

DIREKTIVER

KOMMISSIONENS DIREKTIV (EU) 2017/1572

af 15. september 2017

om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF for så vidt angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

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

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Kommissionens direktiv 2003/94/EF ⁽²⁾ gælder for både humanmedicinske lægemidler og forsøgslægemidler til human brug.
- (2) I overensstemmelse med artikel 63, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 ⁽³⁾ har Kommissionen beføjelse til at vedtage en delegeret retsakt om principperne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug. Det er derfor nødvendigt at tilpasse bestemmelserne i direktiv 2003/94/EF ved at lade henvisningerne til forsøgslægemidler til human brug udgå.
- (3) Definitionen af et farmaceutisk kvalitetssystem og en del af terminologien bør ajourføres med henblik på at afspejle den internationale udvikling eller inspektørers og fremstilleres faktiske brug af den pågældende terminologi.
- (4) Alle humanmedicinske lægemidler, der fremstilles eller importeres til Unionen, herunder lægemidler, som er bestemt til eksport, skal være fremstillet i overensstemmelse med principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis. Hvis fremstilleren og indehaveren af tilladelsen er forskellige juridiske enheder, er det imidlertid nødvendigt, at de samarbejder, for at fremstilleren kan overholde de pågældende principper og retningslinjer. De forpligtelser, som fremstilleren og indehaveren af tilladelsen har over for hinanden, bør være defineret i en teknisk aftale mellem dem.
- (5) Fremstilleren af lægemidlerne skal sikre, at disse er egnede til deres tilsigtede anvendelse, opfylder kravene i markedsføringstilladelsen og ikke udsætter patienter for risici på grund af utilstrækkelig kvalitet. For at nå dette kvalitetsmål på troværdig vis skal fremstilleren gennemføre et hensigtsmæssigt udformet og korrekt etableret farmaceutisk kvalitetssystem, der inkorporerer god fremstillingspraksis og risikostyring af høj kvalitet.
- (6) For at sikre overensstemmelse med principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis er det nødvendigt at fastsætte detaljerede bestemmelser om de kompetente myndigheders inspektion og om visse af fremstillernes forpligtelser.
- (7) Det er nødvendigt at sikre, at alle lægemidler, der er tilgængelige på EU's område, opfylder samme kvalitetsstandarder, og derfor bør lægemidler, der importeres til Unionen, være fremstillet i overensstemmelse med standarder, der som minimum svarer til de standarder for god fremstillingspraksis, der er fastsat i Unionen.

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ Kommissionens direktiv 2003/94/EF af 8. oktober 2003 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug (EUT L 262 af 14.10.2003, s. 22)

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF (EUT L 158 af 27.5.2014, s. 1).

- (8) For at sikre ensartet anvendelse af principperne for god fremstillingspraksis bør fremstillere af humanmedicinske lægemidler og inspektører tage hensyn til de i artikel 47, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF omhandlede retningslinjer. Dog bør de i artikel 5 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 ⁽¹⁾ omhandlede retningslinjer anvendes for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi. Der bør fastsættes principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår kvalitetsstyring, personale, lokaler og udstyr, dokumentation, produktion, kvalitetskontrol, outsourcete aktiviteter, reklamationer, tilbagekaldelse og selvinspektioner. For så vidt angår lægemidler til avanceret terapi bør de pågældende principper og retningslinjer tilpasses til de særlige egenskaber ved disse produkter ud fra en risikobaseret tilgang.
- (9) Da det af klarhedshensyn er nødvendigt at tilpasse mange af bestemmelserne i direktiv 2003/94/EF, bør nævnte direktiv ophæves.
- (10) Foranstaltningerne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler —

VEDTAGET DETTE DIREKTIV:

Artikel 1

Genstand

Ved dette direktiv fastlægges principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler, som det kun er tilladt at fremstille eller importere, hvis der foreligger den i artikel 40 i direktiv 2001/83/EF omhandlede tilladelse.

Artikel 2

Definitioner

I dette direktiv forstås ved:

- 1) »fremstiller«: enhver person, der er involveret i aktiviteter, som kræver den i artikel 40, stk. 1 og 3, i direktiv 2001/83/EF omhandlede tilladelse
- 2) »farmaceutisk kvalitetssystem«: samtlige af de foranstaltninger, der iværksættes for at sikre, at lægemidler har en kvalitet, der svarer til den tilsigtede anvendelse
- 3) »god fremstillingspraksis«: den del af kvalitetssikringen, der sikrer, at lægemidlerne til stadighed produceres, importeres og kontrolleres i overensstemmelse med de kvalitetsstandarder, der er gældende for den tilsigtede anvendelse.

Artikel 3

Inspektioner

1. Medlemsstaterne sikrer ved hjælp af de gentagne inspektionsbesøg, der er omhandlet i artikel 111, stk. 1a), i direktiv 2001/83/EF, at fremstillere, der har den i artikel 40, stk. 1 og 3, i direktiv 2001/83/EF omhandlede tilladelse, overholder de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er fastlagt i nærværende direktiv.

Medlemsstaterne tager også hensyn til den samling af EU-procedurer for inspektionsbesøg og informationsudveksling, som Kommissionen har offentliggjort.

2. Ved fortolkning af principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis tager fremstillerne og de kompetente myndigheder hensyn til de udførlige retningslinjer, der er omhandlet i artikel 47, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF. I tilfælde af lægemidler til avanceret terapi tages der hensyn til de retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er specifikke for lægemidler til avanceret terapi, jf. artikel 5 i forordning (EF) nr. 1394/2007 om lægemidler til avanceret terapi.

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121).

3. Medlemsstaterne etablerer og gennemfører et korrekt udformet kvalitetssystem i deres inspektionsområder, og inspektionsområdernes personale og ledelse handler i overensstemmelse med dette system. Kvalitetssystemet ajourføres, hvis det er relevant.

Artikel 4

Overensstemmelse med god fremstillingspraksis

1. Medlemsstaterne sikrer, at alle fremstillingsprocesser gennemføres af fremstillere i overensstemmelse med god fremstillingspraksis samt fremstillingstilladelsen. Denne bestemmelse finder også anvendelse på lægemidler, der alene er bestemt til eksport.
2. For så vidt angår lægemidler, der importeres fra tredjelande, sikrer medlemsstaterne, at produkterne er fremstillet i overensstemmelse med standarder, der som minimum svarer til de standarder for god fremstillingspraksis, som Unionen har fastlagt, og at sådanne produkter er fremstillet af fremstillere, der er behørigt godkendt til at fremstille produkterne.

Artikel 5

Overensstemmelse med markedsføringstilladelse

1. Medlemsstaterne sikrer, at alle fremstillingsprocesser vedrørende lægemidler, som er omfattet af en markedsføringstilladelse, gennemføres af fremstillere i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om den pågældende markedsføringstilladelse.
2. Medlemsstaterne forpligter fremstilleren til regelmæssigt at revidere sine fremstillingsmetoder i lyset af den videnskabelige og tekniske udvikling.

Hvis det er nødvendigt at foretage en ændring af oplysningerne i markedsføringstilladelsen, foretages denne ændring ved hjælp af ordningerne i artikel 23b i direktiv 2001/83/EF.

Artikel 6

Farmaceutisk kvalitetssystem

Medlemsstaterne sikrer, at fremstillerne etablerer, gennemfører og opretholder et effektivt farmaceutisk kvalitetssystem, der aktivt involverer de forskellige afdelingers øverste ledelse og personale.

Artikel 7

Personale

1. På ethvert fremstillings- eller importsted skal fremstilleren råde over et tilstrækkeligt stort, kompetent og tilstrækkeligt kvalificeret personale til, at målsætningerne for det farmaceutiske kvalitetssystem kan opfyldes.
2. Ansvarsområdet for det ledende og tilsynsførende personale, herunder de i artikel 48 i direktiv 2001/83/EF omhandlede sagkyndige personer, der er ansvarlige for gennemførelsen og udførelsen af god fremstillingspraksis, skal være defineret i jobbeskrivelser. De hierarkiske forhold skal være fastsat 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. Personalet modtager grundlæggende og fortsat uddannelse, hvis effektivitet kontrolleres, og som bl.a. omfatter teori og praktisk anvendelse af begrebet kvalitetssikring og god fremstillingspraksis.
5. Hygiejneforskrifter tilpasset de aktiviteter, der skal gennemføres, etableres og overholdes. Forskrifterne skal blandt andet omfatte procedurer for personalets sundhed, hygiejnepraksis og påklædning.

*Artikel 8***Lokaler og udstyr**

1. For så vidt angår lokaler og fremstillingsudstyr sikrer fremstilleren, at de placeres, udformes, konstrueres, tilpasses og vedligeholdes, således at de passer til de aktiviteter, der påtænkes udført.
2. Medlemsstaterne stiller krav om, at 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 fremstillings- eller importprocesser, som har afgørende indflydelse på produkternes kvalitet, underkastes passende kvalificering og validering.

*Artikel 9***Dokumentation**

1. Fremstilleren etablerer og vedligeholder et dokumentationssystem baseret på specifikationer, fremstillingsformler, forarbejdnings- og pakkeforskrifter, procedurer og registreringer, som omfatter de forskellige fremstillingsprocesser i virksomheden. Dokumentationssystemet skal sikre kvaliteten og integriteten af dataene. Dokumenterne skal være klare, fejlfrie og ajourførte. De generelle fremstillingsprocesser og -betingelser samt dokumentationsmateriale for fremstillingen af hver enkelt batch skal være tilgængelige. Disse dokumenter skal gøre det muligt at følge fremstillingsforløbet for hver enkelt batch.

Fremstilleren tilbageholder batchdokumentationen i mindst et år efter den fastsatte udløbsdato for batchene eller mindst fem år efter den i artikel 51, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF omhandlede certificering, afhængigt af hvilken periode der er den længste.

2. Hvis der i stedet for skriftligt materiale anvendes elektroniske, fotografiske eller andre databehandlingssystemer, skal fremstilleren først validere 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 efter anmodning. De elektronisk lagrede data beskyttes mod ulovlig adgang, tab eller skade ved hjælp af teknikker som for eksempel mangfoldiggørelse eller sikkerhedskopiering og overførsel til et andet lagringssystem, og der opbevares revisionsspor.

*Artikel 10***Produktion**

1. Medlemsstaterne sikrer, at fremstillerne udfører de forskellige produktionsprocesser i overensstemmelse med på forhånd fastlagte instruktioner og procedurer og i overensstemmelse med god fremstillingspraksis. Fremstilleren stiller egnede og tilstrækkelige ressourcer til rådighed for proceskontrollen. Alle procesafvigelser og produktmangler dokumenteres og undersøges indgående.
2. Fremstilleren gennemfører passende tekniske og organisatoriske foranstaltninger med henblik på at undgå krydskontaminering og sammenblandinger.
3. Enhver ny fremstillingsproces eller væsentlig ændring af fremstillingsprocessen vedrørende et lægemiddel valideres. Kritiske trin i fremstillingsprocessen genvalideres regelmæssigt.

*Artikel 11***Kvalitetskontrol**

1. Fremstilleren etablerer og opretholder et kvalitetskontrollsystem, 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.

3. Ved den endelige kontrol af det færdige lægemiddel inden frigivelsen til salg eller distribution tager kvalitetskontrolsystemet 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 hver enkelt batch af færdigproduktet opbevares i mindst et år efter den fastsatte udløbsdato.

Prøver af udgangsmaterialer, bortset fra opløsningsmidler, gasser eller vand, der anvendes i fremstillingsprocessen, tilbageholdes i mindst to år efter frigivelsen af produktet. 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

Outsourced aktiviteter

1. Medlemsstaterne kræver, at enhver fremstillingsproces, importproces eller proces i forbindelse hermed, der outsources, er omfattet af en skriftlig kontrakt.

2. Hver parts ansvarsområde skal klart fremgå af kontrakten, navnlig den gode fremstillingspraksis, som kontraktmodtageren skal overholde, og den måde, hvorpå den i artikel 48 i direktiv 2001/83/EF omhandlede sagkyndige person, der har ansvaret for at certificere hvert enkelt parti, skal varetage sit ansvarsområde.

3. Kontraktmodtageren må ikke give noget af det arbejde, som han skal udføre i henhold til kontrakten, i underentreprise uden skriftlig tilladelse fra kontraktgiveren.

4. Kontraktmodtageren overholder de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for de pågældende processer, som Unionen har fastsat, og underkaste sig den inspektion, som de kompetente myndigheder foretager i henhold til artikel 111 i direktiv 2001/83/EF.

Artikel 13

Reklamationer og tilbagekaldelse af lægemidler

1. Medlemsstaterne sikrer, at fremstilleren etablerer et system til registrering og undersøgelse af reklamationer samt et effektivt system, som gør det muligt omgående og til enhver tid at tilbagekalde lægemidler i distributionsnettet. Fremstilleren registrerer og undersøger enhver reklamation vedrørende mangler. Fremstilleren underretter den kompetente myndighed og — hvis det er relevant — indehaveren af markedsføringstilladelsen om enhver mangel, som kan resultere i tilbagekaldelse eller ekstraordinære leveringsrestriktioner, og angiver så vidt muligt også bestemmelseslandene.

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

Artikel 14

Selvinspektion

Fremstilleren foretager gentagne selvinspektioner som led i kvalitetssystemet for at overvåge gennemførelsen og overholdelsen af principperne for god fremstillingspraksis samt for at foreslå de korrigerende og/eller forebyggende foranstaltninger, der måtte være nødvendige. Der føres optegnelser over de udførte selvinspektioner og de korrigerende foranstaltninger, der efterfølgende er truffet.

*Artikel 15***Ophævelse af direktiv 2003/94/EF**

Direktiv 2003/94/EF ophæves med virkning fra seks måneder efter datoen for offentliggørelse i *Den Europæiske Unions Tidende* af den i artikel 82, stk. 3, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede meddelelse eller fra den 1. april 2018, alt efter hvilken af disse datoer der er den seneste.

Henvisninger til det ophævede direktiv gælder som henvisninger til nærværende direktiv og til Kommissionens delegerede forordning (EU) 2017/1569 ⁽¹⁾ og læses efter sammenligningstabellen i bilaget.

*Artikel 16***Gennemførelse**

1. Medlemsstaterne vedtager og offentliggør senest den 31. marts 2018 de love og administrative bestemmelser, der er nødvendige for at efterkomme dette direktiv. De tilsender straks Kommissionen disse love og bestemmelser.

De anvender disse love og bestemmelser fra seks måneder efter datoen for offentliggørelse i *Den Europæiske Unions Tidende* af den i artikel 82, stk. 3, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede meddelelse eller fra den 1. april 2018, alt efter hvilken af disse datoer der er den seneste.

Lovene og bestemmelserne skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

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

*Artikel 17***Ikrafttræden**

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

*Artikel 18***Adressater**

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, 15. september 2017.

På Kommissionens vegne

Jean-Claude JUNCKER

Formand

⁽¹⁾ Kommissionens delegerede forordning (EU) 2017/1569 af 23. maj 2017 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 for så vidt angår specificering af principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug samt bestemmelserne om inspektion (se side 12 i denne EUT).

BILAG

Sammenligningstabel

Direktiv 2003/94/EF	Nærværende direktiv	Kommissionens delegerede forordning (EU) 2017/1569 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 for så vidt angår specificering af principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug samt bestemmelserne om inspektion
Artikel 1	Artikel 1	Artikel 1
Artikel 2	Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3	Artikel 3	—
Artikel 4	Artikel 4	Artikel 3
Artikel 5	Artikel 5	Artikel 4
Artikel 6	Artikel 6	Artikel 5, stk. 1
Artikel 7	Artikel 7	Artikel 6
Artikel 8	Artikel 8	Artikel 7
Artikel 9	Artikel 9	Artikel 8
Artikel 10	Artikel 10	Artikel 9
Artikel 11	Artikel 11	Artikel 10
Artikel 12	Artikel 12	Artikel 13
Artikel 13	Artikel 13	Artikel 14
Artikel 14	Artikel 14	Artikel 15
Artikel 15	—	—
Artikel 16	—	—
Artikel 17	—	—
Artikel 18	—	—
Artikel 19	—	—