

DIREKTIV

KOMMISSIONENS DIREKTIV (EU) 2017/1572

av den 15 september 2017

om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för humanläkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽¹⁾, särskilt artikel 47 första stycket, och

av följande skäl:

- (1) Kommissionens direktiv 2003/94/EG ⁽²⁾ är tillämpligt på både humanläkemedel och provningsläkemedel för humant bruk.
- (2) Enligt artikel 63.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 ⁽³⁾ ska kommissionen ges befogenhet att anta en delegerad akt för att fastställa principer för god tillverkningssed för provningsläkemedel för humant bruk. Därför måste bestämmelserna i direktiv 2003/94/EG anpassas genom att hänvisningarna till provningsläkemedel för humant bruk tas bort.
- (3) Definitionen av farmaceutiskt kvalitetssystem och vissa andra begrepp bör uppdateras med beaktande av den internationella utvecklingen eller inspektörernas och tillverkarnas nuvarande bruk av denna terminologi.
- (4) Samtliga humanläkemedel som tillverkas i eller importeras till unionen, inklusive läkemedel som är avsedda för export, bör tillverkas enligt principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed. Men för att tillverkaren ska kunna följa dessa principer och riktlinjer för god tillverkningssed för provningsläkemedel måste tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning samarbeta, om de är olika juridiska personer. De skyldigheter som tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning har gentemot varandra bör anges i ett tekniskt avtal mellan dem.
- (5) Läkemedeltillverkaren måste säkerställa att läkemedlen är lämpade för den avsedda användningen, uppfyller kraven i godkännandet för försäljning och inte utsätter patienterna för risker på grund av otillräcklig kvalitet. För att kunna uppnå en tillförlitlig kvalitet måste tillverkaren inrätta ett omfattande och välfungerande farmaceutiskt kvalitetssystem som innefattar god tillverkningssed och hantering av kvalitetsrisker.
- (6) För att säkerställa att principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed följs, behövs det detaljerade bestämmelser för de behöriga myndigheternas inspektioner och för vissa av tillverkarens skyldigheter.
- (7) Det måste säkerställas att alla läkemedel som är tillgängliga på unionens territorium uppfyller samma kvalitetsnormer, och därför bör läkemedel som importeras till unionen tillverkas i enlighet med normer för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts i unionen.

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ Kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och provningsläkemedel för humant bruk (EUT L 262, 14.10.2003, s. 22).

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EUT L 158, 27.5.2014, s. 1).

- (8) För att säkerställa en enhetlig tillämpning av principerna om god tillverkningsked bör tillverkarna av humanläkemedel och inspektörerna beakta de riktlinjer som avses i artikel 47 andra stycket i direktiv 2001/83/EG. När det gäller läkemedel för avancerad terapi bör dock de riktlinjer som avses i artikel 5 i förordning (EG) nr 1394/2007⁽¹⁾ tillämpas. Principer och riktlinjer för god tillverkningsked för humanläkemedel bör fastställas för kvalitetsstyrning, personal, lokaler och utrustning, dokumentation, produktion, kvalitetskontroll, verksamhet som lagts ut på entreprenad, reklamationer, produktåterkallanden och egeninspektioner. När det gäller läkemedel för avancerad terapi bör principerna och riktlinjerna anpassas till dessa produkters särskilda karakteristika i enlighet med en riskbaserad metod.
- (9) Eftersom flera bestämmelser i direktiv 2003/94/EG behöver anpassas, bör direktivet för tydlighetens skull upphävas.
- (10) De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Syfte

I detta direktiv fastställs principerna och riktlinjerna för god tillverkningsked för humanläkemedel som får tillverkas eller importeras endast med ett sådant tillstånd som avses i artikel 40 i direktiv 2001/83/EG.

Artikel 2

Definitioner

I detta direktiv gäller följande definitioner:

- (1) *Tillverkare*: varje person som bedriver verksamhet för vilken det krävs ett sådant tillstånd som avses i artikel 40.1 och 40.3 i direktiv 2001/83/EG.
- (2) *farmaceutiskt kvalitetssystem*: summan av samtliga rutiner som har införts i syfte att säkerställa att läkemedel har den kvalitet som krävs för den avsedda användningen.
- (3) *god tillverkningsked*: den del av kvalitetssäkringen som säkerställer att läkemedel alltid produceras, importeras och kontrolleras i enlighet med de kvalitetsnormer som är lämpliga för den avsedda användningen.

Artikel 3

Inspektioner

1. Genom de återkommande inspektioner som avses i artikel 111.1a i direktiv 2001/83/EG ska medlemsstaterna säkerställa att tillverkare med tillstånd i enlighet med artikel 40.1 och 40.3 i direktiv 2001/83/EG följer principerna och riktlinjerna för god tillverkningsked i det här direktivet.

Medlemsstaterna ska också ta hänsyn till den av kommissionen offentliggjorda sammanställningen av unionsförfaranden för inspektioner och informationsutbyte.

2. För tolkningen av principerna och riktlinjerna för god tillverkningsked ska tillverkarna och de behöriga myndigheterna ta hänsyn till de utförliga riktlinjer som avses i artikel 47 andra stycket i direktiv 2001/83/EG. När det gäller läkemedel för avancerad terapi bör det tas hänsyn till de riktlinjer för god tillverkningsked som är specifika för läkemedel för avancerad terapi och som avses i artikel 5 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

3. Medlemsstaterna ska inrätta och genomföra ett väl utformat kvalitetssystem för inspektioner som inspektionsmyndigheternas personal och ledning ska följa. Kvalitetssystemet ska uppdateras vid behov.

Artikel 4

Efterlevnad av god tillverkningssed

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att tillverkarna utför tillverkningen i enlighet med god tillverkningssed och tillverkningstillståndet. Denna bestämmelse ska också tillämpas på läkemedel som endast är avsedda för export.

2. För läkemedel som importeras från tredjeländer ska medlemsstaterna säkerställa att produkterna har tillverkats i enlighet med normer för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts i unionen, och att dessa produkter har tillverkats av tillverkare med vederbörligt tillstånd.

Artikel 5

Överensstämmelse med godkännandet för försäljning

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att tillverkaren utför alla moment i tillverkningen eller importen av läkemedel som omfattas av krav på godkännande för försäljning i enlighet med den information som lämnats i ansökan om godkännande för försäljning.

2. Medlemsstaterna ska ålägga tillverkaren att regelbundet se över tillverkningsmetoderna med beaktande av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

Om det är nödvändigt att ändra uppgifterna i godkännandet för försäljning ska ändringen göras i enlighet med artikel 23b i direktiv 2001/83/EG.

Artikel 6

Farmaceutiskt kvalitetssystem

Medlemsstaterna ska säkerställa att tillverkarna inrättar, genomför och upprätthåller ett effektivt farmaceutiskt kvalitetssystem som innefattar ett aktivt deltagande av ledningen och personalen på de olika avdelningarna.

Artikel 7

Personal

1. Tillverkaren ska åläggas att på varje tillverknings- eller importställe ha tillräckligt med kompetent personal med lämplig utbildning för att kunna nå målet med det farmaceutiska kvalitetssystemet.

2. Åliggandena för personal i arbetsledande och övervakande ställning och de personer med särskild kompetens som avses i artikel 48 i direktiv 2001/83/EG och som ansvarar för att god tillverkningssed införs och tillämpas ska klargöras i arbetsbeskrivningar. Den inbördes hierarkin ska anges i en organisationsplan. Organisationsplaner och arbetsbeskrivningar ska godkännas i enlighet med tillverkarens interna förfaranden.

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

4. Personalen ska ges introduktionsutbildning och fortbildning vars effektivitet ska kontrolleras och som särskilt ska omfatta begreppen kvalitetssäkring och god tillverkningssed i teori och praktisk tillämpning.

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

*Artikel 8***Lokaler och utrustning**

1. Tillverkaren ska åläggas att säkerställa att lokaler och tillverkningsutrustning är belägna, utformade, konstruerade, anpassade och underhållna på ett sätt som lämpar sig för den avsedda verksamheten.
2. Medlemsstaterna ska kräva att lokaler och tillverkningsutrustning är planerade, utformade och hanteras på ett sådant sätt att riskerna för misstag minimeras och att effektiv rengöring och underhåll är möjligt, så att man undviker kontaminering, korskontaminering och annan ogynnsam inverkan på produktens kvalitet.
3. Lokaler och utrustning som är avsedda att användas vid sådana moment i tillverkningen eller importen som har avgörande betydelse för produkternas kvalitet ska omfattas av särskilda krav och särskild validering.

*Artikel 9***Dokumentation**

1. Tillverkaren ska åläggas att inrätta och upprätthålla ett dokumentationssystem baserat på specifikationer, tillverkningsmetoder och anvisningar för bearbetning och förpackning samt förfaranden och protokoll för de olika tillverkningsmoment som utförs. Dokumentationssystemet ska säkerställa uppgifternas kvalitet och integritet. Handlingarna ska vara tydliga, fria från felaktigheter och uppdaterade. I förväg upprättade förfaranden för normalt förekommande tillverkningsmoment och tillverkningsförhållanden ska hållas tillgängliga tillsammans med särskilda handlingar för tillverkningen av varje särskild tillverkningssats. Denna uppsättning handlingar ska göra det möjligt att rekonstruera tillverkningsförfarandet för varje tillverkningssats.

Tillverkaren ska åläggas att spara dokumentationen för varje tillverkningssats i minst ett år efter utgångsdatum för de tillverkningssatser den avser, eller i minst fem år efter det intyg som avses i artikel 51.3 i direktiv 2001/83/EG, varvid den längsta av dessa två tidsperioder ska väljas.

2. När elektroniska, fotografiska eller andra databehandlingssystem används i stället för skriftliga handlingar, ska tillverkaren åläggas att 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 ska enkelt kunna göras tillgängliga i läsbar form och på begäran tillhandahållas de behöriga myndigheterna. De elektroniskt lagrade uppgifterna ska skyddas mot obehörig åtkomst, förlust eller skador genom exempelvis duplicering eller säkerhetskopiering och överföring till ett annat lagringssystem, och en logg ska upprätthållas.

*Artikel 10***Produktion**

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att tillverkarna utför de olika produktionsmomenten i enlighet med i förväg upprättade anvisningar och förfaranden samt i enlighet med god tillverkningssed. Tillverkaren ska tillhandahålla lämpliga och tillräckliga resurser för processkontroll. Alla processavvikelser och produktfel ska dokumenteras och undersökas grundligt.
2. Tillverkarna ska åläggas att vidta lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder för att undvika korskontaminering och förväxling.
3. Varje ny tillverkning eller betydande ändring av en tillverkningsprocess för ett läkemedel ska valideras. Kritiska moment i tillverkningen ska regelbundet revalideras.

*Artikel 11***Kvalitetskontroll**

1. Tillverkaren ska åläggas att inrätta och upprätthålla ett system för kvalitetskontroll som står under tillsyn av en person med erforderliga kvalifikationer som är oberoende av produktionen.

Den personen ska ha eller ha tillgång till ett eller flera kontrolllaboratorier med lämplig personal och utrustning för att utföra nödvändig granskning och testning av utgångsmaterial och förpackningsmaterial samt testning av mellanprodukter och färdiga läkemedel.

2. För läkemedel, även de som importeras från tredjeländer, får kontraktslaboratorier anlitas om de har godkänts i enlighet med artikel 12 i det här direktivet och artikel 20 b i direktiv 2001/83/EG.

3. Under slutkontrollen av det färdiga läkemedlet, innan det släpps för försäljning eller distribution, ska systemet för kvalitetskontroll förutom resultaten av analyserna också beakta uppgifter av väsentlig betydelse, såsom produktionsförhållandena, resultaten av processkontrollen, granskningen av tillverkningshandlingarna och produktens överensstämmelse med specifikationerna, inklusive den slutliga förpackningen.

4. Prover på varje tillverkningssats av ett färdigt läkemedel ska behållas i minst ett år efter utgångsdatum.

Prover av annat utgångsmaterial än lösningsmedel, gaser eller vatten som har använts i tillverkningsprocessen ska behållas i minst två år efter att läkemedlet har frisläppts. Denna period får förkortas om stabilitetstiden för materialet, enligt gällande specifikation, är kortare. Samtliga prover ska 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, får andra villkor för provtagning och lagring fastställas med den behöriga myndighetens godkännande.

Artikel 12

Verksamhet som lagts ut på entreprenad

1. Medlemsstaterna ska kräva att alla moment i tillverkningen eller importen, eller verksamhet som hänger samman med tillverkningen eller importen, som har lagts ut på entreprenad omfattas av ett skriftligt kontrakt.

2. I kontraktet ska det tydligt anges vilka skyldigheter de båda parterna har, särskilt kontraktstagarens skyldighet att följa god tillverkningssed och på vilket sätt den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 i direktiv 2001/83/EG och som ska intyga att tillverkningssatserna uppfyller kraven ska fullgöra sina skyldigheter.

3. Kontraktstagaren får inte lägga ut någon del av det arbete som ska utföras enligt kontraktet på andra underleverantörer utan skriftligt medgivande från kontraktsgivaren.

4. Kontraktstagaren ska följa de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställts i unionen och som är tillämpliga på den berörda verksamheten och ska tillåta inspektioner utförda av den behöriga myndigheten i enlighet med artikel 111 i direktiv 2001/83/EG.

Artikel 13

Reklamationer och återkallande av produkter

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att tillverkarna tillämpar 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 ska registreras och undersökas av tillverkaren. Tillverkaren ska åläggas att informera den behöriga myndigheten och, i tillämpliga fall, innehavaren av godkännandet för försäljning om varje fel som kan medföra återkallande eller onormala leveransbegränsningar, och att ange destinationsländerna i den mån det är möjligt.

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

Artikel 14

Egeninspektion

Tillverkaren ska åläggas att göra återkommande egeninspektioner som en del av det farmaceutiska kvalitetssystemet för att kontrollera att god tillverkningssed iakttas och att föreslå nödvändiga korrigerande åtgärder och/eller förebyggande åtgärder. Uppgifter om sådana egeninspektioner och efterföljande korrigerande åtgärder ska dokumenteras och sparas.

*Artikel 15***Upphävande av direktiv 2003/94/EG**

Direktiv 2003/94/EG ska upphöra att gälla sex månader efter offentliggörandet i *Europeiska unionens officiella tidning* av det meddelande som avses i artikel 82.3 i förordning (EU) nr 536/2014, eller den 1 april 2018, beroende på vilket som inträffar sist.

Hänvisningar till det upphävda direktivet ska anses som hänvisningar till det här direktivet och till kommissionens delegerade förordning (EU) 2017/1569 ⁽¹⁾ och läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilagan.

*Artikel 16***Införlivande**

1. Medlemsstaterna ska senast den 31 mars 2018 anta och offentliggöra de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska genast överlämna texten till dessa bestämmelser till kommissionen.

De ska tillämpa dessa bestämmelser från och med sex månader efter offentliggörandet i *Europeiska unionens officiella tidning* av det meddelande som avses i artikel 82.3 i förordning (EU) nr 536/2014, eller den 1 april 2018, beroende på vilket som inträffar sist.

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

2. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna texten till de centrala bestämmelser i nationell rätt som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

*Artikel 17***Ikraftträdande**

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

*Artikel 18***Adressater**

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 15 september 2017.

På kommissionens vägnar

Jean-Claude JUNCKER

Ordförande

⁽¹⁾ Kommissionens delegerade förordning (EU) 2017/1569 av den 23 maj 2017 om komplettering av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk och rutiner för inspektioner (se sidan 12 i detta nummer av EUT).

BILAGA

Jämförelsetabell

Direktiv 2003/94/EG	Detta direktiv	Kommissionens delegerade förordning (EU) 2017/1569 om komplettering av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för provningsläkemedel för humant bruk och rutiner för inspektioner]
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 första stycket
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	—	—