

KOMMISSIONENS DIREKTIV

af 13. juni 1991

om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for human-
medicinske lægemidler

(91/356/EØF)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE
FÆLLESSKABER HAR —under henvisning til Traktaten om Oprettelse af Det
Europæiske Økonomiske Fællesskab,under henvisning til Rådets direktiv 75/319/EØF af 20.
maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om farmaceutiske
specialiteter⁽¹⁾, senest ændret ved direktiv 89/381/EØF⁽²⁾,
særlig artikel 19a, og

ud fra følgende betragtninger:

Alle humanmedicinske lægemidler, der fremstilles eller
importeres i Fællesskabet, herunder lægemidler til
eksport, skal være fremstillet i overensstemmelse med
principperne og retningslinjerne for god fremstillings-
praksis;

efter national lovgivning kan medlemsstaterne kræve
overholdelse af principperne for god fremstillingspraksis
ved fremstillingen af lægemidler, der skal anvendes i
klinisk prøvning;

de detaljerede retningslinjer, der er nævnt i artikel 19a i
direktiv 75/319/EØF, er blevet offentliggjort af Kommis-
sionen efter høring af medlemsstaternes lægemiddelin-
spektører i form af en vejledning i god fremstillings-
praksis for lægemidler;

det er nødvendigt, at alle fremstillere etablerer en effektiv
kvalitetsstyring af deres fremstilling, og dette indebærer, at
der etableres et kvalitetssikringssystem for lægemidler;

repræsentanterne for de kompetente myndigheder bør
rapportere om, hvorvidt fremstilleren overholder retnings-
linjerne for god fremstillingspraksis, og disse rapporter
bør efter begrundet anmodning fremsendes til de kompe-
tente myndigheder i en anden medlemsstat;

principperne og retningslinjerne for god fremstillings-
praksis bør primært vedrøre personale, lokaler og udstyr,
dokumentation, produktion, kvalitetskontrol, fremstilling
og afprøvning i lønarbejde, reklamationer og tilbagekal-
delser, samt selvinspektion;

de principper og retningslinjer, der fastlægges i dette
direktiv, er i overensstemmelse med udtalelse fra Udvalget
for Tilpasning til den Tekniske Udvikling af Direktiverne

om Fjernelse af Tekniske Hindringer for Handelen med
Farmaceutiske Specialiteter, som blev nedsat ved artikel
2b i Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om
tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer
og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farma-
kologiske og kliniske undersøgelser af farmaceutiske
specialiteter⁽³⁾, senest ændret ved direktiv 89/341/
EØF⁽⁴⁾ —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

KAPITEL I

GENERELLE BESTEMMELSER

Artikel 1

I dette direktiv fastlægges principperne og
retningslinjerne for god fremstillingspraksis for human-
medicinske lægemidler, som det kun er tilladt at frem-
stille, hvis virksomheden er i besiddelse af den i artikel 16
i direktiv 75/319/EØF omhandlede tilladelse.

Artikel 2

I dette direktiv gælder den definition på lægemidler, der
er fastsat i artikel 1, nr. 2, i Rådets direktiv 65/65/EØF⁽⁵⁾.

Derudover forstås ved:

- »fremstiller»: enhver indehaver af den i artikel 16 i
direktiv 75/319/EØF omhandlede tilladelse
- »sagkyndig person»: den i artikel 21 i direktiv 75/319/
EØF omhandlede person
- »kvalitetssikring for lægemidler»: summen af de
systemer og aktiviteter, der skal sikre, at et lægemiddel
har en kvalitet, der svarer til den tilsigtede anvendelse
- »god fremstillingspraksis»: den del af kvalitetssikrin-
gen, som sikrer, at produkterne til stadighed produ-
ceres og kontrolleres i overensstemmelse med de
kvalitetsstandarder, der er gældende for den tilsigtede
anvendelse.

⁽¹⁾ EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975, s. 13.⁽²⁾ EFT nr. L 181 af 28. 6. 1989, s. 44.⁽³⁾ EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975, s. 1.⁽⁴⁾ EFT nr. L 142 af 25. 5. 1989, s. 11.⁽⁵⁾ EFT nr. 22 af 9. 2. 1965, s. 369/65.

Artikel 3

Medlemsstaterne sikrer ved hjælp af de gentagne tilsyn, der er omhandlet i artikel 26 i direktiv 75/319/EØF, at fremstillere overholder de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er fastlagt i dette direktiv.

Ved fortolkning af disse principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis henvises fremstillere og repræsentanter for de kompetente myndigheder til de udførlige retningslinjer, der er omhandlet i artikel 19a i direktiv 75/319/EØF. Kommissionen offentliggør disse udførlige retningslinjer i »Vejledning i God Fremstillingspraksis for Lægemidler« samt i bilag hertil (Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationer, EF-Bestemmelser om Lægemidler, Bind IV).

Artikel 4

Fremstillerne sikrer, at alle fremstillingsprocesser gennemføres i overensstemmelse med god fremstillingspraksis samt fremstillingstilladelsen.

Ved import af lægemidler fra tredjelande sikrer importørerne, at lægemidlerne er fremstillet af behørigt godkendte fremstillere og i overensstemmelse med standarder for god fremstillingspraksis, som mindst svarer til Fællesskabets standarder herfor.

Artikel 5

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

Fremstillerne foretager med jævne mellemrum en gennemgang af deres fremstillingsmetoder i lyset af den videnskabelige og tekniske udvikling. Når det er nødvendigt at foretage en ændring i materialet vedrørende markedsføringstilladelsen, forelægges ændringsansøgningen de kompetente myndigheder.

KAPITEL II**PRINCIPPER OG RETNINGSLINJER FOR GOD FREMSTILLINGSPRAKSIS***Artikel 6***Kvalitetsstyring**

Enhver fremstiller etablerer og gennemfører et effektivt kvalitetssikringssystem for lægemidler, der aktivt involverer de forskellige berørte afdelingers ledelse og ansatte.

*Artikel 7***Personale**

1. På enhver fremstillingsvirksomhed skal fremstilleren råde over et kompetent og tilstrækkeligt kvalificeret personale, som er stort nok til, at målsætningerne for kvalitetssikringen af lægemidlerne 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, skal være fastlagt i jobbeskrivelser. De hierarkiske forhold skal være fastlagt i en organisationsplan. Organisationsplanen og jobbeskrivelserne godkendes i overensstemmelse med fremstillernes interne procedurer.

3. Det i stk. 2 omhandlede personale skal tillægges tilstrækkelig myndighed, til at det kan varetage sit ansvarsområde korrekt.

4. De ansatte skal gennemgå en grundlæggende og fortsat træning, som omfatter teori og praktisk anvendelse af begrebet kvalitetssikring og god fremstillingspraksis.

5. Hygiejneforskrifter tilpasset de aktiviteter, der skal gennemføres, skal etableres og overholdes. Forskrifterne skal omfatte procedurer for personalets sundhed, hygiejne og påklædning.

*Artikel 8***Lokaler og udstyr**

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

2. Lokaler og udstyr skal være dimensioneret, designet og skal anvendes på en sådan måde, at risikoen for fejl er minimal og således, at det er muligt at foretage effektiv rengøring og vedligeholdelse for at undgå sammenblanding, krydskontaminering og generelt enhver uheldig indvirkning på produktets kvalitet.

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

*Artikel 9***Dokumentation**

1. Enhver fremstiller skal have et dokumentationssystem, der er baseret på specifikationer, hovedforskrifter, produktions- og pakkeforskrifter, instruktioner, procedurer og registreringer, som omfatter de forskellige fremstillingsprocesser i virksomheden. Dokumenterne skal

være klare, fejlfrie og ajourførte. For de generelle fremstillingsprocesser og -betingelser skal der foreligge instruktioner samt dokumentationsmateriale for fremstillingen af den enkelte batch. Disse dokumenter skal gøre det muligt at følge fremstillingsforløbet for hver enkelt batch. Alt dokumentationsmateriale vedrørende de fremstillede batcher skal opbevares i mindst et år efter den fastsatte udløbsdato for batchene eller mindst fem år efter den i artikel 22, stk. 2, i direktiv 75/319/EØF omhandlede attesting, afhængig af hvilken periode der er den længste.

2. Når der i stedet for skriftligt materiale anvendes elektroniske, fotografiske eller andre databehandlingssystemer, skal fremstilleren validere systemet ved at bevise, 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. De elektronisk oplagrede data skal beskyttes imod tab eller beskadigelse (f.eks. ved duplikering eller sikkerhedskopiering eller overførsel til et andet lagersystem).

Artikel 10

Produktion

Alle produktionsprocesser skal gennemføres i overensstemmelse med forudfastlagte instruktioner og procedurer i overensstemmelse med god fremstillingspraksis. Der skal være egnede og tilstrækkelige ressourcer til rådighed til proceskontrol.

Der skal træffes passende tekniske og/eller organisatoriske foranstaltninger for at undgå krydskontaminering og sammenblanding.

Enhver ny fremstillingsproces eller væsentlig ændring af fremstillingsprocessen skal valideres. Kritiske trin i fremstillingsprocessen skal regelmæssigt valideres påny.

Artikel 11

Kvalitetskontrol

1. Enhver fremstiller skal etablere og opretholde en kvalitetskontrollafdeling. Denne afdeling skal ledes af en person, der har de fornødne kvalifikationer, og afdelingen skal være uafhængig af andre afdelinger.

2. Kvalitetskontrollafdelingen skal råde over et eller flere kvalitetskontrollaboratorier med tilstrækkeligt personale og udstyr til at gennemføre den nødvendige undersøgelse og afprøvning af råvarer, emballagedele og mellemprodukter og færdigvarer. Benyttelse af laboratorier uden for virksomheden er tilladt i overensstemmelse med artikel 12 i nærværende direktiv, og efter at den i artikel 5, litra b), i direktiv 75/319/EØF omhandlede tilladelse er givet.

3. Ved den endelige kontrol af færdigvaren inden frigivelsen til salg eller distribution skal kvalitetskontrollafdelingen udover analyseresultaterne tage hensyn til væsentlige oplysninger, såsom produktionsforløbet og resulta-

terne fra proceskontrollen, undersøgelse af batchdokumentationen og produkternes overensstemmelse med specifikationerne (herunder den færdige pakning).

4. Referenceprøver af hver enkelt batch af færdigvaren skal opbevares i mindst et år efter den fastsatte udløbsdato. Medmindre der i den medlemsstat, hvor fremstillingen sker, kræves en længere periode, skal der opbevares prøver af anvendte råvarer (bortset fra opløsningsmidler, gasser og vand) i mindst to år efter frigivelsen af produktet. Denne periode kan afkortes, hvis deres stabilitet, som nævnt i den relevante specifikation, er kortere. Alle disse prøver skal være tilgængelige for de kompetente myndigheder.

For visse lægemidler, som fremstilles enkeltvis eller i små mængder, eller når der kan opstå særlige problemer i forbindelse med deres oplagring, kan der efter aftale med de kompetente myndigheder fastsættes andre betingelser for prøveudtagning og opbevaring.

Artikel 12

Lønarbejde

1. For hver fremstillingsproces eller proces i tilknytning til fremstillingen som udføres i lønarbejde, skal der foreligge en skriftlig lønarbejdsaftale mellem lønarbejdsgiveren og lønarbejdstageren.

2. Hver parts ansvarsområde skal klart fremgå af aftalen, navnlig lønarbejdstagerens forpligtelse til at overholde god fremstillingspraksis samt den måde hvorpå den sagkyndige person, der har ansvaret for at frigive hver enkelt batch, skal udføre sit hverv.

3. Lønarbejdstageren må ikke indgå aftale med tredjemand om lønarbejde for det arbejde, som han skal udføre i henhold til aftalen, uden skriftlig tilladelse fra lønarbejdsgiveren.

4. Lønarbejdstageren skal overholde principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis og underkaste sig det tilsyn af de kompetente myndigheder, der er fastsat i artikel 26 i direktiv 75/319/EØF.

Artikel 13

Reklamationer og tilbagekaldelser

Fremstilleren skal indføre et system til registrering og undersøgelse af reklamationer samt et effektivt system, som gør det muligt at tilbagekalde lægemidler i distributionsnettet omgående og på ethvert tidspunkt. Fremstilleren skal registrere og undersøge enhver reklamation vedrørende mangler. Fremstilleren skal underrette den kompetente myndighed om enhver mangel, som kan resultere i tilbagekaldelse eller ekstraordinære leveringsrestriktioner. Så vidt muligt skal bestemmelseslandet også angives. Enhver tilbagekaldelse skal ske i overensstemmelse med de i artikel 33 i direktiv 75/319/EØF omhandlede krav.

*Artikel 14***Selvinspektion**

Fremstilleren skal med jævne mellemrum foretage 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 skal føres journaler over udførte selvinspektioner og korrigerende foranstaltninger.

KAPITEL III**AFSLUTTENDE BESTEMMELSER***Artikel 15*

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for senest den 1. januar 1992 at efterkomme dette direktiv. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne vedtager disse bestemmelser, henvises der deri til dette direktiv, eller de ledsages ved offentliggørelsen af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Artikel 16

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. juni 1991.

På Kommissionens vegne

Martin BANGEMANN

Næstformand