn til de udførlige retningslinjer, der er omhandlet i artikel 47, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, og som Kommissionen har offentliggjort i »Vejledning i god fremstillingspraksis for lægemidler og testpræparater«.

Artikel 4

Overensstemmelse med god fremstillingspraksis

1. Fremstilleren sikrer, at alle fremstillingsprocesser gennemføres i overensstemmelse med god fremstillingspraksis og med fremstillingstilladelsen. Denne bestemmelse finder også anvendelse på lægemidler, der alene er bestemt til eksport.

2. Ved import af lægemidler og testpræparater fra tredjelande sikrer importøren, at produkterne er fremstillet i overensstemmelse med standarder, som mindst svarer til Fællesskabets standarder for god fremstillingspraksis.

Endvidere sikrer importører af lægemidler, at de pågældende produkter er fremstillet af behørigt godkendte fremstillere. Importører af testpræparater sikrer, at de pågældende produkter er fremstillet af en fremstillere, der er anmeldt til og godkendt til formålet af de kompetente myndigheder.

Artikel 5

Overensstemmelse med markedsføringstilladelse

1. Fremstilleren sikrer, at alle fremstillingsprocesser vedrørende lægemidler, som er omfattet af en markedsføringstilladelse, gennemføres i overensstemmelse med oplysningerne i den ansøgning om markedsføringstilladelse, som de kompetente myndigheder har godkendt.

Hvis det drejer sig om testpræparater, sikrer fremstilleren, at alle fremstillingsprocesser gennemføres i overensstemmelse med de oplysninger, som sponsor har givet i henhold til artikel 9, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF, og som de kompetente myndigheder har godkendt.

2. Fremstilleren foretager med jævne mellemrum en gennemgang af sine fremstillingsmetoder i lyset af den videnskabelige og tekniske udvikling og udviklingen af testpræparater.

Når det er nødvendigt at foretage en ændring i oplysningerne i markedsføringstilladelsen eller en ændring i den ansøgning, som er omhandlet i artikel 9, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF, indgives anmodningen om ændringen til de kompetente myndigheder.

Artikel 6

Kvalitetssikringssystem

Fremstilleren etablerer og gennemfører et effektivt farmaceutisk kvalitetssikringssystem, der aktivt involverer de forskellige afdelingers ledelse og ansatte.

Artikel 7

Personale

1. På ethvert fremstillingssted skal fremstilleren råde over et tilstrækkeligt stort, kompetent og tilstrækkeligt kvalificeret personale til, at målsætningerne for den farmaceutiske kvalitetssikring kan opfyldes.

2. Ansvarsområdet for ledelsen og det ledende personale, herunder den/de sagkyndige person(er), der står for gennemførelsen og udførelsen af god fremstillingspraksis, fastlægges i jobbeskrivelser. De hierarkiske forhold fastlægges i en organisationsplan. Organisationsplanen og jobbeskrivelserne godkendes i overensstemmelse med fremstillerens interne procedurer.

3. Det i stk. 2 omhandlede personale tillægges tilstrækkelige beføjelser til, at det kan varetage sit ansvarsområde korrekt.

4. De ansatte gennemgår en grundlæggende og fortsat uddannelse, hvis effektivitet kontrolleres, og som bl.a. omfatter teori og praktisk anvendelse af begrebet kvalitetssikring og god fremstillingspraksis og i givet fald de særlige krav til fremstilling af testpræparater.

5. Hygiejneforskrifter tilpasset de aktiviteter, der skal gennemføres, etableres og overholdes. Forskrifterne omfatter bl.a. procedurer for personalets sundhed, hygiejnepraksis og påklædning.

Artikel 8

Lokaler og udstyr

1. Lokaler og fremstillingsudstyr placeres, udformes, indrettes, tilpasses og vedligeholdes således, at de er velegnede til deres formål.

2. Lokaler og udstyr dimensioneres, udformes og anvendes på en sådan måde, at risikoen for fejl er minimal, og at det er muligt at foretage effektiv rengøring og vedligeholdelse for at undgå kontaminering, krydskontaminering og generelt enhver uheldig indvirkning på produktets kvalitet.

3. Lokaler og udstyr, som skal anvendes til fremstillingsprocesser, som har afgørende indflydelse på produkternes kvalitet, underkastes passende kvalificering og validering.

Artikel 9

Dokumentation

1. Fremstilleren etablerer og opretholder et dokumentations-system baseret på specifikationer, fremstillingsformler, forarbejdnings- og pakkeforskrifter, procedurer og registreringer, som omfatter de forskellige fremstillingsprocesser i virksomheden. Dokumenterne skal være klare, fejlfrie og ajourførte. De generelle fremstillingsprocesser og -betingelser samt dokumentationsmateriale for fremstillingen af det enkelte parti holdes tilgængelige. Disse dokumenter skal gøre det muligt at følge fremstillingsforløbet for hvert enkelt parti og de ændringer, der er foretaget i forbindelse med udviklingen af et testpræparat.

Alt dokumentationsmateriale vedrørende et parti lægemidler opbevares i mindst et år efter den fastsatte udløbsdato for partierne eller mindst fem år efter den i artikel 51, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF omhandlede attestering, afhængig af hvilken periode der er den længste.

Alt dokumentationsmateriale vedrørende et parti testpræparater opbevares i mindst fem år efter gennemførelse eller den formelle afbrydelse af det seneste kliniske forsøg, hvori partiet blev anvendt. Sponsor eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis denne er forskellig fra sponsor, er ansvarlig for at sikre, at der føres fortegnelser som krævet i forbindelse med

markedsføringstilladelse i henhold til bilag I til direktiv 2001/83/EF, hvis dette kræves i forbindelse med en efterfølgende markedsføringstilladelse.

2. Når der i stedet for skriftligt materiale anvendes elektroniske, fotografiske eller andre databehandlingssystemer, validerer fremstilleren systemerne ved at godtgøre, at data vil blive lagret på passende vis i den forventede opbevaringsperiode. Data, der er lagret i disse systemer, skal hurtigt kunne stilles til rådighed i læselig form og skal forelægges de kompetente myndigheder på disses anmodning. De elektronisk lagrede data beskyttes mod tab eller skade, f.eks. ved mangfoldiggørelse eller sikkerhedskopiering og overførsel til et andet lagringssystem, og der opbevares revisionsspor.

Artikel 10

Produktion

1. Alle produktionsprocesser gennemføres i overensstemmelse med på forhånd fastlagte instruktioner og procedurer og i overensstemmelse med god fremstillingspraksis. Der skal stilles egnede og tilstrækkelige ressourcer til rådighed til proceskontrol. Alle procesafvigelser og produktmangler dokumenteres og undersøges indgående.

2. Der træffes passende tekniske og/eller organisatoriske foranstaltninger for at undgå krydskontaminering og sammenblanding. Hvis det drejer sig om testpræparater, udvises der særlig agtpågivenhed ved håndtering af produkter under og efter alle blindinger.

3. For så vidt angår lægemidler, valideres enhver ny fremstillingsproces eller væsentlig ændring af fremstillingsprocessen vedrørende lægemidler. Kritiske trin i fremstillingsprocessen valideres regelmæssigt på ny.

4. For så vidt angår testpræparater, valideres hele fremstillingsprocessen, for så vidt det er relevant, idet der tages hensyn til produktudviklingstrinnet. Mindst de kritiske processtrin (f.eks. sterilisation) valideres. Alle trin i udformningen og udviklingen af fremstillingsprocessen dokumenteres fuldt ud.

Artikel 11

Kvalitetskontrol

1. Fremstilleren etablerer og opretholder et kvalitetskontrolsystem, som ledes af en person, der har de fornødne kvalifikationer og er uafhængig af produktionen.

Denne person skal råde over eller have adgang til et eller flere kvalitetskontrollaboratorier med tilstrækkeligt personale og udstyr til at gennemføre den nødvendige undersøgelse og afprøvning af udgangsmaterialerne og emballagedelene og afprøvningen af mellemprodukter og færdigvarer.

2. For så vidt angår lægemidler, herunder lægemidler, der importeres fra tredjelande, kan kontraktlaboratorier benyttes, hvis der gives tilladelse hertil i overensstemmelse med dette direktivs artikel 12 og artikel 20, litra b), i direktiv 2001/83/EF.

For så vidt angår testpræparater, sikrer sponsor, at kontraktlaboratorierne efterkommer indholdet af den ansøgning, der er omhandlet i artikel 9, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF, og som den kompetente myndighed har godkendt. Når præparaterne importeres fra tredjelande, er det ikke obligatorisk at foretage en analytisk kontrol.

3. Ved den endelige kontrol af færdigvaren inden frigivelsen til salg, distribution eller anvendelse i kliniske forsøg tager kvalitetskontrollen ud over analyseresultaterne hensyn til væsentlige oplysninger såsom produktionsforløbet og resultaterne fra proceskontrollen, undersøgelsen af batchdokumentationen og produktets overensstemmelse med specifikationerne, herunder den færdige pakning.

4. Referenceprøver af hvert enkelt parti af færdigproduktet opbevares i mindst et år efter den fastsatte udløbsdato.

For så vidt angår testpræparater, opbevares tilstrækkelige prøver af hvert enkelt parti af det formulerede produkt i bulk og af centrale emballagedele, der anvendes til hvert enkelt parti af færdigproduktet, i mindst to år efter gennemførelsen eller den formelle afbrydelse af det seneste kliniske forsøg, hvori partiet blev anvendt, hvilken periode der end måtte være længst.

Medmindre der efter lovgivningen i den medlemsstat, hvor fremstillingen sker, kræves en længere periode, skal der opbevares prøver af udgangsmaterialer (bortset fra opløsningsmidler, gasser eller vand), der er anvendt i fremstillingsprocessen, i mindst to år efter produktets frigivelse. Denne periode kan afkortes, hvis materialets stabilitetsperiode, som nævnt i den relevante specifikation, er kortere. Alle disse prøver skal være tilgængelige for de kompetente myndigheder.

For udgangsmaterialer og visse produkter, som fremstilles enkeltvis eller i små mængder, eller når oplagringen heraf kan give anledning til særlige problemer, kan der efter aftale med de kompetente myndigheder fastsættes andre betingelser for prøveudtagning og opbevaring.

Artikel 12

Lønarbejdskontrakter

1. For hver fremstillingsproces eller proces i tilknytning hertil, som udføres i lønarbejde, skal der foreligge en skriftlig lønarbejdskontrakt.

2. Hver parts ansvarsområde skal klart fremgå af kontrakten, navnlig den gode fremstillingspraksis, som kontraktmodtageren skal overholde, og den måde, hvorpå den sagkyndige person, der har ansvaret for at attestere hvert enkelt parti, skal udføre sit hverv.

3. Kontraktmodtageren må ikke indgå en lønarbejdskontrakt med tredjemand om det arbejde, som han skal udføre i henhold til kontrakten, uden skriftlig tilladelse fra kontraktgiveren.

4. Kontraktmodtageren skal overholde principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis og underkaste sig den inspektion, som de kompetente myndigheder foretager i henhold til artikel 111 i direktiv 2001/83/EF og artikel 15 i direktiv 2001/20/EF.

Artikel 13

Reklamationer, tilbagekaldelse og afblinding i nødstilfælde

1. For så vidt angår lægemidler, indfører fremstilleren et system til registrering og undersøgelse af reklamationer samt et effektivt system, som gør det muligt omgående og på ethvert tidspunkt at tilbagekalde lægemidler i distributionsnettet. Fremstilleren registrerer og undersøger enhver reklamation vedrørende mangler. Fremstilleren underretter den kompetente myndighed om enhver mangel, som kan resultere i tilbagekaldelse eller ekstraordinære leveringsrestriktioner, og angiver så vidt muligt også bestemmelseslandene.

Enhver tilbagekaldelse sker i overensstemmelse med de i artikel 123 i direktiv 2001/83/EF omhandlede krav.

2. For så vidt angår testpræparater, indfører fremstilleren i samarbejde med sponsor et system til registrering og undersøgelse af reklamationer samt et effektivt system, som gør det muligt omgående og på ethvert tidspunkt at tilbagekalde testpræparater, som allerede befinder sig i distributionsnettet. Fremstilleren registrerer og undersøger enhver reklamation vedrørende mangler og underretter den kompetente myndighed om enhver mangel, som kan resultere i tilbagekaldelse eller ekstraordinære leveringsrestriktioner.

For så vidt angår testpræparater, identificeres alle forsøgssteder, og bestemmelseslandene angives så vidt muligt.

Fremstilleren af testpræparater, for hvilke der er udstedt en markedsføringstilladelse, underretter i samarbejde med sponsor indehaveren af markedsføringstilladelsen om enhver mangel, der kan henføres til det godkendte lægemiddel.

3. Sponsor indfører en procedure for hurtig afblinding af blandede produkter, hvis en hurtig tilbagekaldelse som omhandlet i stk. 2 kræver det. Sponsor påser, at proceduren sikrer, at de blandede produkters identitet kun afsløres, hvis det er nødvendigt.

Artikel 14

Selvinspektion

Fremstilleren foretager med jævne mellemrum selvinspektion som led i kvalitetssikringssystemet for at kontrollere gennemførelsen og overholdelsen af principperne for god fremstillingspraksis samt for at foreslå de korrigerende foranstaltninger, der måtte være nødvendige. Der føres journaler over de udførte selvinspektioner og de korrigerende foranstaltninger, der efterfølgende måtte blive truffet.

*Artikel 15***Mærkning**

Testpræparater mærkes på en sådan måde, at man beskytter forsøgspersonen og sikrer sporbarheden, muliggør identificering af produktet og forsøget og gør det lettere at anvende testpræparatet korrekt.

*Artikel 16***Ophævelse af direktiv 91/356/EØF**

Direktiv 91/356/EØF ophæves.

Henvisninger til det ophævede direktiv gælder som henvisninger til nærværende direktiv.

*Artikel 17***Gennemførelse**

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme nærværende direktiv senest den 30. april 2004. De meddeler straks Kommissionen teksten til disse bestemmelser og en sammenlignings-tabel, som viser sammenhængen mellem de pågældende bestemmelser og nærværende direktiv.

Når medlemsstaterne vedtager disse bestemmelser, skal de indeholde en henvisning til nærværende direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. Medlemsstaterne fastlægger reglerne for denne henvisning.

2. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de vigtigste nationale retsforskrifter, som de udsteder på det område, der er omfattet af nærværende direktiv.

*Artikel 18***Ikrafttræden**

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

*Artikel 19***Adressater**

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 8. oktober 2003.

På Kommissionens vegne

Erkki LIIKANEN

Medlem af Kommissionen