

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2003/94/EG

av den 8 oktober 2003

om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT
 DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽¹⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG ⁽²⁾, särskilt artikel 47 i detta, och

av följande skäl:

- (1) Samtliga humanläkemedel som tillverkas i eller importeras till gemenskapen, inklusive läkemedel som är avsedda för export, bör tillverkas enligt principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed.
- (2) Dessa principer och riktlinjer anges i kommissionens direktiv 91/356/EEG av den 13 juni 1991 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk ⁽³⁾.
- (3) I artikel 13.3 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ⁽⁴⁾ krävs att detaljerade uppgifter om de förhållanden som skall beaktas vid utvärderingen av produkterna inför frisläppandet av satserna inom gemenskapen utformas i överensstämmelse med riktlinjerna för god tillverkningssed.
- (4) Det är därför nödvändigt att utvidga och anpassa bestämmelserna i direktiv 91/356/EEG så att de omfattar god tillverkningssed för prövningsläkemedel.
- (5) Eftersom de flesta bestämmelserna i direktiv 91/356/EEG behöver anpassas, bör direktivet för tydlighetens skull ersättas.
- (6) För att se till att principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed följs, behövs det detaljerade bestämmelser för de behöriga myndigheternas inspektioner och för vissa av tillverkarens skyldigheter.

- (7) Samtliga tillverkare bör tillämpa en effektiv kvalitetsstyrning av sina tillverkningsprocesser vilket innebär att ett farmaceutiskt kvalitetssäkringssystem måste införas.
- (8) Principer och riktlinjer för god tillverkningssed bör fastställas för kvalitetsstyrning, personal, lokaler och utrustning, dokumentation, framställning, kvalitetskontroll, underleverantörer, reklamationer, återkallande av produkter och interninspektion.
- (9) För att skydda personer som deltar i kliniska prövningar och för att se till att prövningsläkemedel kan spåras krävs särskilda bestämmelser om märkningen av dessa läkemedel.
- (10) De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén för humanläkemedel, som inrättats genom artikel 121 i direktiv 2001/83/EG.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Tillämpningsområde

I detta direktiv fastställs principer och riktlinjer för god tillverkningssed för sådana humanläkemedel som endast får tillverkas med det tillstånd som avses i artikel 40 i direktiv 2001/83/EG, samt för sådana prövningsläkemedel för humant bruk som endast får tillverkas med det tillstånd som avses i artikel 13 i direktiv 2001/20/EG.

Artikel 2

Definitioner

I detta direktiv avses med

1. *läkemedel*: sådana produkter som avses i artikel 1.2 i direktiv 2001/83/EG,
2. *prövningsläkemedel*: sådana produkter som avses i artikel 2 d i direktiv 2001/20/EG,
3. *tillverkare*: varje person som utövar verksamhet för vilken det krävs ett sådant tillstånd som avses i artikel 40.1 och 40.3 i direktiv 2001/83/EG eller ett sådant tillstånd som avses i artikel 13.1 i direktiv 2001/20/EG,

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 159, 27.6.2003, s. 46.

⁽³⁾ EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

⁽⁴⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

4. *person med särskild kompetens*: en sådan person som avses i artikel 48 i direktiv 2001/83/EG och i artikel 13.2 i direktiv 2001/20/EG,
5. *farmaceutisk kvalitetssäkring*: summan av samtliga åtgärder som har organiserats och införts i syfte att se till att läkemedel och prövningsläkemedel är av den kvalitet som krävs för deras avsedda användning,
6. *god tillverkningssed*: den del av kvalitetssäkringen som är avsedd att se till att produkterna alltid framställs och kontrolleras på ett sådant sätt att de uppfyller de kvalitetskrav som är lämpliga för deras avsedda användning,
7. *maskering*: när ett prövningsläkemedels identitet medvetet döljs i enlighet med sponsorns instruktioner,
8. *brytning av koden*: när det maskerade läkemedlets identitet avslöjas.

Artikel 3

Inspektioner

1. Genom de upprepade inspektioner som avses i artikel 111.1 i direktiv 2001/83/EG och genom de inspektioner som avses i artikel 15.1 i direktiv 2001/20/EG skall medlemsstaterna se till att tillverkarna följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i detta direktiv. Medlemsstaterna skall också ta hänsyn till den av kommissionen offentliggjorda sammanställningen av gemenskapsförfaranden för inspektioner och informationsutbyte.
2. För tolkningen av principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed skall tillverkarna och de behöriga myndigheterna ta hänsyn till de utförliga riktlinjer som avses i artikel 47 andra stycket i direktiv 2001/83/EG och som har offentliggjorts av kommissionen i vägledningen för god tillverkningssed för läkemedel och prövningsläkemedel.

Artikel 4

Efterlevnad av god tillverkningssed

1. Tillverkaren skall se till att alla tillverkningsprocesser genomförs i enlighet med god tillverkningssed och tillverkningstillståndet. Denna bestämmelse skall också gälla läkemedel som endast är avsedda för export.
2. För läkemedel och prövningsläkemedel som importeras från tredje land skall importören förvissa sig om att produkterna har framställts med iakttagande av normer för god tillverkningssed som minst skall vara likvärdiga med dem som har fastställts av gemenskapen.

Läkemedelsimportörer skall dessutom se till att dessa läkemedel har framställts av tillverkare med vederbörligt tillstånd. Importörer av prövningsläkemedel skall se till att sådana läke-

medel har framställts av en tillverkare som är anmäld till de behöriga myndigheterna och godkänd av dem för det ändamålet.

Artikel 5

Överensstämmelse med godkännandet för försäljning

1. Tillverkaren skall se till att samtliga tillverkningsprocesser för läkemedel som omfattas av krav på godkännande för försäljning utförs i enlighet med den information som ges i ansökan om godkännande för försäljning i den utformning som har godkänts av de behöriga myndigheterna.

När det gäller prövningsläkemedel skall tillverkaren se till att alla tillverkningsprocesser genomförs i enlighet med den information som ges av sponsorn i enlighet med artikel 9.2 i direktiv 2001/20/EG i den utformning som har godkänts av de behöriga myndigheterna.

2. Tillverkaren skall regelbundet se över tillverkningsmetoderna med beaktande av vetenskapliga och tekniska framsteg och utvecklingen av prövningsläkemedlet.

Om det är nödvändigt att ändra uppgifterna i godkännandet för försäljning eller göra en ändring av den ansökan som avses i artikel 9.2 i direktiv 2001/20/EG, skall ansökan om ändring lämnas in till de behöriga myndigheterna.

Artikel 6

Kvalitetssäkringssystem

Tillverkaren skall införa och tillämpa ett effektivt farmaceutiskt kvalitetssäkringssystem som skall innefatta ett aktivt deltagande av ledningen och personalen på de olika avdelningarna.

Artikel 7

Personal

1. På varje tillverkningsställe skall tillverkaren ha tillräckligt med kompetent personal med lämplig utbildning för att kunna nå målet med den farmaceutiska kvalitetssäkringen.

2. Åligganden för personal i arbetsledande och övervakande ställning och de personer med särskild kompetens som ansvarar för att god tillverkningssed införs och iaktas skall klargöras i arbetsbeskrivningar. Den inbördes hierarkin skall beskrivas i en organisationsplan. Organisationsplaner och arbetsbeskrivningar skall godkännas i enlighet med tillverkarens interna förfarande.

3. Den personal som avses i punkt 2 skall ges sådana befogenheter att de kan fullgöra sina åtaganden på korrekt sätt.

4. Personalen skall ges introduktionsutbildning och fortbildning, vars effektivitet skall kontrolleras, som särskilt skall omfatta begreppen kvalitetssäkring och god tillverkningssed i teori och praktisk tillämpning och, i förekommande fall, de särskilda kraven för tillverkning av provningsläkemedel.

5. Hygienföreskrifter anpassade efter verksamheten skall utfärdas och följas. Dessa föreskrifter skall särskilt omfatta förfaranden som avser personalens hälsa, hygien och klädsel.

Artikel 8

Lokaler och utrustning

1. Lokaler och tillverkningsutrustning skall vara belägna, utformade, konstruerade, anpassade och underhållna på ett sätt som lämpar sig för den avsedda verksamheten.

2. Lokaler och tillverkningsutrustning skall vara planerade, utformade och hanteras på ett sådant sätt att riskerna för misstag minimeras och att effektiv rengöring och underhåll är möjligt, så att kontaminering, korskontaminering och överhuvudtaget ogynnsamma effekter på produktens kvalitet undviks.

3. Lokaler och utrustning som är avsedda att användas vid tillverkningsprocesser som är av avgörande betydelse för produkternas kvalitet skall omfattas av särskilda krav och särskild validering.

Artikel 9

Dokumentation

1. Tillverkaren skall utarbeta och upprätthålla ett dokumentationssystem baserat på specifikationer, tillverkningsmetoder och instruktioner för tillverkning och förpackning samt förfaranden och protokoll för de olika tillverkningsprocesser som utförs. Handlingarna skall vara tydliga, fria från felaktigheter och hållas aktuella. I förväg upprättade förfaranden för normalt förekommande tillverkningsprocesser och tillverkningsförhållanden skall hållas tillgängliga tillsammans med särskilda handlingar för tillverkningen av varje särskild tillverkningsats. Denna uppsättning handlingar skall göra det möjligt att rekonstruera tillverkningsförfarandet för varje tillverkningsats och att se vilka ändringar som gjorts under framtagandet av ett provningsläkemedel.

För läkemedel skall handlingarna för varje tillverkningsats bevaras minst ett år efter utgångsdatum för de tillverkningsatsar de avser, eller minst fem år efter det intyg som avses i artikel 51.3 i direktiv 2001/83/EG, varvid den längsta av dessa två tidsperioder skall väljas.

För provningsläkemedel skall handlingarna för varje tillverkningsats bevaras minst fem år efter det att den sista kliniska provning under vilken tillverkningsatsen användes slutförts eller formellt avbrutits. Sponsorn eller innehavaren av godkännandet för försäljning, om dessa inte är identiska, ansvarar för

att de register som krävs för godkännanden för försäljning i enlighet med bilaga I till direktiv 2001/83/EG upprättas, om detta krävs i samband med ett efterföljande godkännande för försäljning.

2. När elektroniska, fotografiska eller andra databehandlings-system används i stället för skriftliga dokument, skall tillverkaren först validera dessa system genom att visa att uppgifterna kommer att bevaras på tillfredsställande sätt under den förutsedda lagringstiden. De uppgifter som lagras med hjälp av sådana system skall enkelt kunna göras tillgängliga i läsbar form och tillhandahållas på de behöriga myndigheternas begäran. De elektroniskt lagrade uppgifterna skall skyddas mot förluster eller skador genom duplicering eller säkerhetskopiering och överföring till ett annat lagringssystem och verifieringskedjor skall upprätthållas.

Artikel 10

Framställning

1. De olika framställningsprocesserna skall utföras enligt i förväg upprättade instruktioner och metoder samt enligt god tillverkningssed. Lämpliga och tillräckliga resurser skall finnas för kontrollen av pågående processer. Alla processavvikelse och produktfel skall dokumenteras och undersökas grundligt.

2. Lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder skall vidtas för att undvika korskontaminering och förväxling. I fråga om provningsläkemedel skall särskild uppmärksamhet fästas vid hanteringen av produkter under och efter en eventuell maskering.

3. När det gäller läkemedel skall varje ny tillverkning eller betydande ändring av en tillverkningsprocess för ett läkemedel valideras. Kritiska moment i tillverkningsprocesserna skall regelbundet revalideras.

4. För provningsläkemedel skall tillverkningsprocessen valideras i sin helhet i den mån det är lämpligt, med beaktande av produktutvecklingskedet. I vart fall skall de kritiska processstegen, såsom sterilisering, valideras. Alla steg i utformningen och utvecklingen av tillverkningsprocessen skall dokumenteras fullt ut.

Artikel 11

Kvalitetskontroll

1. Tillverkaren skall införa och tillämpa ett system för kvalitetskontroll som skall stå under tillsyn av en person med erforderliga kvalifikationer som är oberoende av produktionen.

Den personen skall ha eller ha tillgång till ett eller flera kontrolllaboratorier med tillräcklig personal och utrustning för att utföra nödvändig granskning och provning av råmaterial och förpackningsmaterial samt provning av mellanprodukter och slutprodukter.

2. För läkemedel, även de som importeras från tredje land, kan kontraktslaboratorier anlitas om de godkänts i enlighet med artikel 12 i detta direktiv och artikel 20 b i direktiv 2001/83/EG.

För provningsläkemedel skall sponsorn se till att kontraktslaboratoriet är det som anges i den ansökan som avses i artikel 9.2 i direktiv 2001/20/EG och som godkänts av den behöriga myndigheten. När dessa läkemedel importeras från tredje land skall det inte vara obligatoriskt att utföra analytiska kontroller.

3. Under slutkontrollen av den färdiga produkten, innan denna släpps för försäljning eller distribution eller för användning i kliniska prövningar, skall systemet för kvalitetsstyrning förutom resultaten av analyserna också beakta uppgifter av väsentlig betydelse som förhållandena vid framställningen, resultaten av processkontrollen, granskningen av tillverkningshandlingarna och produktens överensstämmelse med specifikationerna, inklusive den slutliga förpackningen.

4. Prover på varje tillverkningssats av ett färdigt läkemedel skall behållas under minst ett år efter utgångsdatum.

För ett provningsläkemedel skall tillräckliga prover på varje tillverkningssats av produkter i bulk och av centrala förpackningsdelar som används till varje tillverkningssats av färdiga produkter behållas under minst två år efter det att den sista kliniska prövning under vilken tillverkningssatsen användes slutfördes eller formellt avbröts, beroende på vilken period som är längst.

Såvida inte en längre period krävs enligt lag i den medlemsstat där tillverkningen skett, skall prover av annat utgångsmaterial än lösningsmedel, gaser eller vatten som har använts i tillverkningsprocessen behållas under minst två år efter det att produkten har släppts ut på marknaden. Denna period kan förkortas om stabilitetstiden för materialet, enligt gällande specifikation, är kortare. Samtliga prover skall hållas tillgängliga för de behöriga myndigheterna.

För utgångsmaterial och vissa produkter som tillverkas separat eller i små mängder eller vars lagring kan ge upphov till särskilda problem, kan andra villkor för provtagning och lagring fastställas med den behöriga myndighetens godkännande.

Artikel 12

Arbete som utförs av underleverantörer

1. Tillverkningsprocesser eller sådana processer som hänger samman med tillverkningsprocesserna och som utförs på entreprenad, skall omfattas av ett skriftligt kontrakt.

2. Av kontraktet skall det tydligt framgå vilka skyldigheter de båda parterna har, och särskilt kontraktstagarens skyldighet att iaktta god tillverkningssed och det sätt på vilket den person med särskild kompetens som skall intyga att tillverkningssatserna uppfyller kraven skall fullgöra sina skyldigheter.

3. Kontraktstagaren skall inte lägga ut någon del av det arbete som han skall utföra enligt kontraktet på andra underleverantör utan skriftligt medgivande av kontraktsgivaren.

4. Kontraktstagaren skall iaktta principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och tillåta inspektioner av de behöriga myndigheterna enligt artikel 111 i direktiv 2001/83/EG och artikel 15 i direktiv 2001/20/EG.

Artikel 13

Reklamationer, återkallande av produkter och brytning av koden i nödfall

1. När det gäller läkemedel skall tillverkaren inrätta ett system för att registrera och behandla reklamationer samt ett effektivt system för att snabbt och när som helst kunna återkalla läkemedel som redan befinner sig i distributionsnätet. Varje reklamation som avser ett fel skall registreras och undersökas av tillverkaren. Tillverkaren skall underrätta den behöriga myndigheten om varje fel som kan medföra att produkten återkallas eller att onormala leveransbegränsningar införs samt om destinationsländerna i den mån det är möjligt.

Återkallanden skall ske i enlighet med de krav som avses i artikel 123 i direktiv 2001/83/EG.

2. När det gäller provningsläkemedel skall tillverkaren i samarbete med sponsorn inrätta ett system för att registrera och behandla reklamationer samt ett effektivt system för att snabbt och vid varje tidpunkt kunna återkalla provningsläkemedel som redan befinner sig i distributionsnätet. Varje reklamation som avser ett fel skall registreras och undersökas av tillverkaren, som sedan underrättar den behöriga myndigheten om varje fel som kan medföra återkallande eller onormala leveransbegränsningar.

För provningsläkemedel skall alla provningsställen anges och för läkemedel skall destinationsländerna anges i den mån det är möjligt.

När det gäller ett provningsläkemedel som har godkänts för försäljning skall tillverkaren av provningsläkemedlet i samarbete med sponsorn underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om eventuella fel som kan härledas till det godkända läkemedlet.

3. Sponsorn skall tillämpa ett förfarande för att snabbt kunna bryta koden och avslöja identiteten på maskerade preparat när så behövs för att omedelbart kunna återkalla läkemedlet i enlighet med punkt 2. Sponsorn skall se till att förfarandet innebär att det maskerade preparatets identitet endast avslöjas när så är nödvändigt.

Artikel 14

Interninspektion

Tillverkaren skall utföra återkommande interninspektioner som en del av kvalitetssäkringssystemet för att kontrollera att god tillverkningssed iakttas fortlöpande och för att kunna föreslå nödvändiga korrigerande åtgärder. Sådana interninspektioner och efterföljande korrigerande åtgärder skall förtecknas och arkiveras.

*Artikel 15***Märkning**

Prövningsläkemedel skall märkas på ett sådant sätt att man skyddar försökspersonen, gör det möjligt att spåra och identifiera produkten och prövningen samt gör det lättare att använda prövningsläkemedlet korrekt.

*Artikel 16***Upphävande av direktiv 91/356/EEG**

Direktiv 91/356/EEG skall upphävas.

Hänvisningar till det upphävda direktivet skall anses som hänvisningar till detta direktiv.

*Artikel 17***Införlivande**

1. Medlemsstaterna skall sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den 30 april 2004. De skall genast överlämna texterna till dessa bestämmelser till kommissionen tillsammans med en jämförelsetabell för dessa bestämmelser och bestämmelserna i detta direktiv.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna texterna till de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

*Artikel 18***Ikraftträdande**

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

*Artikel 19***Adressater**

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 8 oktober 2003.

På kommissionens vägnar

Erkki LIIKANEN

Ledamot av kommissionen