II

(Ikke-lovgivningsmæssige retsakter)

FORORDNINGER

KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) Nr. 1252/2014

af 28. maj 2014

om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF for så vidt angår principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer til 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. 3, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Alle virksomme stoffer, der fremstilles i Unionen, herunder virksomme stoffer, som er bestemt til eksport, bør fremstilles i overensstemmelse med de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, som for øjeblikket er fastlagt i de tekniske retningslinjer for fremstilling af virksomme stoffer, som Kommissionen har offentliggjort. Det er nødvendigt at fastlægge principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer i en juridisk bindende retsakt.

(2) For at fremme brugen af harmoniserede standarder på globalt plan bør der fastlægges principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer i overensstemmelse med de retningslinjer for virksomme stoffer, der er fastsat af den internationale konference om harmonisering af krav til registrering af lægemidler (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

(3) Der bør fastsættes principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis i forbindelse med alle spørgsmål, aktiviteter og processer, som er væsentlige for fastlæggelse af kvaliteten af virksomme stoffer, f.eks. kvalitetsstyring, personale, lokaler og udstyr, dokumentation, materialestyring, produktion, kvalitetskontrol under produktionsprocessen, emballage, etikettering, laboratoriekontrol, returneringer, klager og tilbagekaldelser, aktiviteter udlagt i kontrakt og omemballering. For at sikre, at disse principper og retningslinjer overholdes, bør det kræves, at fremstillere af virksomme stoffer etablerer og implementerer et effektivt kvalitetsstyringssystem for disse stoffer.

(4) Personale, der arbejder under uhygiejniske forhold, er iført uhensigtsmæssig beklædning eller udfører potentielt kontaminerende aktiviteter i fremstillingsområdet, kan udgøre en risiko for det virksomme stofs kvalitet. Dette bør undgås ved hjælp af hygiejne- og sundhedsrutiner, som er passende i forhold til de fremstillingsprocesser, som udføres. Disse rutiner bør indgå i det kvalitetsstyringssystem, som er etableret af fremstilleren af det virksomme stof.

(5) For at sikre, at det virksomme stof er af tilfredsstillende kvalitet, er det nødvendigt at minimere potentiel kontaminering og krydskontaminering ved at indføre krav om anvendelse af anlæg, produktionsprocesser og beholdere, der er udformet til dette formål, såvel som krav om passende kontamineringskontrol.

([1]) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

(6) Det er især vigtigt at undgå krydskontaminering i forbindelse med fremstilling af virksomme stoffer, der er sundhedsfarlige for mennesker. Kontaminering af andre produkter med stærkt sensibiliserende virksomme stoffer kan udgøre en alvorlig trussel mod folkesundheden, eftersom eksponering for disse stoffer meget ofte fører til udvikling af overfølsomhed og allergiske reaktioner. Derfor bør fremstillingen af disse virksomme stoffer kun kunne finde sted i separate produktionsområder. Brugen af separate produktionsområder kan også være nødvendig i forbindelse med fremstillingen af virksomme stoffer, der kan være sundhedsfarlige for mennesker, på grund af deres styrke eller deres infektionsfremkaldende eller giftige egenskaber. Fremstilleren bør for så vidt angår disse stoffer foretage en vurdering af risiciene for menneskers sundhed og af behovet for separate produktionsområder.

(7) For at gøre det lettere at spore, identificere og løse mulige kvalitetsproblemer samt kontrollere overholdelsen af god fremstillingspraksis bør fremstilleren føre detaljerede skriftlige fortegnelser over alle de processer, som vedkommende udfører, og som vedrører fremstillingen af virksomme stoffer, herunder afvigelser fra disse processer.

(8) For at sikre, at lægemidler har passende standarder for kvalitet, sikkerhed og virkning, og for at beskytte folkesundheden bør fremstillere af et virksomt stof straks meddele fremstillere af lægemidler, der anvender det pågældende virksomme stof, om alle ændringer, der kan påvirke det virksomme stofs kvalitet.

(9) Det er nødvendigt at have hensigtsmæssige procedurer til registrering og undersøgelse af kvalitetsrelaterede klager og til gennemførelse af tilbagekaldelser af lægemidler for hurtigt at kunne løse kvalitetsproblemer og fjerne virksomme stoffer fra markedet, som ikke opfylder kvalitetsstandarderne eller udgør en alvorlig trussel mod folkesundheden.

(10) Når fremstilleren af et virksomt stof overdrager en del af fremstillingen til en anden part, er det vigtigt, at den anden parts ansvar med hensyn til overholdelse af god fremstillingspraksis og kvalitetsforanstaltninger præciseres skriftligt.

(11) Anvendelse af god fremstillingspraksis i forbindelse med omemballering og ometikettering er nødvendig for at undgå, at virksomme stoffer mærkes forkert eller kontamineres under processen —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Anvendelsesområde

I denne forordning fastlægges principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer til humanmedicinske lægemidler, herunder virksomme stoffer bestemt til eksport.

Artikel 2

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

1) »fremstilling«: enhver hel eller delvis materialemodtagelse, produktion, emballering, omemballering, etikettering, ometikettering, kvalitetskontrol eller frigivelse af virksomme stoffer og kontrol i forbindelse hermed

2) »udgangsmateriale for et virksomt stof«: ethvert stof, på basis af hvilket et virksomt stof fremstilles eller udvindes

3) »mellemprodukt til et virksomt stof«: et stof, som er fremkommet under produktionen af et virksomt stof, og som er bestemt til yderligere forarbejdning

4) »råvare«: ethvert stof, enhver reagens eller ethvert opløsningsmiddel, der påtænkes anvendt i produktionen af et virksomt stof, og som det virksomme stof ikke er direkte fremstillet eller udvundet af.

Artikel 3

Kvalitetsstyring

1. Fremstillere af virksomme stoffer (»fremstilleren«) etablerer, dokumenterer og implementerer et effektivt system til styring af kvaliteten af disse stoffer under de fremstillingsprocesser, som de udfører (»fremstillingsprocessen«). Ledelsen og det personale, der arbejder med fremstillingen, skal deltage aktivt i systemet.

Systemet skal sikre, at de virksomme stoffer opfylder de specifikationer for kvalitet og renhed, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 12, stk. 1.

Systemet skal omfatte styring af kvalitetsrisici.

2. Fremstilleren udpeger en kvalitetsenhed, som er uafhængig af produktionsenheden, og som er ansvarlig for kvalitetssikring og kvalitetskontrol.

3. Fremstilleren gennemfører regelmæssigt interne audit og følger op på resultaterne.

Artikel 4

Personale

1. Fremstilleren sikrer, at der findes et tilstrækkeligt antal medarbejdere, som gennem uddannelse eller erfaring har opnået de kvalifikationer, der er nødvendige for at gennemføre og føre tilsyn med fremstillingen af virksomme stoffer.

2. Personalet skal iagttage god hygiejne i fremstillingsområdet. Medarbejdere må ikke få adgang til fremstillingsområdet, hvis de

a) lider af en smitsom sygdom eller har åbne sår eller andre dermatologiske lidelser på den eksponerede kropsoverflade, der kan indvirke negativt på det virksomme stofs kvalitet og renhed

b) er iført beklædning, som er synligt snavset, eller som ikke beskytter det virksomme stof mod potentiel kontaminering fra medarbejderne eller ikke beskytter medarbejderne mod eksponering for virksomme stoffer, der er potentielt sundhedsfarlige

c) på det tidspunkt, de træder ind i fremstillingsområdet, udfører aktiviteter, der kan kontaminere eller på anden måde udgøre en risiko for det virksomme stofs kvalitet.

Artikel 5

Bygninger og anlæg

1. Bygninger og anlæg, der anvendes ved fremstillingen af virksomme stoffer, placeres, udformes og konstrueres på en sådan måde, at de er velegnede til deres formål og lette at rengøre og vedligeholde under hensyntagen til den type fremstilling eller det trin i fremstillingen, som bygningerne og anlæggene anvendes til.

Anlæg og materiale- og personalestrømmen gennem dem udformes således, at det sikres, at forskellige stoffer og materialer holdes adskilt og ikke kontaminerer hinanden.

2. Bygninger vedligeholdes, repareres og renholdes på passende vis.

3. Stærkt sensibiliserende virksomme stoffer skal produceres i separate produktionsområder.

Ved udførelsen af produktionsprocesser vurderer fremstilleren også behovet for separate produktionsområder til andre virksomme stoffer, der kan være sundhedsfarlige for mennesker på grund af deres styrke eller deres infektionsfremkaldende eller giftige egenskaber. I forbindelse med vurderingen evalueres disse virksomme stoffers risiko for menneskers sundhed, idet der tages hensyn til det virksomme stofs styrke, toksicitet, infektivitet og de risikominimeringsprocedurer, der er indført. Vurderingen dokumenteres skriftligt.

Hvis vurderingen viser, at der er en risiko for menneskers sundhed, skal det virksomme stof produceres i separate produktionsområder.

Artikel 6

Udstyr

1. Udstyr, der anvendes ved fremstillingen af virksomme stoffer, skal udformes, dimensioneres og placeres på en måde, der passer til dets påtænkte anvendelse, rengøring, vedligeholdelse og om nødvendigt hygiejnisering.

Udstyr skal konstrueres og anvendes således, at overflader, der kommer i kontakt med råvarer, udgangsmaterialer for et virksomt stof, mellemprodukter til et virksomt stof eller virksomme stoffer ikke ændrer kvaliteten af råvarerne, udgangsmaterialerne for et virksomt stof, mellemprodukterne til et virksomt stof eller de virksomme stoffer i en sådan grad, at de ikke længere opfylder de specifikationer, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 12, stk. 1.

2. Fremstilleren fastlægger skriftlige procedurer for rengøring af udstyr og den efterfølgende kontrol af dets egnethed til anvendelse i fremstillingsprocessen.

3. Det udstyr til kontrol, vejning, måling, overvågning og test, som er afgørende for sikring af det virksomme stofs kvalitet, skal kalibreres i overensstemmelse med skriftlige procedurer og en fastlagt tidsplan.

Artikel 7

Dokumentation og fortegnelser

1. Fremstilleren etablerer og opretholder et dokumentationssystem og skriftlige procedurer, som omfatter fremstillingsprocessen.

Alle dokumenter i forbindelse med fremstillingsprocessen udarbejdes, revideres, godkendes og distribueres i overensstemmelse med skriftlige procedurer.

Fremstilleren skal føre fortegnelser over mindst følgende elementer i forbindelse med fremstillingsprocessen:

1) rengøring og anvendelse af udstyret

2) oprindelse af råvarer, udgangsmaterialer for et virksomt stof og mellemprodukter til et virksomt stof

3) kontrol i forbindelse med råvarer, udgangsmaterialer for et virksomt stof og mellemprodukter til et virksomt stof

4) anvendelse af råvarer, udgangsmaterialer for et virksomt stof og mellemprodukter til et virksomt stof

5) etikettering af de virksomme stoffer og af emballeringsmaterialerne

6) overordnet vejledning for produktionen

7) batchproduktion og -kontrol

8) laboratoriekontrol.

Udstedelse, revision, erstatning og tilbagekaldelse af dokumenter vedrørende fremstillingsprocessen kontrolleres, og der føres fortegnelser over revision, erstatning og tilbagekaldelse.

2. Alle kvalitetsrelaterede aktiviteter, der gennemføres under fremstillingsprocessen, skal registreres på det tidspunkt, de udføres. Enhver afvigelse fra de i stk. 1 omhandlede skriftlige procedurer skal dokumenteres og forklares. Afvigelser, der påvirker det virksomme stofs kvalitet, eller som forhindrer, at det virksomme stof opfylder de i artikel 12, stk. 1, omhandlede specifikationer, skal undersøges, og undersøgelsen og dens konklusioner skal dokumenteres.

3. Efter gennemførelsen af produktions- og kontrolaktiviteter skal fremstilleren opbevare alle produktions- og kontrolfortegnelser i mindst et år efter batchens udløbsdato. For et virksomt stof med datoer for fornyet test skal fremstilleren opbevare fortegnelserne, i mindst tre år efter at den fuldstændige batch er blevet markedsført.

Artikel 8

Materialestyring

1. Fremstilleren skal have skriftlige procedurer, der sikrer kvaliteten af det indgående materiale, og som omfatter følgende:

1) modtagelse

2) identifikation

3) karantæne

4) opbevaring

5) håndtering

6) prøveudtagning

7) afprøvning

8) godkendelse

9) afvisning.

2. Fremstilleren skal have et system til evaluering af leverandører af kritiske materialer.

Artikel 9

Produktionskontrol og proceskontrol

1. Produktionsaktiviteter skal underkastes kontrol for at overvåge og tilpasse produktionsprocessen eller verificere, at det virksomme stof er i overensstemmelse med specifikationerne for kvalitet og renhed i henhold til artikel 12, stk. 1. Produktionsaktiviteter, som er afgørende for sikringen af, at det virksomme stof opfylder de i artikel 12, stk. 1, omhandlede kvalitetsspecifikationer, gennemføres under visuel overvågning af sagkyndigt personale eller underkastes en tilsvarende kontrol.

2. Vejning og måling af råvarer og udgangsmaterialer for et virksomt stof skal være præcis og udføres på en måde, som ikke påvirker deres anvendelsesegnethed.

3. Produktionsaktiviteter, herunder enhver aktivitet efter rensning af mellemprodukter til et virksomt stof eller af det virksomme stof, skal udføres på en måde, som forhindrer råvarer, udgangsmaterialer for et virksomt stof eller mellemprodukter til et virksomt stof og virksomme stoffer i at blive kontamineret med andre materialer.

Artikel 10

Emballering og etikettering

1. Beholdere skal i tilstrækkelig grad beskytte mod forringelse eller kontaminering af det virksomme stof fra det øjeblik, det virksomme stof emballeres, til det anvendes i fremstillingen af lægemidler.

2. Opbevaring, påtryk og anvendelse af etiketter på virksomme stoffers emballage skal kontrolleres. Etiketter skal indeholde de oplysninger, der er nødvendige for at sikre det virksomme stofs kvalitet.

Artikel 11

Markedsføring

Et virksomt stof må ikke markedsføres, før kvalitetsenheden har frigivet det til salg.

Artikel 12

Laboratoriekontrol

1. Fremstilleren fastsætter specifikationer for kvaliteten og renheden af det virksomme stof, der fremstilles, og for de råvarer, udgangsmaterialer for et virksomt stof og mellemprodukter til et virksomt stof, der anvendes i processen.

2. Der gennemføres laboratorietest for at verificere overensstemmelsen med de i stk. 1 nævnte specifikationer.

Fremstilleren udsteder analysecertifikater for hver batch af virksomme stoffer på anmodning af:

a) en medlemsstats kompetente myndigheder

b) fremstillere af virksomme stoffer, der direkte eller indirekte får leveret det virksomme stof med henblik på yderligere forarbejdning, emballering, omemballering, etikettering eller ometikettering af det virksomme stof

c) distributører og formidlere af virksomme stoffer

d) fremstillere af lægemidler, der direkte eller indirekte får leveret det virksomme stof.

3. Fremstilleren overvåger ved hjælp af stabilitetsundersøgelser det virksomme stofs stabilitet. Udløbsdatoen eller datoen for fornyet test af virksomme stoffer fastsættes på grundlag af en evaluering af dataene fra stabilitetsundersøgelserne. Passende identificerede prøver af det virksomme stof opbevares i overensstemmelse med en prøveudtagningsplan, der er fastlagt på grundlag af det virksomme stofs holdbarhed.

Artikel 13

Validering

Fremstilleren etablerer og gennemfører en valideringspolitik for de processer og procedurer, som er afgørende for sikring af, at de virksomme stoffer opfylder de specifikationer for kvalitet og renhed, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 12, stk. 1.

Artikel 14

Kontrol af ændringer

1. Inden fremstilleren indfører ændringer i fremstillingsprocessen, som kan påvirke produktionen af og kontrollen med det virksomme stof, skal vedkommende evaluere disse ændringers potentielle indvirkning på det virksomme stofs kvalitet.

2. Der må ikke gennemføres ændringer i fremstillingsprocessen, som indvirker negativt på det virksomme stofs kvalitet.

3. Fremstilleren af et virksomt stof underretter straks fremstillerne af lægemidler, som vedkommende leverer det virksomme stof til, om alle ændringer i fremstillingsprocessen, som kan påvirke det virksomme stofs kvalitet.

Artikel 15

Afvisning og returneringer

1. Batcher af virksomme stoffer og mellemprodukter til et virksomt stof, som ikke er i overensstemmelse med de specifikationer, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 12, stk. 1, skal afvises, mærkes som afviste og holdes i karantæne.

2. Fremstillere, som oparbejder eller omarbejder afviste batcher af et virksomt stof, som ikke er i overensstemmelse med specifikationerne, eller som genindvinder råvarer og opløsningsmidler med henblik på genanvendelse i fremstillingsprocessen, skal følge de procedurer, der er fastlagt i overensstemmelse med artikel 7, stk. 1, og gennemføre passende kontrol for at sikre, at:

a) det oparbejdede eller omarbejdede virksomme stof opfylder de kvalitetsspecifikationer, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 12, stk. 1

b) de genindvundne råvarer og opløsningsmidler er egnede til den påtænkte anvendelse i fremstillingsprocessen

3. Returnerede virksomme stoffer skal identificeres som sådanne og holdes i karantæne.

Artikel 16

Klager og tilbagekaldelser

1. Fremstilleren registrerer og undersøger alle kvalitetsrelaterede klager.

2. Fremstilleren etablerer procedurer for tilbagekaldelse af virksomme stoffer fra markedet.

3. Hvis det tilbagetrukne virksomme stof udgør en alvorlig risiko for folkesundheden, underretter fremstilleren straks de kompetente myndigheder.

Artikel 17

Kontraktfremstilling

1. En fremstillingsaktivitet eller en aktivitet i tilknytning hertil, som udføres på vegne af fremstilleren af det virksomme stof af en anden part (»kontraktfremstilleren«), skal være omfattet af en skriftlig kontrakt.

Kontraktfremstillerens ansvar med hensyn til god fremstillingspraksis skal klart fremgå af kontrakten.

2. Fremstilleren af det virksomme stof kontrollerer, om de aktiviteter, som en kontraktfremstiller udfører, er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

3. En fremstillingsaktivitet eller en aktivitet i tilknytning hertil, som er overdraget til en kontraktfremstiller, må ikke gives i underentreprise til en tredjepart uden skriftligt samtykke fra fremstilleren af det virksomme stof.

Artikel 18

Omemballering

Hvis en fremstiller omemballerer det virksomme stof i en beholder, som adskiller sig fra den oprindelige beholder med hensyn til volumen, det materiale, som den er fremstillet af, eller lystæthed, skal vedkommende gennemføre stabilitetsundersøgelser af det virksomme stof og angive en udløbsdato eller en dato for fornyet test af stoffet på basis af disse undersøgelser.

Artikel 19

Ikrafttrædelse

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 25. maj 2015.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 28. maj 2014.

På Kommissionens vegne
José Manuel BARROSO
Formand