

EB - GMP

# LEIÐBEININGAR UM GÓÐA FRAMLEIÐSLUHÆTTI Í LYFJAGERÐ

LYFJAEFTIRLIT RÍKISINS

FEBRÚAR 1997

#####

## Efnisyfirlit

Íslenskri þýðingu EB-GMP fylgt úr hlaði

**INNGANGUR**

**ORÐSKÝRINGAR**

**1. kafli GÆÐASTJÓRNUN**

Grundvallarreglur

Gæðatrygging

Góðir framleiðsluhættir í lyfjagerð (GMP)

Gæðaeftirlit

**2. kafli STARFSFÓLK**

Grundvallarreglur

Almennar athugasemdir

Lykilstarfsmenn

Þjálfun

Heilbrigðiseftirlit

**3. kafli HÚSNÆÐI OG BÚNAÐUR**

Grundvallarreglur

## HÚSNÆÐI

Almennar athugasemdir

Vinnslusvæði

Geymslusvæði

Gæðaeftirlitssvæði

Önnur svæði

## BÚNAÐUR

### **4. kafli SKJALFÆRSLA**

Grundvallarreglur

Almennar athugasemdir

Nauðsynleg skjöl

Gæðalýsingar fyrir hráefni og pökkunarefni

Gæðalýsingar fyrir millivöru og ópakkaða vöru

Gæðalýsingar fyrir fullunna vöru

Framleiðsluforskrift og vinnslufyrirmæli

Pökkunarfyrirmæli

Framleiðslulotuskrá

Pökkunarlotuskrár

Verklagsreglur og skýrslur

Móttaka

Sýnataka

Prófun

Annað

### **5. kafli VINNSLUFERLIÐ**

Grundvallarreglur

Almennar athugasemdir

Aðgerðir til að koma í veg fyrir víxlmengun meðan á vinnslu stendur

Gilding

Hráefni

Vinnsla á milliframleiðslu og ópakkaðri vöru

Pökkunarefni

Pökkun

Fullunnin vara

Framleiðsluefni sem er hafnað, sameinað eða endursent

## **6. kafli GÆÐAEFTIRLIT**

Grundvallarreglur

Almennar athugasemdir

Góðir starfshættir á gæðaeftirlitsstofu

Skjalfærsla

Sýnataka

Prófun

## **7. kafli FRAMLEIÐSLA OG PRÓFANIR SAMKVÆMT VERKSAMNINGI**

Grundvallarreglur

Almennar athugasemdir

Verkkaupinn

Verktakinn

Samningurinn

## **8. kafli KVARTANIR OG INNKÖLLUN Á VÖRU**

Grundvallarreglur

Kvartanir

Innkallanir

## **9. kafli INNRI ÚTTEKTIR**

Grundvallarreglur

\* \* \* \* \*

**VIÐAUKAR við**

**LEIÐBEININGAR UM GÓÐA FRAMLEIÐSLUHÆTTI Í LYFJAGERÐ**

(hafa ekki verið þýddir á íslensku og fylgja því ekki heftinu)

1. Framleiðsla sæfðra lyfja.
2. Framleiðsla lífefnalyfja handa mönnum.
3. Framleiðsla geislavirkra lyfja.
4. Framleiðsla á dýralyfjum öðrum en ónæmislyfjum.
5. Framleiðsla á ónæmislyfjum fyrir dýr.
6. Framleiðsla á lyfjagasi.
7. Framleiðsla á jurtalyfjum.
8. Sýnataka af hráefnum og pökkunarefnum.
9. Framleiðsla á lausnum, kremum og smyrslum.
10. Framleiðsla innöndunarlyfja undir þrýstingi, með skammtaúðara.
11. Tölvukerfi.
12. Notkun jónaðrar geislunar við lyfjaframleiðslu.
13. Framleiðsla á lyfjum til klínískra prófana.
14. Framleiðsla á lyfjum úr blóði og blóðvökva.

### **Íslenskri þýðingu EB-GMP fylgt úr hlaði**

Ísland er eitt þriggja EFTA ríkja sem aðild á að Evrópska efnahagssvæðinu ásamt ríkjum Evrópusambandsins. Tilskipanir Evrópusambandsins um lyf eru því í gildi hér á landi, samanber lyfjalög nr. 93/1994.

Á árinu 1992 gaf Evrópusambandið út Leiðbeiningar um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð sem Lyfjaeftirlits ríkisins hefur lagt til að verði almennt nefndar EB-GMP. Leiðbeiningarnar birtast hér í fyrsta sinn í íslenskri þýðingu. Komi upp ágreiningur um einstök ákvæði leiðbeininganna gildir enski frumtextinn.

Með þessari íslensku þýðingu á EB-GMP fylgir enskt-íslenskt og íslenskt-enskt orðasafn.

Ísland á aðild að samningnum um gagnkvæma viðurkenningu á lyfjaeftirliti og hefur nýjasta útgáfa PIC-GMP\* á hverjum tíma verið í gildi hér á landi frá því að *Grundvallarstaðlar góðra framleiðsluhátta í lyfjagerð* voru fyrst gefnir út í desember 1974. Lyfjaeftirlit ríkisins vekur athygli á því að EB-GMP eru nær samhljóða PIC-GMP ef undan er skilinn liður 2.4 í 2. kafla, sem fjallar um ábyrgðarhafa og hlutverk hans, og einstaka vísanir í tilskipanir Evrópusambandsins.

\*Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products, document PH 5/89, September 1989 eða document PH 5/92, May 1992 gefið út í nafni Convention for the Mutual Recognition of Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products.

Lyfjaeftirlit ríkisins vill í þessu samhengi benda á dreifibréf nr. 7/1991 LER þar sem fjallað er um þessar sömu leiðbeiningar og gildi þeirra hér á landi og hver mismunurinn er á PIC-GMP og EB-GMP. Þar kemur meðal annars fram að krafa um gæðastjórnun á grundvelli leiðbeininganna á við um alla starfsemi sem varðar

lyf, hvort sem um er að ræða framleiðslu, innkaup, birgðahald eða dreifingu (heildsölu-/smásölu-).

Lyfjaeftirlit ríkisins vekur athygli á skilgreiningu EB-GMP á lyfi (medicinal product) í orðskýringum, sem er í samræmi við skilgreiningu tilskipunar 65/65/EBE.

Þegar þetta er ritað eru í gildi 14 viðaukar við EB-GMP. Ekki er gert ráð fyrir að þeir verði þýddir á íslensku í fyrirsjáanlegri framtíð.

Hér á eftir er birtur þýddur og aðlagður inngangur framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins að EB-GMP frá því í janúar 1992.

Lyfjaeftirlit ríkisins, febrúar 1997.

#####

## LEIÐBEININGAR UM GÓÐA FRAMLEIÐSLUHÆTTI

### Í LYFJAGERÐ

#### INNGANGUR

Lyfjaiðnaðurinn á Evrópska efnahagssvæðinu gerir miklar kröfur um gæðatryggingu við þróun og framleiðslu lyfja og eftirlit með framleiðslunni. Krafan um að lyf sé því aðeins á markaði að veitt hafi verið markaðsleyfi fyrir það, tryggir að heilbrigðisyfirvöld leggi mat á hvort gæði, virkni og öryggi þess sé í samræmi við gildandi kröfur. Fyrirkomulag við veitingu framleiðsluleyfa tryggir, að öll lyf sem heimilt er að markaðssetja innan Evrópska efnahagssvæðisins eru framleidd hjá fyrirtækjum sem hafa heimild til að framleiða lyf og sem eru undir reglulegu eftirliti til þess bærri yfirvalda. Þess er krafist að allir lyfjaframleiðendur innan Evrópska efnahagssvæðisins séu handhafar framleiðsluleyfis hvort sem lyfin eru seld innan svæðisins eða utan.

Á árinu 1991 samþykkti framkvæmdastjórn Evrópusambandsins tvær tilskipanir þar sem settar voru fram meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð (GMP). Fyrri tilskipunin nr. 91/356/EBE\*, fjallar um lyf sem ætluð eru mönnum og sú síðari nr. 91/412/EBE\*\*, um lyf fyrir dýr. Í janúar 1992 gaf framkvæmdastjórn Evrópusambandsins út ítarlegar leiðbeiningar með heitinu *Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in The European Community*, sem eru í samræmi við ákvæði framangreindra tilskipana. Leiðbeiningarnar er að finna á íslensku í meðfylgjandi riti *Leiðbeiningar um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð (EB-GMP)*, sem í daglegu tali eru kallaðar GMP.

Leiðbeiningarnar eru meðal annars notaðar til þess að leggja mat á umsóknir um framleiðsluleyfi og sem viðmiðun þegar gert er eftirlit hjá lyfjaframleiðendum.

\*Commission Directive of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use.

\*\*Commission Directive of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products.

Sérhver sá sem framkvæmir eina eða fleiri aðgerðir í framleiðsluferli lyfs frá kaupum á hráefni til lokasamþykktar framleiðslulotu verður að vera handhafi framleiðsluleyfis, samanber ákvæði 16. gr. tilskipunar 75/319/EBE og 24. gr. tilskipunar 81/851/EBE, með síðari breytingum. Handhafi leyfisins verður að fylgja meginreglum GMP eins og þær eru settar fram í tilskipununum og í EB-GMP. Meginreglurnar eiga einnig við um alla aðra umfangsmikla lyfjaframleiðsluferla svo sem á sjúkrahúsum, framleiðslu á lyfjum til klínískra prófana og um heilðsludreifingu, eftir því sem við á.

Öll ríki á Evrópska efnahagssvæðinu og lyfjaiðnaðurinn eru sammála um að gera skuli sömu GMP kröfur til framleiðslu á lyfjum fyrir dýr og gerðar eru til framleiðslu á lyfjum fyrir menn. Í tveimur viðaukum við EB-GMP, sem sérstaklega eiga við um framleiðslu á dýralyfjum og framleiðslu á ónæmislyfjum fyrir dýr\*, er tekið nákvæmar á vissum atriðum til að laga GMP Leiðbeiningarnar að framleiðslu á dýralyfjum.

\*Immunological veterinary medicinal products.

EB-GMP er skipt í níu kafla og í upphafi hvers kafla kemur fram sú grundvallarregla sem er meginefni hans. 1. kafli fjallar um gæðastjórnun og er þar lýst grundvallarhugtakinu gæðatryggingu eins og það er notað í lyfjaframleiðslu. Kaflarnir sem á eftir koma fjalla hver um sig um grundvallarreglu sem er gæðatryggingarmarkmið þess kafla og í textanum eru nægar upplýsingar fyrir framleiðandann til að hann geti gert sér grein fyrir þeim atriðum sem nauðsynleg eru til að koma megi grundvallarreglunni í framkvæmd.

Til viðbótar almennu efni Leiðbeininga um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð, sem fjallað er um í köflunum níu, fylgir röð viðauka sem hver um sig fjallar ítarlegar um sérstök svið lyfjaframleiðslu. Mismunandi viðaukar geta samtímis átt við um sömu framleiðsluferla (t.d. viðauki um vinnslu á sæfðum lyfjum og um geislavirk lyf og/eða lífefnalyf).

Leiðbeiningunum fylgir listi yfir hugtök - orðskýringar - sem notuð eru í þeim ásamt skilgreiningu þeirra.

Fyrsta útgáfa EB-GMP var gefin út af Evrópusambandinu árið 1989, ásamt viðauka um framleiðslu á sæfðum lyfjum. Meðfylgjandi útgáfa EB-GMP kom, eins og fyrr segir, fyrst út árið 1992 ásamt sama viðauka um framleiðslu á sæfðum lyfjum. Í inngangi að þeirri útgáfu kom fram krafan um að lyfjaframleiðsla innan

Evrópusambandsins ætti að uppfylla skilyrði GMP eigi síðar en 1. janúar 1992. Viðauki 1 um framleiðslu á sæfðum lyfjum hefur verið endurskoðaður og tók endurskoðuð útgáfa hans gildi 1. janúar 1997. Níu viðaukar um framleiðslu á lyfjum fyrir menn voru gefnir út með EB-GMP 1992, en þeir tóku gildi 1991. Þrátt fyrir að viðaukunum níu hefði verið dreift víða áður en þeir voru samþykktir, var ákveðið að framleiðendur fengju frest til 1. janúar 1993 til að uppfylla skilyrði sem í þeim eru sett. Tilskipun 91/412/EBE um GMP fyrir dýrallyf tók gildi 23. júlí 1993, og framleiðsla á dýrallyfjum átti að uppfylla skilyrði Leiðbeininganna um GMP, auk tveggja nýrra viðauka um dýrallyf, eigi síðar en þá.

Samþykkt var að leiðbeiningar um framleiðslu á virkum efnum til lyfjagerðar, sem gefnar voru út af Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)\* \* 6. júní 1987, væru viðeigandi viðmiðun fyrir framleiðendur og grunnur fyrir eftirlit til þess bærra yfirvalda, þegar um er að ræða framleiðslu á virkum efnum til lyfjagerðar.

\* \* Samningur um gagnkvæma viðurkenningu á lyfjaeftirliti.

Leiðbeiningunum er ekki ætlað að ná til öryggisatriða sem varða starfsmenn sem vinna við framleiðslu. Þau geta haft mikla þýðingu við framleiðslu á til dæmis lyfjum sem innihalda mjög virk efni, lífefnallyfjum eða geislavirkum lyfjum, en um slík öryggisatriði er fjallað í sérstakri löggjöf Evrópusambandsins eða viðkomandi ríkis.

Gengið er út frá því í EB-GMP að skilyrði markaðsleyfisins sem varða öryggi, gæði og virkni lyfja, séu kerfisbundið ofin inn í fyrirkomulag á framleiðslu, eftirliti og lokasamþykkt lyfja hjá handhafa framleiðsluleyfisins.

Leiðbeiningarnar voru samdar með það að markmiði að þær myndu koma í stað þjóðbundinna eða annarra viðeigandi krafna um GMP.

Ekki verður litið fram hjá því að til eru aðrar aðferðir en þær sem lýst er í EB-GMP og sem eru ásættanlegar svo að ná megi grundvallarmarkmiðum um gæðatryggingu. Leiðbeiningunum er ekki ætlað að hindra þróun nýrra hugmynda eða nýrrar tækni sem hefur verið gilduð og sem gefur gæðatryggingu sem er að minnsta kosti jafngild þeirri sem Leiðbeiningarnar gera ráð fyrir.

Fram kom í inngangi að útgáfu EB-GMP 1992 að þær yrðu endurskoðaðar reglulega og breytingar á þeim væru fyrirsjáanlegar. Raunin hefur þó orðið sú að Leiðbeiningar um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð eru ennþá, í upphafi árs 1997, óbreyttar og ekki fyrirsjáanlegt að breytingar verði gerðar á þeim á næstu árum.

#####

## **ORÐSKÝRINGAR**

Þær skilgreiningar sem settar eru fram hér að neðan eiga við um orðanotkun sem viðhöfð er í þessum leiðbeiningum. Orðin geta haft aðra merkingu í öðru samhengi.

### ÁBYRGÐARHAFI (qualified person)

Ábyrgðarhafinn er ábyrgur fyrir lokasamþykkt hverrar framleiðslulotu lyfs sem fer í dreifingu. Hann skal uppfylla lágmarkskröfur sem gerðar eru um vísindalega og tæknilega þekkingu, eins og þær eru settar fram í 23. gr. tilskipunar nr. 75/319/EBE og 31. gr. tilskipunar nr. 81/851/EBE.

### BANNLAGER (quarantine)

Einangrun hráefnis, pökkunarefnis, ópakkaðrar eða fullunninnar vöru í aflokuðu rými eða á annan raunhæfan hátt meðan beðið er ákvörðunar um hvort efnið eða varan skuli samþykkt eða hafnað.

### ENDURSENDING (return)

Þegar lyf, sem kunna að vera gölluð, eru send aftur til framleiðanda eða þess sem dreifir lyfinu.

### ENDURVINNSLA (reprocessing)

Þegar lota eða hluti af lotu, sem ekki reynist af nægilegum gæðum, er fjarlægð úr skilgreindu vinnslustigi og endurunnin, til þess að gæði verði viðunandi með einni eða fleiri viðbótaraðgerðum.

### FERLISEFTIRLIT (in-process control)

Athuganir sem framkvæmdar eru meðan á vinnslu stendur til að hafa eftirlit með vinnsluferlinu og breyta því ef nauðsyn krefur svo tryggt sé að varan uppfylli kröfur sem tilgreindar eru í þeirri gæðalýsingu sem unnið er eftir. Líta má á eftirlit með umhverfi eða búnaði sem þátt í ferliseftirliti.

### FRAMLEIÐANDI (manufacturer)

Handhafi framleiðsluleyfis.

### FRAMLEIÐSLA (manufacture)

Allar aðgerðir við innkaup á efnum og vöru, svo og vinnsluferli, gæðaeftirlit, samþykki, geymsla og dreifing lyfja, ásamt tilheyrandi eftirliti.

### FULLUNNIN VARA (finished product)

Lyf sem farið hefur í gegnum öll vinnslustig, þar á meðal pökkun í endanlegar umbúðir.

### GILDING (validation)

Það að sýna fram á, í samræmi við grundvallarreglur góðra framleiðsluhátta í lyfjagerð, að sérhver aðferð, ferli, búnaður, efni, starfsemi eða kerfi leiði í raun til þess árangurs sem ætlast er til (sjá einnig STAÐFESTING).

### GÆÐAEFTIRLIT (quality control)



Sjá 1. kafla.

#### GÆDALÝSING (specification)

Sjá 4. kafla.

#### HRÁEFNI (starting material)

Efni sem notað er í vinnslu á lyfjum, að undanskildu pökkunarefni.

#### HREINT SVÆÐI (clean area)

Svæði þar sem höfð er skilgreind stjórn á umhverfismengun af völdum efnisagna og örvera og sem er þannig útbúið og notað að komið sé í veg fyrir að mengunarvaldar komist þar inn, myndist eða viðhaldist.

Athugasemd: Mismunandi stig á stjórnun umhverfismengunar eru skilgreind í viðbótarleiðbeiningum um framleiðslu á sæfðum lyfjum.

#### KVÖRDUN (calibration)

Þær aðgerðir í heild sem beitt er við tilgreindar aðstæður til að sýna fram á hver tengsl eru á milli gilda sem mælitæki eða mælikerfi sýna eða gilda sem fást úr efnismælingu og samsvarandi þekktra gilda viðmiðunarstaðals.

#### LOTA (batch (lot))

Ákveðið magn hráefnis, pökkunarefnis eða vöru sem unnið er í einni vinnsluadgerð eða í röð vinnsluadgerða, þannig að gera megi ráð fyrir að efnið eða varan sé einsleit.

Athugasemd: Til að ljúka megi ákveðnum framleiðsluskrefum kann að reynast nauðsynlegt að skipta lotu í hlutalotur, sem síðan eru færðar saman í endanlega lotu sem er einsleit. Ef um er að ræða samfellda framleiðslu verður lota að svara til tilgreinds hluta vinnslunnar, sem einkennist af því að vera einsleitur.

Eftirfarandi skilgreiningu er að finna í tilskipun 75/318/EBE varðandi eftirlit með fullunninni vöru: „Við gæðaeftirlit á fullunnu lyfi er litið svo á að til hverrar framleiðslulotu lyfs teljist allar einingar lyfjaforms sem gerðar eru úr sama upprunalega efnismassa og ein og sama röð framleiðsluadgerða eða ein og sama sæfingaraðgerðin hefur verið gerð á eða, sé um samfellt framleiðsluferli að ræða, allar einingar sem framleiddar eru á ákveðnum tíma.”

#### LOTUNÚMER (batch number (lot number))

Tölur og/eða bókstafir sem mynda einkennandi samsetningu og sem lota er auðkennd með.

#### LOTUSAMEINING (recovery)

Þegar fyrri lotur eða hlutar þeirra, sem eru af þeim gæðum sem krafist er, eru felldar inn í aðra lotu á skilgreindu framleiðslustigi.

#### LYF (medicinal product)

Hvers konar efni eða efnasamsetningar sem ætlaðar eru til lækninga, fróunar eða varnar gegn sjúkdómum í mönnum eða dýrum.

Enn fremur teljast hvers konar efni eða efnasamsetningar lyf ef þau mega koma í eða á líkama manna eða dýra og eru notuð til að greina sjúkdóma, laga eða breyta líffærastarfsemi manna eða dýra eða færa hana í rétt horf.

#### MILLIVARA (intermediate product)

Vara sem unnin hefur verið að hluta og sem fara verður í gegnum fleiri vinnsluþrep áður en hún verður að ópakkaðri vöru.

#### ÓPÖKKUÐ VARA (bulk product)

Vara sem farið hefur í gegnum öll vinnsluþrep fram að endanlegri pökkun.

#### PÖKKUN (packaging)

Allar aðgerðir, þar á meðal áfylling og merking, sem framkvæma þarf á ópakkaðri vöru þannig að hún verði að fullunninni vöru.

Athugasemd: Almennt verður ekki litið svo á að áfylling lyfja, sem eiga að vera sæfð, sé hluti pökkunar, þar sem í því tilviki er ópökkuð varan áfyllt innra ílát sem ekki hefur endanlega verið búið um.

#### PÖKKUNAREFNI (packaging material)

Efni, sem notað er við pökkun lyfja, að frátöldum ystu pakkningum sem notaðar eru við flutning. Með innra (primary) eða ytra (secondary) pökkunarefni er átt við hvort því sé ætlað að vera í beinni snertingu við vöruna eða ekki.

#### SKRÁ (record)

Sjá 4. kafla.

#### SLÚSA (air lock)

Aflukt rými með einni eða fleiri dýrum staðsett milli tveggja eða fleiri herbergja, sem til dæmis eru flokkuð á mismunandi hátt eftir hreinleika, til að hafa stjórn á loftflæði milli herbergjanna þegar fara þarf þar inn. Slúsa er gerð og ætluð ýmist fyrir fólk eða vörur.

## STAÐFESTING (qualification)

Það að ganga úr skugga um að búnaður vinni rétt og leiði í raun til þess árangurs sem til er ætlast. Orðið gilding er stundum notað í víðari merkingu, þannig að það feli í sér hugtakið staðfesting.

## SÆFT (sterility)

Með orðinu sæft er átt við að engar lifandi örverur séu til staðar. Öll skilyrði sæfiprófana eru sett fram í Evrópsku lyfjaskránni.\*

\*Verklagsreglur og varúðarráðstafanir sem er beitt skulu vera þannig að yfirgnæfandi líkur séu á að ekki séu fleiri en ein lifandi örvera í milljón einingum af tilbúinni vöru.

## UPPGJÖR (reconciliation)

Samanburður, þar sem réttmætt tillit er tekið til eðlilegra vika frá því magni af vöru eða efni sem reiknað er út að sé notað eða fáið og þess sem í raun er notað eða fæst.

## VERKLAG, VERKLAGSREGLA (procedures)

Lýsing á þeim aðgerðum sem framkvæma skal, þeim varúðarráðstöfunum sem ber að viðhafa og þeim ráðstöfunum sem ber að gera, er beint eða óbeint tengjast framleiðslu á lyfjum.

## VINNSLUFERLI (production)

Allar aðgerðir sem varða tilbúning lyfs, frá móttöku efnis, vinnslu og pökkun til lokafrágangs á fullunninni vöru.

## VÍXLMENGUN (cross contamination)

Mengun hráefnis eða vöru með öðru efni eða annarri vöru.

#####

## **1. kafli GÆÐASTJÓRNUN**

### **Grundvallarreglur**

Handhafi framleiðsluleyfis verður að framleiða lyf með þeim hætti að tryggt sé að þau hæfi fyrirhugaðri notkun, séu í samræmi við skilyrði sem liggja til grundvallar markaðsleyfinu og stofni ekki sjúklingum í hættu vegna ófullnægjandi öryggis, gæða eða virkni. Það er á ábyrgð yfirstjórnar fyrirtækis að ná þessum gæðamarkmiðum. Þetta krefst þess að starfsmenn í mörgum mismunandi deildum, á öllum stigum innan fyrirtækis, einnig birgjar og þeir sem lyfjunum dreifa, taki þátt í og leggi sig fram um að uppfylla gæðakröfurnar. Til að treysta megi að gæðamarkmiðum sé náð verður að vera fyrir hendi gæðatryggingarkerfi. Slíkt kerfi verður að vera uppbyggt á heildstæðan hátt, vera réttilega fylgt og fela í sér góða framleiðsluhætti og þar með gæðaeftirlit. Færa ber tæmandi skýrslur um slíkt kerfi, og hafa eftirlit með skilvirkni þess. Sjá ber öllum þáttum gæðatryggingarkerfisins fyrir nægilegum fjölda af hæfu starfslíði, viðeigandi og fullnægjandi húsnæði, búnaði og aðstöðu. Auk þessa

hvíla lagalegar skyldur á handhafa framleiðsluleyfisins og ábyrgðarhafanum (ábyrgðarhöfunum).

1.1 Grundvallarhugtökin gæðatrygging, góðir framleiðsluhættir og gæðaeftirlit eru hvert öðru tengd. Þeim er lýst hér til að undirstrika skyldleika og grundvallarmikilvægi þeirra við vinnslu og eftirlit með lyfjum.

## Gæðatrygging

1.2 Gæðatrygging er víðtækt hugtak og nær til allra þátta sem hver fyrir sig, eða sameiginlega, hefur áhrif á gæði vöru. Það táknað allar þær ráðstafanir í heild, sem gerðar eru samkvæmt fyrirfram ákveðnu skipulagi til að tryggja að lyf hafi til að bera þau gæði sem fyrirhuguð notkun þeirra krefst. Í gæðatryggingu felast því góðir framleiðsluhættir, ásamt öðrum þáttum sem eru utan við svið þessara leiðbeininga.

Gæðatryggingarkerfi, sem hæfir framleiðslu á lyfjum, á að tryggja eftirfarandi:

- i. að í hönnun og þróun lyfja sé tekið tillit til þess sem góðir framleiðsluhættir í lyfjagerð og góðir starfshættir á rannsóknarstofu krefjast;
- ii. að vinnsla og eftirlitshættir séu vel skilgreind og farið sé að góðum framleiðsluháttum í lyfjagerð;
- iii. að stjórnunarskyldur og ábyrgð yfirmanna séu vel skilgreind;
- iv. að gerðar séu ráðstafanir til framleiðslu, öflunar og notkunar réttra hráefna og rétts þökkunarefnis;
- v. að framkvæmdar séu allar nauðsynlegar aðgerðir til eftirlits með milliframleiðslu, svo og aðrar eftirlitsaðgerðir og gildingar meðan á vinnsluferlinu stendur;
- vi. að vinnsla fullunninnar vöru sé rétt og hún sé prófuð samkvæmt fyrirfram skilgreindum aðferðum;
- vii. að lyf séu ekki seld eða látin öðrum í té fyrir en ábyrgðarhafinn hefur staðfest að hver framleiðslulota hafi verið framleidd og verið undir eftirliti eins og krafist er í markaðsleyfinu og öðrum reglum sem lúta að framleiðslu, eftirliti og samþykki á lyfjum til dreifingar;
- viii. að fyrir hendi sé fullnægjandi skipan til að tryggja eins og kostur er að lyf séu geymd, þeim dreift og þau meðhöndluð á þann hátt að þau haldi gæðum sínum út leyfilegan geymslutíma;
- ix. að gert sé ráð fyrir eftirliti á eigin vegum og/eða gæðaúttekt þar sem reglulega er metið hversu skilvirkt og viðeigandi gæðatryggingarkerfið er.

## Góðir framleiðsluhættir í lyfjagerð (GMP)

1.3 Með góðum framleiðsluháttum er átt við þann hluta gæðatryggingar sem veitir fullvissu um að samkvæmni sé í vinnslu á vöru og að þess sé gætt að hún fullnægi gæðakröfum sem eiga við um fyrirhugaða notkun hennar, svo og skilyrðum markaðsleyfisins.

Góðir framleiðsluhættir lúta bæði að vinnslu og gæðaeftirliti. Grundvallaratriði góðra framleiðsluhátta í lyfjagerð eru:

i. að allir framleiðsluferlar liggi ljósir fyrir og séu endurskoðaðir á kerfisbundinn hátt í ljósi reynslu og að sýnt sé að með þeim sé ætíð mögulegt að framleiða lyf af þeim gæðum sem krafist er og sem eru í samræmi við gæðalýsingu þeirra;

ii. að gilding á þýðingarmiklum skrefum framleiðsluferlisins fari fram og á mikilvægum breytingum sem gerðar eru á honum;

iii. að séð sé fyrir allri aðstöðu til að viðhafa megi góða framleiðsluhætti, svo sem:

a. starfsmönnum, sem hafa til að bera viðeigandi hæfni og þjálfun;

b. fullnægjandi húsnæði og rými;

c. viðeigandi búnaði og þjónustu;

d. réttum efnum, ílátum og merkimiðum;

e. viðurkenndum aðferðum og fyrirmælum;

f. viðeigandi geymslu og flutningsmöguleika;

iv. að fyrirmæli og verklagsreglur séu skráðar með leiðbeinandi hætti á skýru og ótvíræðu máli og sérstaklega miðaðar við aðstöðuna sem fyrir er;

v. að starfsmenn hafi hlotið þjálfun í réttu verklagi;

vi. að meðan á framleiðslu stendur séu færðar skýrslur, skriflega eða með skráningarbúnaði, sem sýna fram á að allar aðgerðir, sem tilgreind vinnuferli og fyrirmæli kröfðust, hafi í raun verið framkvæmdar og að magn og gæði vörunnar hafi verið eins og ætlast var til. Öll marktæk frávik séu skjalfærð og rannsökuð til hlítar;

vii. að framleiðsluskýrslur, þar á meðal um dreifingu, sem gera mögulegt að rekja allan feril lotu, séu geymdar á skiljanlegu og aðgengilegu formi;

viii að dreifingu (heildsölu) vörunnar sé þannig háttað að gæðum hennar stafi sem minnst hætta af;

ix. að fyrir hendi sé skipulag sem gerir mögulegt að innkalla hvaða framleiðslulotu sem er, úr sölu eða dreifingu;

x. að kvartanir um vöru sem komin er á markað séu kannaðar og að ástæður fyrir skertum gæðum séu rannsakaðar, svo og að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar vegna gallaðrar vöru og til að koma í veg fyrir að slíkt endurtaki sig.

## Gæðaeftirlit

1.4 Gæðaeftirlit er sá hluti góðra framleiðsluhátta sem lýtur að sýnatöku, gæðalýsingum og prófunum, svo og að skipulagi, skjalfærslu og verklagsreglum við samþykkt vöru sem tryggir að prófanir, sem nauðsynlegar eru og máli skipta, séu í raun framkvæmdar og að efni sé ekki samþykkt til notkunar eða vara samþykkt til sölu eða afhent fyrir en gæðin eru talin fullnægjandi.

Grundvallarskilyrði gæðaeftirlits eru:

i. að fullnægjandi aðstaða, þjálfað starfsfólk og samþykktar aðferðir séu fyrir hendi til sýnatöku, athugana og prófana á hráefnum, pökkunarefni, milliframleiðslu, ópakkaðri vöru og fullunninni vöru, svo og til eftirlits með umhverfisþáttum í þágu góðra framleiðsluhátta í lyfjagerð, þar sem við á;

ii. að sýni af hráefnum, pökkunarefni, milliframleiðslu, ópakkaðri vöru og fullunninni vöru séu tekin af starfsfólki og með aðferðum sem gæðaeftirlitsdeild hefur samþykkt;

iii. að farið hafi fram gilding prófunaraðferða;

iv. að meðan á framleiðslu stendur séu færðar skýrslur, skriflega eða með skráningarbúnaði, sem sýna fram á að allar sýnatökur, athuganir og prófanir hafi í raun verið gerðar. Öll frávik skulu skjalfærð og rannsökuð til hlítar;

v. að fullunnin vara innihaldi virk efni sem fullnægi skilyrðum markaðsleyfisins um gæði og magn samsetningar, af þeim hreinleika sem krafist er, svo og að fullunnin vara sé í réttum umbúðum og rétt merkt;

vi. að skráðar séu niðurstöður athugana og að prófanir á efnum og milliframleiðslu, ópakkaðri vöru og fullunninni vöru séu formlega metnar með hliðsjón af gæðalýsingu. Í mati á fullunninni vöru felst meðal annars, að viðeigandi vinnslugögn séu athuguð og metin og að fram fari mat á vikum frá tilgreindum aðferðum;

vii. að engin lota sé samþykkt til sölu eða afhent fyrir en ábyrgðarhafi hefur staðfest að hún sé í samræmi við skilyrði markaðsleyfisins;

viii að haldið sé eftir nægum viðmiðunarsýnum af hráefnum og vöru til að athuga megi vöruna síðar ef þörf krefur og að vörunni sé haldið eftir eins og endanlega er um hana búið, nema fyrirferð hennar sé úr hófi.

## **2. kafli STARFSFÓLK**

### **Grundvallarreglur**

Það er í mannlegu valdi hvort tekst að koma á og viðhalda fullnægjandi gæðatryggingarkerfi og að rétt sé staðið að framleiðslu lyfja. Hæfir starfsmenn verða því að vera nægilega margir til að framkvæma störf sem framleiðanda ber að sinna. Einstakir starfsmenn verða að skilja til hlítar starfsskyldur sínar og þær skulu vera skráðar. Allir starfsmenn verða að vera meðvitaðir um grundvallarreglur góðra framleiðsluhátta í lyfjagerð sem þá varða og hljóta byrjunar- og framhaldsþjálfun, sem felur meðal annars í sér fyrirmæli um hreinlæti, sem hæfir þörfum þeirra.

### **Almennar athugasemdir**

2.1 Framleiðanda ber að hafa nægilega marga starfsmenn sem fullnægja nauðsynlegum skilyrðum um hæfi og reynslu. Ekki skal fela neinum einstökum starfsmanni svo mikla ábyrgð að það geti stefnt gæðum að einhverju leyti í hættu.

2.2 Framleiðandi verður að hafa skipurit. Gera skal starfslýsingar fyrir sérstakar starfsskyldur starfsmanna í ábyrgðarstöðum og veita þeim forræði til að gegna þeim. Fela má tilnefndum fulltrúum, með nægilega hæfni, störf þeirra. Í starfsskyldum starfsmanna, sem fást við framkvæmd góðra framleiðsluhátta, mega ekki vera neinar eyður eða óútskýrð skörun.

### **Lykilstarfsmenn**

2.3. Lykilstarfsmenn eru framleiðslustjórinn, gæðaeftirlitstjórinn, og ef annar hvor þeirra er ekki ábyrgur fyrir þeim skyldum sem lýst er í 22. gr. tilskipunar 75/319/EBE, einnig ábyrgðarhafi/ar\* sem þær skyldur hvíla á. Almennu skulu lykilstarfsmenn vera í fullu starfi hjá fyrirtæki. Framleiðslustjórinn og gæðaeftirlitsstjórinn verða að vera óháðir hvor öðrum. Í stórum fyrirtækjum, getur verið nauðsynlegt að fela öðrum sum verkefni sem talin eru upp í liðum 2.5., 2.6. og 2.7.

\*Qualified Person(s)

2.4. Í 22. gr. tilskipunar 75/319/EBE er skyldum ábyrgðarhafans/hafanna lýst nákvæmlega og má taka þær saman í eftirfarandi:

(a) ábyrgðarhafi verður að ganga úr skugga um að vinnsla og prófanir sérhverrar lotu lyfs sem framleidd er innan Evrópubandalagsins, hafi verið í samræmi við tilskipanirnar og markaðsleyfið\* \* ;

\*\*Samkvæmt tilskipun 75/919/EBE og úrskurði dómstóls Evrópubandalaganna (mál 247/81), þarf ekki að endurprófa eða endurskoða lyf í aðildarríki hafi það þegar verið gert að fullu af ábyrgðarhafa í öðru aðildarríki bandalagsins.

(b) ábyrgðarhafi verður að ganga úr skugga um að framkvæmdar hafi verið í innflutningslandinu, prófanirnar sem skilgreindar eru í 1. málsgrein (b) í 22. gr., á hverri innfluttri lotu lyfs sem framleidd er utan Evrópubandalagsins;

(c) ábyrgðarhafi verður að votta í skrá eða sambærilegu skjali, að sérhver framleiðslulota uppfylli skilyrði 22. gr., jafnóðum og aðgerðir eru framkvæmdar og áður en lota er samþykkt.

Starfsmenn sem ábyrgir eru fyrir þessum skyldum, verða að uppfylla skilyrðin sem sett eru í 23. gr. sömu tilskipunar og eiga að vera í föstu starfi og ávallt til taks fyrir handhafa framleiðsluleysisins til að sinna skyldum sínum. Fela má skyldur þeirra öðrum að hluta eða öllu leyti, en aðeins öðrum ábyrgðarhafa/höfum.

#### 2.5 Almenn hvíla eftirtaldar skyldur á yfirmanni framleiðsludeildar:

- i. að sjá til þess að vara sé unnin og geymd í samræmi við viðkomandi gögn, svo tilætluðum gæðum verði náð;
- ii. að samþykkja þau fyrirmæli sem gefin eru um hvernig starfsháttum í vinnsluferlinu skuli hagað og sjá til þess að þeim sé fylgt til hins ýtrasta;
- iii. að ganga úr skugga um að vinnsluskýrslur séu metnar og undirritaðar af heimildarhafa áður en þær eru sendar til gæðaeftirlitsdeildar;
- iv. að fylgjast með viðhaldi á húsnæði og búnaði innan sinnar deildar;
- v. að ganga úr skugga um að viðeigandi gildingar fari fram;
- vi. að sjá um að starfsmenn deildar hans hljóti nauðsynlega byrjunar- og framhaldsþjálfun og að þjálfun þeirra sé aðlöguð ríkjandi þörfum.

#### 2.6 Almenn hvíla eftirtaldar skyldur á yfirmanni gæðaeftirlitsdeildar:

- i. að samþykkja, eða hafna eftir því sem við á, hráefni, pökkunarefni, millivöru, ópakkaða vöru og fullunna vöru;
- ii. að meta lotuskrár;
- iii. að sjá um að nauðsynlegar prófanir fari fram;



iv. að samþykkja gæðalýsingar, fyrirmæli um sýnatöku, prófunaraðferðir og aðrar gæðaeftirlitsaðgerðir;

v. að samþykkja þá sem sjá um samningsbundnar prófanir og hafa eftirlit með þeim;

vi. að fylgjast með viðhaldi á húsnæði og búnaði innan sinnar deildar;

vii. að ganga úr skugga um að viðeigandi gildingar fari fram;

viii að sjá um að starfsmenn deildar hans hljóti nauðsynlega byrjunar- og framhaldsþjálfun og að þjálfun þeirra sé aðlöguð ríkjandi þörfum.

Öðrum verkefnum gæðaeftirlitsdeildar er lýst í 6. kafla.

2.7 Framleiðslu- og gæðaeftirlitsstjórar bera almennt einhverja sameiginlega ábyrgð er varðar gæði, sem þeir deila með sér eða bera sameiginlega. Um getur verið að ræða eftirfarandi, háð reglum í hverju landi:

- að staðfesta skriflegar aðferðalýsingar og önnur skjöl, svo og að staðfesta breytingar á þeim;
- að stýra og hafa eftirlit með umhverfisþáttum við framleiðslu;
- hreinlæti á framleiðslustað;
- gilding vinnsluaðferða;
- þjálfun;
- að samþykkja birgja og hafa eftirlit með þeim;
- að samþykkja samningsbundna verktaka og hafa eftirlit með þeim;
- að taka ákvörðun um og hafa eftirlit með geymsluaðstöðu fyrir efni og vöru;
- varðveisla gagna;
- að hafa eftirlit með því að kröfum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð sé framfylgt;
- skoðun, rannsókn og sýnataka til að hafa eftirlit með þáttum sem haft geta áhrif á gæði framleiðslunnar.

## **Þjálfun**

2.8 Framleiðanda ber að veita þjálfun öllum starfsmönnum, sem vegna starfs síns fara inn á framleiðslusvæði eða gæðaeftirlitsstofur (þar á meðal

tæknimönnum, viðhalds- og ræstingarstarfsmönnum), svo og öðru starfsfólki sem getur með störfum sínum haft áhrif á gæði framleiðslunnar.

2.9 Fyrir utan fræðilega og verklega grundvallarkennslu um góða framleiðsluhætti ber að veita nýráðnu starfsfólki þjálfun sem hæfir starfsskyldum þess. Einnig ber að veita framhaldsþjálfun og meta gagnsemi hennar reglulega. Þjálfunaráætlanir skulu vera tiltækar og samþykktar af annað hvort framleiðslu- eða gæðaeftirlitsstjóra, eftir því sem við á. Færa ber skýrslur um þjálfun einstakra starfsmanna.

2.10 Veita skal starfsfólki, sem vinnur á svæðum þar sem hætta getur stafað af mengun, sérstaka þjálfun, svo sem á hreinum svæðum og svæðum þar sem mjög virk, eitruð, smitnæm eða ofnæmisvaldandi efni eru meðhöndluð.

2.11 Forðast skal að hleypa fólki sem er í heimsókn og óþjálfuðu starfsfólki inn á framleiðslu- og gæðaeftirlitssvæði. Ef ekki verður hjá því komist ber að veita því upplýsingar fyrirfram, sérstaklega hvað varðar hreinlæti og fyrirskipaðan hlífðarfatnað. Hafa skal nákvæmt eftirlit með þeim sem hér um ræðir.

2.12 Meðan á þjálfun stendur ber að ræða til hlítar hvað felist í gæðatryggingu og beita skal öllum tiltækum ráðum til að auka skilning á henni og stuðla að framkvæmd hennar.

## **Heilbrigðiseftirlit**

2.13 Hafa skal nákvæma áætlun um heilbrigðiseftirlit og aðlaga hana mismunandi þörfum innan verksmiðjunnar. Í henni skal kveðið á um verklagsreglur varðandi heilsufar, hreinlæti og klæðnað starfsmanna. Sérhver einstaklingur sem vegna starfsskyldna sinna á erindi inn á vinnslu- og eftirlitssvæði verður að skilja og fara stranglega eftir þeim reglum sem settar eru. Stjórnendum ber að hvetja til þess að farið sé eftir hreinlætisáætlunum og þær skal ræða ítarlega meðan á þjálfun stendur.

2.14 Allt starfsfólk skal sæta læknisskoðun við ráðningu. Framleiðandi verður að sjá til þess að fyrir hendi séu fyrirmæli sem tryggja að upplýsingar um heilsufarsatriði, sem geta skipt máli, berist honum. Eftir fyrstu læknisskoðun ber að láta starfsmenn sæta læknisskoðun eftir því sem starf þeirra og heilsufar krefst.

2.15 Gera skal ráðstafanir til að tryggja eftir föngum að enginn, sem haldinn er smitandi sjúkdómi eða er með opin sár á óvörðum hlutum líkamans, starfi við framleiðslu á lyfjum.

2.16 Hver sá sem fer inn á framleiðslusvæði skal klæðast hlífðarfatnaði sem hæfir því verki sem sinna skal.

2.17 Banna skal neyslu matar, drykkjar og hvers konar sælgætis og að reykt sé, á framleiðslu- og geymslusvæðum og að þar sé geymdur matur, drykkur, tóbak eða lyf til persónulegra nota. Almennt skal banna alla háttsemi sem dregið getur úr hreinlæti á framleiðslusvæðum og annars staðar þar sem vara getur orðið fyrir skaða.

2.18 Forðast skal að hendur starfsmanns komist í snertingu við óvarða vöru eða þá hluta búnaðar sem koma í snertingu við vöru.

2.19 Skylda skal starfsmenn til að nota þá aðstöðu til handþvottar sem veitt er.

2.20 Sérkröfum í tengslum við framleiðslu sérstakra vöruflokka, svo sem sæfðra samsetninga, er lýst í viðaukunum.

### **3. kafli**

## **HÚSNÆÐI OG BÚNAÐUR**

### **Grundvallarreglur**

Húsnæði og búnað verður að staðsetja, hanna, byggja, aðlaga og viðhalda svo að hæfi þeim rekstri sem þar á að fara fram. Skipulag og hönnun skal miðast við að draga sem mest úr hættu á mistökum. Jafnframt á að vera mögulegt að koma við árangursríkum þrifum og viðhaldi til að hindra víxlmengun, söfnun á ryki og óhreinindum og annað sem rýrir gæði vörunnar.

### **HÚSNÆÐI**

#### **Almennar athugasemdir**

3.1 Húsnæði ætti að vera í umhverfi þar sem lágmarkshætta er á mengun efnis eða vöru, þegar tekið er tillit til aðgerða sem miða að verndun framleiðslunnar.

3.2 Halda skal húsnæði vandlega við og skal tryggt að viðgerðir og viðhald stofni ekki gæðum vörunnar í hættu. Ræsta ber húsnæði og sóttþreinsa þar sem við á, samkvæmt nákvæmum, skriflegum leiðbeiningum.

3.3 Hafa skal hæfilega lýsingu, hitastig, rakastig og loftræstingu, sem hvorki beint né óbeint skaðar lyf í framleiðslu eða í geymslu, né hefur þau áhrif að búnaður vinni ekki á réttan hátt.

3.4 Húsnæði skal gert og útbúið þannig að veitt sé sem mest vernd gegn því að skordýr eða önnur dýr komist þar inn.

3.5 Gera ber ráðstafanir til að hindra aðgang óviðkomandi fólks. Svæði sem ætluð eru til vinnslu, geymslu og gæðaeftirlits á ekki að nota til umferðar fyrir starfsmenn sem vinna utan þeirra.

#### **Vinnslusvæði**

3.6 Til að draga úr líkum á að víxlmengun lyfjafna valdi heilsutjóni verður að vera til staðar fullkomin og vel aðgreind aðstaða til vinnslu á vissum lyfjum, svo sem lyfjum sem innihalda mjög ofnæmisvaldandi efni (t.d. penisillín) eða á lífefnasamsetningum (t.d. úr lifandi örverum). Ekki skal nota sömu aðstöðu til framleiðslu á tilteknum öðrum lyfjum, svo sem ákveðnum sýklalyfjum, hormónum eða frumueyðandi lyfjum, ákveðnum mjög virkum lyfjum eða vörum sem ekki eru lyf. Hvað þessar vörur áhrærir getur, þegar sérstaklega stendur á, verið mögulegt að heimila notkun sömu aðstöðu ef unnið er með áhlaupi og með því skilyrði að sérstakar varúðarráðstafanir séu gerðar og

nauðsynlegar gildingar framkvæmdar. Ekki skal leyfa framleiðslu á eiturefnum til atvinnustarfsemi, svo sem skordýraeitri eða illgresiseyði, í sömu aðstöðu og notuð er til framleiðslu á lyfjum.

3.7 Æskilegt er að húsnæði sé skipulagt þannig að vinnsla fari fram á svæðum sem tengjast í réttri röð til samræmis við niðurröðun vinnsluþrepa og hreinlætiskröfur.

3.8 Vinnurými og rými til geymslu á vöru sem er í framleiðslu þarf að vera nægilegt til að búnaði og efnum megi koma fyrir í röð og reglu og á hentugan hátt, þannig að sem minnst hætta verði á því að mismunandi lyf eða innihaldsefni þeirra blandist saman, að víxlmengun eigi sér stað eða að framleiðslu- eða eftirlitsþrepum sé sleppt eða þau framkvæmd á rangan hátt.

3.9 Þar sem hráefni, innra pökkunarefni, milliframleiðsla eða ópökkuð vara er geymd óvarin skulu fletir innanhúss (veggir, gólf og loft) vera sléttir, lausir við sprungur og opin samskeyti og þannig að þeir séu ekki agnagfandi. Einnig verða árangursrík þrif að vera auðveld, svo og sótthreinsun ef þörf krefur.

3.10 Röralagnir, ljósastæði, loftræstiop og annan búnað í húsnæði skal hanna og staðsetja þannig að ekki myndist afkimar sem erfitt er að hreinsa. Æskilegt er að mögulegt sé að komast að slíkum búnaði til viðhalds án þess að nauðsynlegt sé að fara inn á framleiðslusvæði.

3.11 Niðurföll skulu vera nægilega stór og með vatnslásum. Alls staðar þar sem unnt er skal forðast að hafa opnar rásir, en sé það óhjákvæmilegt skulu þær vera grunnar til að auðvelda þrif og sótthreinsun.

3.12 Vinnslusvæði skulu vera vel loftræst og hafa skal stýribúnað (m.a. fyrir lofthita, og þar sem við á fyrir rakastig og síun), sem hæfir þeirri vöru sem er til meðferðar, þeim aðgerðum sem þar eru framkvæmdar og ytra umhverfi.

3.13 Venjulega ber að vigta hráefni í sérstöku vigtunarherbergi sem ætlað er til þeirra nota.

3.14 Þegar ryk myndast (svo sem meðan á sýnatöku stendur, við vigtun, blöndun og vinnslu, eða þegar þurrefnum er pakkað) ber að gera sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir víxlmengun og auðvelda þrif.

3.15 Húsnæði til pökkunar á lyfjum skal hanna og skipuleggja þannig að komist verði hjá því að vörur ruglist saman eða víxlmengun eigi sér stað.

3.16 Hafa ber góða lýsingu á framleiðslusvæðum, einkum þar sem sjónrænt eftirlit er haft með ákveðnum ferlum.

3.17 Framkvæma má ferliseftirlit á framleiðslusvæði ef framleiðslunni stafar ekki hætta á slíku.

## **Geymslusvæði**

3.18 Geymslusvæði skulu vera svo rúmgóð að þar megi á skipulegan hátt geyma efni og vörur af hinum ýmsu flokkum: hráefni, pökkunarefni,

milliframleiðslu, ópakkaða og fullunna vöru, vöru á bannlager og vöru sem er samþykkt, hafnað, endursend eða innkölluð.

3.19 Geymslusvæði ber að hanna eða breyta þannig að góðar geymsluaðstæður séu tryggðar. Einkum skal þar vera hreint og þurr og hitastigi haldið innan samþykkttra marka. Þar sem sérstakra geymsluskilyrða er þörf (hitastig, rakastig), skal koma þeim á, þau prófuð og þeim stýrt.

3.20 Móttöku- og afgreiðslusvæði skulu hlífa efni og vöru fyrir veðri. Móttökusvæði skulu hönnuð og þannig búin að unnt sé, ef þörf krefur, að þrifa pakkningar með mótteknum efnum áður en þau eru sett á lager.

3.21 Þar sem bannlager er tryggður með geymslu á aðskildum svæðum skal merkja þau greinilega og takmarka aðgang að þeim við starfsmenn sem hafa aðgangsheimild. Komi annað skipulag í stað aflokaðs bannlagers skal samsvarandi öryggi tryggt.

3.22 Venjulega skal vera sérstakt sýnatökusvæði fyrir hráefni. Ef sýnataka fer fram á geymslusvæði skal geymslusvæðið þannig útbúið að komið sé í veg fyrir mengun eða víxlmengun.

3.23 Sjá skal fyrir aðgreindum svæðum til geymslu á efni eða vöru sem hefur verið hafnað, innkallað eða endursent.

3.24 Mjög virk efni eða vöru ber að geyma á tryggum og öruggum stöðum.

3.25 Áprentað þökkunarefni er mikilvægt til sannkennslis á lyfi og ber að gæta þess sérstaklega að þökkunarefni sé tryggilega og örugglega geymt.

### **Gæðaeftirlitssvæði**

3.26 Undir venjulegum kringumstæðum skal hafa gæðaeftirlitssvæði aðskilin frá vinnslusvæðum. Þetta er sérstaklega mikilvægt þegar um er að ræða rannsóknarstofur þar sem fram fer eftirlit með lífefnalyfjum, örverulyfjum og geislavirkum lyfjum en þeim ber einnig að halda aðskildum.

3.27 Eftirlitsrannsóknarstofur skal hanna þannig að þær hæfi starfsemi sem þar skal stunda. Hafa skal nægilegt rými til að komið sé í veg fyrir rugling og víxlmengun. Nægilegt geymslurými skal vera fyrir sýni og skýrslur.

3.28 Vera kann að sérstakra herbergja sé þörf til að hlífa viðkvæmum tækjum fyrir titringi, rafmagnstruflunum, raka og svo framvegis.

3.29 Gera verður sérstakar kröfur í rannsóknarstofum þar sem meðhöndluð eru sérstök efni, svo sem lífefnasýni eða geislavirk sýni.

### **Önnur svæði**

3.30 Halda skal hvíldarherbergjum og kaffistofum aðskildum frá öðrum svæðum.

3.31 Greiður aðgangur skal vera að aðstöðu til fataskipta, þvotta- og salernisaðstöðu og skal hún hæfa fjölda notenda. Salernisaðstaða á ekki að hafa beinan samgang við framleiðslu- og geymslusvæði.

3.32 Halda skal verkstæðum eins aðskildum frá framleiðslusvæðum og unnt er. Þegar varahlutir og verkfæri eru geymd á framleiðslusvæði skal hafa þau í herbergjum eða skápum sem ætlaðir eru til þess eingöngu.

3.33 Dýrahús skulu vera vel aðskilin frá öðrum svæðum, með sérstökum inngangi (dýrainngangi) og sérstöku loftræstikerfi.

## **BÚNAÐUR**

3.34 Hönnun, staðsetning og viðhald framleiðslubúnaðar skal miðast við það hlutverk sem búnaðinum er ætlað.

3.35 Viðgerðar- og viðhaldsvinna má ekki stefna gæðum vörunnar í hættu.

3.36 Framleiðslubúnaður skal vera þannig hannaður að auðvelt sé að hreinsa hann fullkomlega. Þrif skulu fara fram samkvæmt nákvæmum og skriflegum leiðbeiningum, og skal búnaðurinn aðeins geymdur hreinn og þurr.

3.37 Þvotta- og hreinsunarbúnað skal velja og nota þannig að ekki geti stafað mengun af honum.

3.38 Búnað skal setja þannig upp að komið sé í veg fyrir alla hættu á mistökum eða mengun.

3.39 Vöru má ekki stafa hætta af framleiðslubúnaði. Þeir hlutar framleiðslubúnaðar sem komast í snertingu við vöruna mega ekki vera hvarfagjarnir, smita eða vera gleypnir þannig að það hafi áhrif á gæði vörunnar og skapi þannig hættu.

3.40 Við vinnslu og eftirlit ber að hafa tiltækar vogir og mælitæki sem mæla á viðeigandi sviði og af viðeigandi nákvæmni.

3.41 Stilla ber og athuga mælitæki, vogir og skráningar- og eftirlitsbúnað með ákveðnu, skilgreindu millibili og með viðeigandi aðferðum. Halda ber fullnægjandi skýrslur um slíkar prófanir.

3.42 Röralagnir ber að merkja greinilega svo vitað sé hvað í þeim er og þegar við á hver straumátt er.

3.43 Lagnir fyrir eimað eða afjónað vatn, svo og aðrar vatnslagnir eftir því sem við á, ber að hreinsa samkvæmt skriflegum leiðbeiningum þar sem sett eru mörk fyrir örverumengun og tilgreindar eru þær aðgerðir sem grípa þarf til.

3.44 Bilaðan tækjabúnað ber að fjarlægja af framleiðslu- eða gæðaeftirlitssvæðum, eða að minnsta kosti að merkja hann greinilega sem bilaðan.

## 4. kafli SKJALFÆRSLA

### Grundvallarreglur

Góð skjalfærsla er nauðsynlegur þáttur gæðatryggingar. Skýrt færð skjöl koma í veg fyrir mistök sem verða er munnleg tjáskipti fara fram og gerir unnt að rekja sögu framleiðslulotu. Gæðalýsingar, framleiðsluforskriftir, fyrirmæli, verklagsreglur og færðar skýrslur verða að vera villulausar og tiltækar á skriflegu formi. Það er frumskilyrði að skjöl séu læsileg.

### Almennar athugasemdir

4.1 Gæðalýsing lýsir í smáatriðum þeim kröfum sem vara eða efni, sem notuð er við framleiðslu eða fæst meðan á framleiðslu stendur, verður að uppfylla. Hún er grundvöllur gæðamats.

Framleiðsluforskrift, vinnslu- og þökkunarfyrirmæli tilgreina öll hráefni sem notuð eru og gefa fyrirmæli um allar vinnslu- og þökkunaraðgerðir.

Verklagsreglur mæla fyrir um framkvæmd ákveðinna verka, svo sem þrif, klæðnað, stjórnun umhverfisþátta, sýnatöku, prófanir og notkun tækjabúnaðar.

Skýrslur veita upplýsingar um sögu hverrar vörulotu, þar á meðal dreifingu hennar, ásamt öllu sem máli skiptir varðandi gæði endanlegrar vöru.

4.2 Vanda ber til hönnunar, gerðar, yfirferðar og dreifingar skjala. Þau skulu vera í samræmi við viðeigandi hluta þeirra gagna sem liggja til grundvallar veitingu á framleiðslu- og markaðsleyfi.

4.3 Skjöl ber að samþykkja, undirrita og dagsetja af þeim heimildarhöfum sem við eiga hverju sinni.

4.4 Hafa ber efni skjala ótvírætt og tilgreina á skýran hátt titil, eðli og tilgang þeirra. Þau skulu vera skipulega uppsett og auðvelt að fara yfir þau. Afrit skulu vera greinileg og læsileg. Fjölföldun vinnuskjala eftir frumriti skal vera með þeim hætti að útilokað sé að villur geti slæðst inn í skjölin.

4.5 Endurskoða ber skjöl reglulega og þeim haldið í fullu gildi. Þegar skjal hefur verið endurskoðað ber að haga svo til að komið sé í veg fyrir notkun úreltra skjala af vangá.

4.6 Skjöl á ekki að handskrifa en þegar færa þarf upplýsingar inn á skjöl má skrá þær með greinilegri og læsilegri skrift sem ekki máist út. Gæta ber þess að nægilegt pláss sé fyrir slíkar innfærslur.

4.7 Sé færslu í skjali breytt ber að undirrita og dagsetja breytinguna. Gera skal breytinguna þannig að lesa megji upphaflegu upplýsingarnar. Þar sem við á ber að tilgreina ástæðu fyrir breytingum.

4.8 Upplýsingar skulu færðar jafnóðum þegar hvert atriði er framkvæmt og þannig að rekja megji allar aðgerðir sem máli skipta og varða vinnslu á lyfjum.

Þær skal geyma í að minnsta kosti eitt ár fram yfir fyrningardagsetningu fullunninnar vöru.

4.9 Skrá má upplýsingar í tölvukerfi, með ljósmyndun eða á annan áreiðanlegan hátt, en hafa ber tiltækar nákvæmar verklagsreglur varðandi þá tilhögun sem notuð er og nákvæmni hinna skráðu upplýsinga skal sannprófuð. Ef skjöl eru tölvuunnin ber einungis að leyfa þeim, sem sérstaka heimild hafa til, að færa upplýsingar inn í tölvuna eða breyta þeim. Halda á skrár um breytingar og úrfellingar. Aðgang skal takmarka með lykilorðum eða á annan sambærilegan hátt og gera skal óháða athugun á áhrifum innfærslu þýðingarmikilla upplýsinga. Lotuskrár, sem geymdar eru á tölvutæku formi, skal vernda með afritun á segulband, á örfilmu, á pappír eða á annan hátt. Mjög mikilvægt er að gögn séu aðgengileg á geymslutímanum.

## **Nauðsynleg skjöl**

### **4.10 Gæðalýsingar**

Fyrir hráefni, pökkunarefni og fullunna vöru skulu gilda staðfestar og dagsettar gæðalýsingar. Þar sem við á skulu einnig vera til staðfestar gæðalýsingar fyrir millivöru og ópakkaða vöru.

## **Gæðalýsingar fyrir hráefni og pökkunarefni**

11. Gæðalýsingar fyrir hráefni og innra pökkunarefni eða áprentað pökkunarefni skulu, ef við á, fela í sér:

a) efnislýsingu, þar sem meðal annars kemur fram:

- heiti efnis, og táknetning innan fyrirtækis;
- tilvísun í lýsingu lyfjaskrár ef hún er til staðar;
- hverjir eru viðurkenndir birgjar og upphaflegur framleiðandi, ef unnt er;
- sýni af prentuðu efni;

b) leiðbeiningar um sýnatöku og prófun, eða tilvísun í verklagsreglur;

c) þáttbundnar og magnbundnar gæðakröfur, svo og leyfileg vikmörk;

d) upplýsingar um geymsluskilyrði og varúðarráðstafanir;

e) upplýsingar um hámarksgeymslutíma þar til gera þarf endurprófanir.

## **Gæðalýsingar fyrir millivöru og ópakkaða vöru**



4.12 Hafa ber gæðalýsingar fyrir millivöru og ópakkaða vöru ef hún er aðkeypt eða afhent öðrum, eða ef upplýsingar um millivöru eru notaðar til að meta fullunna vöru. Gæðalýsingar skulu vera svipaðar þeim sem gilda um hráefni eða um fullunna vöru, eftir því sem við á.

### **Gæðalýsingar fyrir fullunna vöru**

4.13 Gæðalýsingar fyrir fullunna vöru skulu fela í sér:

- a) heiti vöru og táknetningu hennar, ef við á;
- b) framleiðsluforskrift, eða tilvísun til hennar;
- c) lýsingu á lyfjaforminu og umbúðum þess;
- d) leiðbeiningar um sýnatöku og prófanir, eða tilvísun í verklagsreglur;
- e) þáttbundnar og magnbundnar gæðakröfur svo og leyfileg vikmörk;
- f) upplýsingar um geymsluskilyrði og varúðarráðstafanir, þar sem við á;
- g) upplýsingar um leyfilegan geymslutíma.

### **Framleiðsluforskrift og vinnslufyrirmæli**

Hafa ber formlega staðfesta framleiðsluforskrift og vinnslufyrirmæli fyrir hverja vöru og lotustærð sem framleiða skal. Þetta er oft sameinað í einu skjali.

4.14 Í framleiðsluforskrift á að koma fram:

- a) heiti vöru, með táknetningu sem vísar til gæðalýsingar fyrir hana;
- b) lýsing á lyfjaforminu, styrkleika vörunnar og lotustærð;
- c) listi yfir heiti og einkenni allra hráefna sem nota skal ásamt magni hvers þeirra. Tilgreina skal öll efni sem geta horfið meðan á vinnslu stendur;
- d) upplýsingar um magn fullunninnar vöru sem reiknað er með að fáist og leyfileg vikmörk og um magn vöru, sem reiknað er með að fáist á millistigum vinnslunnar, ef við á.

4.15 Í vinnslufyrirmælum ber að tilgreina:

- a) vinnslustað og helsta búnað sem nota á;

- b) aðferðir eða tilvísun í aðferðir sem nota á við að undirbúa mikilvægan tækjabúnað (t.d. hreinsun, samsetning, kvörðun, sæfing);
- c) nákvæm vinnslufyrirmæli, þrep fyrir þrep (t.d. prófun efna, formeðhöndlun, blöndunarröð efna, blöndunartíma, hitastig);
- d) fyrirmæli um ferliseftirlit ásamt leyfilegum vikiörkum;
- e) ef þörf er á, kröfur um geymslu ópakkaðrar vöru, þar með taldar kröfur til íláta, merkinga og, þar sem við á, kröfur um geymsluskilyrði;
- f) allar nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem hafa ber í huga.

## **Pökkunarfyrirmæli**

4.16 Fyrir hverja vöru skulu liggja fyrir formlega viðurkennd pökkunarfyrirmæli um stærð og gerð umbúða. Fyrirmælin skulu segja til um eða vísa til eftirfarandi:

- a) vöruheitis;
- b) lýsingar á lyfjaformi og styrks þar sem við á;
- c) pakkningarstærðar, sem tilgreind er sem fjöldi, þyngd eða magn vörunnar í endanlegum umbúðum;
- d) heildarlista yfir allt pökkunarefni fyrir staðlaða lotustærð þar sem fram kemur magn, stærðir og gerðir pökkunarefnis með kóða eða tilvísunarnúmeri sem tengist gæðalýsingu þess;
- e) þar sem við á, sýnishorns eða eftirmyndar af viðeigandi áprentuðu pökkunarefni með áprentuðum upplýsingum um lotunúmer og geymsluþol vörunnar;
- f) sérstakra varúðarráðstafana sem gera skal, þar með talið gaumgæfileg skoðun á vinnusvæði og búnaði, svo að tryggt sé að pökkunarlínan sé auð áður en pökkun hefst;
- g) lýsingar á pökkunarferlinu, þar með töldum þeim viðbótaraðgerðum sem nauðsynlegar eru, auk búnaðar sem notaður er;
- h) upplýsinga um ferliseftirlit með fyrirmælum um sýnatöku og leyfileg vikiörk.

## **Framleiðslulotuskrá**

4.17 Halda skal framleiðslulotuskrá yfir hverja lotu sem unnin er. Hún skal byggjast á viðeigandi hlutum gildandi framleiðsluforskriftar og vinnslufyrirmælum. Við gerð slíkra skráa skal þess gætt að viðhafa

skráningaraðferðir sem tryggja að ekki slæðist inn villur við yfirfærslu upplýsinga. Í skránum skal koma fram númer þeirrar lotu sem framleidd er.

Áður en vinnsla hefst skal gengið úr skugga um hvort fyrri vinnsluefni hafi verið hreinsuð úr búnaði og af vinnusvæði og það skráð. Ennfremur skal kannað og skráð hvort skjöl eða efni óviðkomandi fyrirhugaðri vinnslu hafi verið fjarlægð og að búnaður sé hreinn og hæfur til notkunar.

Meðan á vinnslu stendur skulu eftirtaldar upplýsingar skráðar á þeim tíma sem hver aðgerð fer fram og eftir að vinnslu lýkur skal sá einstaklingur sem ber ábyrgð á framleiðslunni dagsetja og undirrita skrána:

- a) heiti vöru;
- b) dagsetning og tími, við upphaf vinnslu, fyrir mikilvæg vinnsluþrep og fyrir lok vinnsluferlisins;
- c) nöfn þeirra einstaklinga sem bera ábyrgð á hverju vinnsluþrepi;
- d) upphafsstafir þess starfsmanns sem ber ábyrgð á einstökum mikilvægum vinnsluþrepum og ef við á, þess starfsmanns sem hafði eftirlit með framkvæmd þeirra (t.d. vigtun);
- e) lotunúmer og/eða kenninúmer greiningar svo og magn allra hráefna sem vegin eru (þar með talin lotunúmer og magn endurheimtra eða endurunninna efna sem bætt er við);
- f) öll mikilvæg vinnsluþrep og frávik, ásamt helsta búnaði sem notaður er;
- g) skrá um ferliseftirlit með upphafsstöfum starfsmanns eða starfsmanna sem framkvæma það, ásamt fengnum niðurstöðum;
- h) heimtur úr þýðingarmiklum vinnsluþrepum;
- i) athugasemdir um tiltekin vandamál með ítarlegri greinargerð ásamt undirrituðum heimildum um frávik sem kunna að verða frá framleiðsluforskrift og vinnslufyrirmælum.

## **Pökkunarlotuskrár**

4.18 Halda skal pökkunarlotuskrá um hverja lotu eða hluta úr lotu sem pakkað er. Hún skal byggjast á viðeigandi hlutum pökkunarfyrirmæla og skal þess gætt að viðhafa skráningaraðferðir sem tryggja að ekki slæðist inn villur við millifærslu upplýsinga. Í skránum skal koma fram lotunúmer og magn ópakkaðrar vöru sem á að pakka auk lotunúmers og áætlaðs magns fullunninnar vöru.

Áður en pökkun hefst skal gengið úr skugga um hvort vinnsluefni hafi verið hreinsuð úr búnaði og af vinnusvæði og það skráð. Ennfremur skal kannað og

skráð hvort skjöl eða efni, óviðkomandi fyrirhugaðri vinnslu, hafi verið fjarlægð og að búnaður sé hreinn og hæfur til notkunar.

Eftirtaldar upplýsingar skulu skráðar meðan á hverri aðgerð stendur og eftir að henni lýkur skal sá starfsmaður sem ber ábyrgð á pökkunarferlinu dagsetja og undirrita skrána:

- a) heiti vöru;
- b) hvenær vinna hefst við pökkun, dagsetning og tími;
- c) nafn þess starfsmanns sem ber ábyrgð á pökkuninni;
- d) upphafsstafir þeirra starfsmanna sem framkvæma hvert mikilvægt þrep;
- e) skrár yfir athuganir á að um rétta vöru sé að ræða og að pökkunarfyrimælum sé fylgt ásamt niðurstöðum ferliseftirlits;
- f) einstök atriði varðandi framkvæmd pökkunar, þar með einnig tilgreint hvaða búnaður og pökkunarlínur eru notaðar;
- g) hvenær sem unnt er, sýnishorn af áprentuðu pökkunarefni sem var notað, þar með taldar prufur með lotumerkingum og fyrningardagsetningu auk annarrar viðbótarprentunar;
- h) athugasemdir vegna sérstakra vandamála eða óvenjulegra atvika, skulu skráðar og staðfestar skriflega af viðeigandi aðila, þar með taldar upplýsingar um öll frávik frá framleiðsluforskrift og pökkunarfyrimælum;
- i) magn og tilvísunarnúmer eða auðkenni alls áprentaðs pökkunarefnis og ópakkaðrar vöru sem er afhent, notuð, eytt eða skilað aftur í birgðir, auk endanlegs magns vöru, svo mögulegt sé að gera framkvæmdina upp á fullnægjandi hátt.

## **Verklagsreglur og skýrslur**

### **Móttaka**

4.19 Skriflegar verklagsreglur og skýrslur um móttöku sérhverrar sendingar af hráefni, innra pökkunarefni og af áprentuðu pökkunarefni.

4.20 Eftirfarandi skal tilgreina í móttökuskýrslunum:

- a) heiti efnis á afhendingarseðli og ílátum;
- b) heiti og/eða táknetning fyrirtækisins á efninu (ef hún er önnur en í a));
- c) móttökudagsetning;

- d) nafn birgis og ef unnt er, nafn framleiðanda;
- e) lotu- eða tilvísunarnúmer framleiðanda;
- f) heildarmagn og fjöldi móttækinnna íláta;
- g) úthlutað lotunúmer eftir móttöku;
- h) viðeigandi athugasemdir ef nauðsyn krefur (t.d. ástand íláta).

4.21 Skriflegar verklagsreglur um merkingar innan fyrirtækis, bannlager og geymslu hráefna, pökkunarefnis og annarra efna, eftir því sem við á.

## **Sýnataka**

4.22 Skriflegar verklagsreglur skulu vera um sýnatöku, þar sem fram kemur hvaða starfsmenn hafa heimild til að taka sýni, hvaða aðferðir og búnað á að nota, magn sýna og hvaða varúðarráðstöfunum skal beita til að forðast að efni kunni að mengast eða gæði þess að spillast (sjá 13. atriði í 6. kafla).

## **Prófun**

4.23 Skriflegar verklagsreglur skulu vera um prófun efna og vöru á mismunandi stigum framleiðslunnar þar sem lýst er aðferðum og búnaði sem nota skal. Halda skal skýrslur um framkvæmdar prófanir (sjá 17. atriði í 6. kafla).

## **Annað**

4.24 Skriflegar verklagsreglur um samþykki og höfnun efna og vöru skulu vera tiltækar og sérstaklega fyrir lokasamþykkt tilbúinnar vöru, sem ábyrgðarhafinn framkvæmir í samræmi við 22. gr. tilskipunar 75/319/EBE.

4.25 Halda skal skýrslur um dreifingu hvernar vörulotu til að hægt sé að innkalla hana ef nauðsyn krefur (sjá 8. kafla).

4.26 Skriflegar verklagsreglur og tilheyrandi skýrslur um aðgerðir sem gripið er til eða niðurstöður sem fást skulu liggja fyrir vegna:

- gildinga;
- samsetningar og kvörðunar búnaðar;
- viðhalds, þvotta og þrifa;
- málefna starfsmanna, þar á meðal um þjálfun, klæðnað og hreinlæti;
- eftirlits með umhverfispáttum;
- meindýravarna;
- kvartana;

- innkallana;
- endursendrar vöru.

4.27 Skýrar notkunarleiðbeiningar skulu vera fyrir hendi vegna helstu hluta framleiðslu- og eftirlitsbúnaðar.

4.28 Gildingar, kvarðanir, viðhald, hreinsun eða viðgerðir, sem eru framkvæmdar á helsta búnaði, skulu skráðar eftir því sem við á í dagbækur ásamt dagsetningum og auðkenni þeirra einstaklinga sem framkvæma aðgerðirnar.

4.29 Notkun helsta búnaðar og notkun þeirra svæða þar sem vinnsla vöru fer fram skal færð í skrár í tímaröð.

## **5. kafli**

### **VINNSLUFERLIÐ**

#### **Grundvallarreglur**

Vinnsluferlið skal fylgja skýrum og fastmótuðum aðferðum. Það skal uppfylla skilyrði grundvallarreglna um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð þannig að framleiddar vörur séu af tilskildum gæðum og að þær séu í samræmi við framleiðslu- og markaðsleyfi.

#### **Almennar athugasemdir**

5.1 Hæfir starfsmenn skulu hafa umsjón og eftirlit með vinnsluferlinu.

5.2 Öll meðferð efnis og vöru, svo sem móttaka og geymsla á bannlager, sýnataka, geymsla, merking, vigtun, vinnsla, pökkun og dreifing skal fara fram samkvæmt skriflegum fyrirmælum eða leiðbeiningum og ef nauðsyn krefur vera skráð.

5.3 Eftirlit skal haft með öllu aðfengnu efni til að tryggja að sendingarnar séu í samræmi við pöntun. Ílát skulu hreinsuð að utan ef nauðsyn krefur og merkt með þeim upplýsingum sem mælt er fyrir um.

5.4 Skemmdir á ílátum og önnur vandamál sem kunna að hafa áhrif á gæði efnis skal rannsaka, skrá og tilkynna til gæðaeftirlitsdeildar.

5.5 Aðfengin efni og fullunnin vara skal sett á bannlager og geymt þar frá móttöku eða vinnslu þar til fyrir liggur samþykki fyrir notkun eða dreifingu.

5.6 Aðfengna milliframleiðslu og ópakkaða vöru skal meðhöndla við móttöku eins og um hráefni sé að ræða.

5.7 Efni og vöru skal geyma við þær aðstæður sem framleiðandi tilgreinir og á þann hátt að hægt sé að aðgreina einstakar lotur og tryggja hringrás birgða.

5.8 Hafa skal eftirlit með nýtingu og magnuppgjöri, eftir því sem þurfa þykir, til að tryggja að ekki verði frávik frá leyfilegum vörmörkum.

5.9 Vinna við mismunandi vöru skal ekki fara fram samtímis á sama svæði og ekki skal hefja vinnslu á nýrri vöru fyrr en gengið hefur verið úr skugga um að engin hættu sé á ruglingi eða víxlmengun.

5.10 Á hverju vinnslustigi skal verja vöru og efni gegn örverum og annarri mengun.

5.11 Þegar unnið er með þurrefni og þurrvöru skal gera sérstakar varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir rykmengun. Þetta á einkum við um meðferð mjög virkra efna og ofnæmisvaldandi efna.

5.12 Allan þann tíma sem vinnsla stendur yfir skulu öll efni, ílát fyrir ópakkaða vöru, allur helsti búnaður og þar sem við á, herbergi sem notuð eru, vera merkt eða auðkennd á annan hátt með upplýsingum um vöruna eða efnið sem er í vinnslu, styrk þess (þar sem við á) og lotunúmer. Þar sem við á skal vinnslustigs getið.

5.13 Merkimiðar sem festir eru á ílát, búnað eða eru settir upp í húsnæði skulu vera skýrir, ótvíræðir og sníð þeirra skal vera í samræmi við það sem fyrirtækið hefur samþykkt. Að auki kemur sér oft vel að nota liti umfram textann til að tilgreina ástand (t.d. á bannlager, samþykkt, hafnað, hreint, ...)

5.14 Framkvæma skal athuganir til að tryggja réttar tegningar röralagna og annars búnaður sem notaður er til að flytja vöru frá einu svæði til annars.

5.15 Leitast skal við eins og kostur er að koma í veg fyrir frávik frá fyrirmælum eða aðferðum. Verði frávik skulu þau samþykkt skriflega af aðila sem til þess er hæfur og ef við á í samráði við gæðaeftirlitsdeild.

5.16 Aðgang að framleiðsluhúsnæði skal takmarka við þá sem hafa aðgangsheimild.

5.17 Meginreglan skal vera sú að forðast vinnslu á vöru sem telst ekki til lyfja á svæðum og með búnaði sem er ætlaður til lyfjagerðar.

### **Aðgerðir til að koma í veg fyrir víxlmengun meðan á vinnslu stendur**

5.18 Koma verður í veg fyrir mengun hráefna eða vöru af völdum annars efnis eða vöru. Hætta er á víxlmengun ef ryk, lofttegundir, gufur, úðar eða lífverur berast stjórnlaust frá efnunum og vörum í vinnslu eða frá efnaleifum úr búnaði og fatnaði starfsmanna. Hættan er mismunandi eftir tegundum mengunarefna og vöru sem mengast. Meðal hættulegustu mengunarvaldanna eru mjög ofnæmisvaldandi efni, lífefnasamsetningar svo sem lífverur, sum hormón, frumueyðandi efni og önnur mjög virk efni. Alvarlegust er slík mengun í vörum sem gefnar eru með inndælingu í stórum skömmtum og/eða í langan tíma.

5.19 Koma skal í veg fyrir víxlmengun með viðeigandi tæknilegum aðferðum eða með skipulagsaðgerðum, til dæmis:

- a) með vinnslu á aðskildum svæðum (sem er krafist vegna vöru eins og penisillíns, lifandi bóluefna, lifandi sýklasamsetninga og annarra lífefna), eða með áhlaupavinnu (ekki á sama tíma) að viðbættum viðeigandi þrifum á milli vinnsluferla;
- b) með því að koma fyrir hentugum slúsum og búnaði til útsogs á lofti;
- c) með því að minnka eins og hægt er mengunarhættuna sem stafar af hringrás eða endurinnkomu óhreinsaðs eða lítt hreinsaðs lofts;
- d) með því að halda hlífðarfátnaði innan þeirra svæða þar sem hætta er á víxlmengun við vinnslu á vöru;
- e) með því að beita hreinsunaraðferðum sem vitað er að skila árangri þar sem ónóg hreinsun búnaðar er algeng orsök víxlmengunar;
- f) með því að nota „lokuð kerfi“ við vinnslu;
- g) með því að prófa hvort efnaleifar séu til staðar og með merkingu búnaðar sem gefur til kynna hvenær og hvernig hreinsun hefur verið háttáð.

5.20 Sannprófa skal reglulega, samkvæmt fastákveðnum aðferðum, virkni þeirra ráðstafana sem gerðar eru til að koma í veg fyrir víxlmengun.

## **Gilding**

5.21 Gildingar skulu styrkja góða framleiðsluhætti í lyfjagerð og vera framkvæmdar samkvæmt skilgreindum aðferðum. Árangur og niðurstöður gildinga skal skrá.

5.22 Í hvert sinn sem ný framleiðsluforskrift eða vinnsluaðferð er tekin upp skal gera ráðstafanir til að sýna að hún henti í reglubundinni vinnslu. Sannreyna skal, með því að nota það efni og búnað sem tilgreindur er, að aðferðin sem er skilgreind skili af sér vörum sem alltaf eru í samræmi við þær gæðakröfur sem gerðar eru.

5.23 Ef mikilvægar breytingar eru gerðar á framleiðsluferlinu, þar með taldar breytingar á búnaði eða efni, sem geta haft áhrif á gæði vöru og/eða áreiðanleika vinnslunnar skal gilda breytinguna.

5.24 Vinnsluferli og vinnslufyrirmæli skulu reglulega endurmetin til að tryggja tilskilinn árangur.

## **Hráefni**



5.25 Innkaup á hráefnum er mikilvæg aðgerð sem á að vera í höndum starfsmanna sem þekkja vel til viðkomandi birgis.

5.26 Hráefni á eingöngu að kaupa af samþykktum birgjum sem tilgreindir eru í viðeigandi gæðalýsingu og þar sem mögulegt er, beint frá framleiðanda. Mælt er með því að gæðalýsing framleiðanda fyrir hráefni skuli rædd við birgi. Það er kostur að allir þættir vinnslunnar og eftirlit með viðkomandi hráefnum, þar með taldar kröfur um meðhöndlun, merkingar og pökkun, auk fyrirkomulags vegna kvartana og höfnunar séu ræddir við framleiðanda eða birgi.

5.27 Við hverja afhendingu skulu ílát athuguð með tilliti til þess hvort umbúðir og innsigli eru heil auk þess sem athugað er hvort samræmi sé á milli afhendingarseðils og merkimiða birgis.

5.28 Ef ein sending af efni samanstendur af fleiri en einni lotu skal hver lota teljast aðgreind sending með tilliti til sýnatöku, prófunar og samþykkis.

5.29 Hráefni sem eru á geymslusvæði skulu vera merkt á viðeigandi hátt (sjá 13. lið í 5. kafla). Á merkimiðanum skulu að minnsta kosti eftirfarandi upplýsingar koma fram:

- vöruheiti og þar sem við á táknetning innan fyrirtækisins;
- lotunúmer sem hráefni er gefið við móttöku;
- þar sem við á, staða hráefnis (t.d. á bannlager, í prófun, samþykkt, hafnað);
- þar sem við á, fyrningardagsetning eða dagsetning þegar gera verður endurprófun.

Ef notað er tölvustýrt birgðakerfi er ekki skylda að hafa ofangreindar upplýsingar á læsilegu formi á merkimiðanum.

5.30 Viðeigandi verklagsreglur eða ráðstafanir skulu vera fyrir hendi til að sannkenna innihald hvers íláts af hráefni. Auðkenna skal ílát hráefna sem sýni hafa verið tekin úr (sjá 13. lið í 6. kafla).

5.31 Aðeins skal nota hráefni sem gæðaeftirlitsdeildin hefur samþykkt og er með óútrunninn geymslutíma.

5.32 Aðeins tilnefndum aðilum á að vera heimilt að taka til hráefni, samkvæmt skriflegum leiðbeiningum, svo tryggt sé að um rétt efni sé að ræða, þau séu rétt vegin eða mæld og sett í hrein ílát sem merkt eru á viðeigandi hátt.

5.33 Sannreyna skal af óháðum aðila að rétt efni og rétt þyngd eða rúmmál sé tekið til og sú athugun skráð.

5.34 Efnum sem tekin eru til fyrir einstaka framleiðslulotu skal haldið saman og þau merkt framleiðslulotunni á áberandi hátt.

## Vinnsla á milliframleiðslu og ópakkaðri vöru

5.35 Áður en ný vinnsla hefst á að gera ráðstafanir til að tryggja að vinnusvæði og búnaður séu hrein og engin hráefni, vara eða leifar af vöru eða ónauðsynleg skjöl séu á vinnslusvæðinu.

5.36 Geyma skal milliframleiðslu og ópakkaða vöru við viðeigandi aðstæður.

5.37 Gilda skal þýðingarmikil vinnsluprep (sjá GILDING í liðum 5.21 til 5.24).

5.38 Allt nauðsynlegt ferlis- og umhverfiseftirlit skal framkvæmt og skráð.

5.39 Skrá skal öll marktæk frávik sem kunna að verða frá væntanlegum heimtum og orsakir þeirra rannsakaðar.

## **Pökkunarefni**

5.40 Kaup, meðhöndlun og eftirlit með innra pökkunarefni og áprentuðu pökkunarefni skal fara fram á sama hátt og þegar um hráefni er að ræða.

5.41 Sérstaka aðgæslu skal hafa vegna áprentaðra umbúða. Þær skulu geymdar við aðstæður sem hindra óviðkomandi aðgang. Geyma skal og flytja staka merkimiða og annað áprentað efni í aðgreindum, lokuðum ílátum til þess að koma í veg fyrir rugling. Aðeins sérstakir heimildarhafar skulu úthluta pökkunarefni og skal það gert samkvæmt skráðri og staðfestri vinnulýsingu.

5.42 Sérhverri sendingu og lotu af áprentuðu pökkunarefni og innra pökkunarefni skal gefið sérstakt tilvísunarnúmer eða auðkenni.

5.43 Eyða skal innra pökkunarefni og áprentuðu pökkunarefni sem er útrunnið eða úrelt og förgunin skráð.

## **Pökkun**

5.44 Við gerð pökkunarátlananna skal sérstök áhersla lögð á að draga úr hættunni á víxlmengun og hvers konar mistökum við pökkun. Ekki skal pakka mismunandi vörum í námunda við hverja aðra nema fastur skilveggur aðgreini þær.

5.45 Áður en pökkun hefst skulu gerðar ráðstafanir til að tryggja að vinnusvæðið, pökkunarlínur, prentvélar og annar búnaður sé hreint og laust við vöru, efni eða skjöl sem áður hafa verið notuð, ef þau eru óviðkomandi þeim verkum sem fram eiga að fara. Hreinsun pökkunarlínunnar skal framkvæmd samkvæmt viðeigandi gátlista.

5.46 Heiti og lotunúmer vörunnar sem meðhöndluð er skal koma fram á hverri pökkunarstöð eða pökkunarlínu.

5.47 Öll vara og pökkunarefni sem afhent er til notkunar skal við afhendingu til pökkunardeildar skoðuð með tilliti til þess hvort um rétt magn og rétt pökkunarefni sé að ræða og hvort samræmis gæti við pökkunarfyrirmælin.

5.48 Ílát til áfyllingar skulu vera hrein fyrir áfyllingu. Forðast skal og fjarlægja mengandi efni svo sem glerbrot og málmagnir.

5.49 Undir venjulegum kringumstæðum skal merkja vöruna eins fljótt og unnt er eftir áfyllingu og lokun. Ef það er ekki gert skal gera viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að ekki eigi sér stað ruglingur eða rangar merkingar.

5.50 Haft skal eftirlit með og skráð að öll prentun (t.d. táknúmer og fyrningardagsetning) sem fram fer aðskilin eða samhliða pökkuninni fari rétt fram. Við handvirka prentun skal yfirfara prentunina með reglulegu millibili.

5.51 Sérstök aðgát skal viðhöfð ef notaðir eru stakir merkimiðar og þegar viðbótarprentun fer fram annars staðar en við pökkunarlínuna. Merkimiðar á rúllum eru venjulega æskilegri en stakir miðar í því skyni að koma í veg fyrir rugling.

5.52 Framkvæma skal eftirlit til að tryggja að rafrænir skynjarar, teljarar fyrir merkimiða eða hliðstæð tæki vinni rétt.

5.53 Áprentaðar og upphleyptar upplýsingar á pökkunarefni skulu vera greinilegar og mega ekki dofna eða mást út.

5.54 Eftirlit með vörunni, meðan á pökkun stendur, á að minnsta kosti að felast í athugun á:

- a) almennu útliti umbúðanna;
- b) hvort umbúðirnar séu heilar og fullfrágengnar;
- c) hvort rétt vara og pökkunarefni sé notað;
- d) hvort viðbótarprentun sé rétt;
- e) hvort eftirlitsbúnaður með framleiðslulínu starfi rétt.

Sýnum, sem tekin eru úr pökkunarlínu, má ekki skila þangað aftur.

5.55 Vara sem hefur fengið afbrigðilega meðferð skal því aðeins tekin aftur inn í vinnsluferlið að hún hafi undirgengist sérstakt eftirlit og rannsókn og hlotið samþykki starfsmanns sem til slíks hefur heimild. Halda skal nákvæma skýrslu um þessar aðgerðir.

5.56 Hvers konar þýðingarmikil eða óvenjuleg frávik, sem koma fram við uppgjör magns af ópakkaðri vöru og prentuðu pökkunarefni annars vegar og fjölda framleiddra eininga hins vegar, skal rannsaka og skal fundin fullnægjandi skýring á þeim áður en varan er samþykkt.

5.57 Þegar pökkun er lokið skal öllu ónotuðu lotumerktu og áprentuðu pökkunarefni eytt og eyðingin skráð. Fylgja skal skriflegri vinnulýsingu ef ótáknðu prentefni er skilað aftur í birgðir.

5.58 Fullunnar vörur skulu varðveittar á bannlager þar til lokasamþykkt fer fram samkvæmt skilyrðum framleiðanda.

5.59 Í 6. kafla (GÆÐAEFTIRLIT) er lýst hvernig mat á fullunninni vöru og nauðsynleg skjalfærsla fer fram fyrir lokasamþykkt.

5.60 Eftir samþykki skal geyma fullunna vöru sem birgðir tilbúnar til afhendingar, samkvæmt skilyrðum sem framleiðandi setur.

### **Framleiðslufni sem er hafnað, sameinað eða endursent**

5.61 Framleiðslufni eða -vara, sem er hafnað, skal greinilega merkt sem slíkt og geymt aðskilið á afmörkuðum svæðum. Því skal annaðhvort skilað til birgis eða, ef við á, endurunnið eða eytt. Aðgerð sú sem gripið er til skal samþykkt og skráð af starfsmönnum sem hafa heimild til þess.

5.62 Endurvinnsla vöru, sem hefur verið hafnað skal heyra til undantekninga. Endurvinnsla er aðeins leyfileg ef hún rýrir ekki gæði endanlegrar vöru, ef kröfum gæðalýsinga er fullnægt og ef hún er gerð í samræmi við skilgreindar og samþykktar verklagsreglur eftir að mat hefur verið lagt á hættur sem kunna að fylgja henni. Halda skal skýrslur um endurvinnslu.

5.63 Sameining lotu með eldri lotu eða hluta af eldri lotu sömu vöru á skilgreindu framleiðslustigi, sem uppfyllir settar gæðakröfur, skal háð fyrirfram gefinni heimild. Lotusameining á að framkvæma í samræmi við skilgreindar verklagsreglur eftir að mat hefur verið lagt á hættu sem kann að fylgja henni, þar með talin eru hugsanleg áhrif á geymsluþol vörunnar. Halda skal skýrslu um sameininguna.

5.64 Gæðaeftirlitsdeild skal meta þörfina fyrir frekari prófanir á fullunnum vörum sem hafa verið endurunnar og á fullunnum vörum þar sem lotusameining hefur átt sér stað.

5.65 Vöru sem er skilað af markaði og sem hefur því ekki verið undir eftirliti framleiðanda skal eytt nema því aðeins að enginn vafi leiki á því að gæði hennar séu fullnægjandi; hún kemur því aðeins til greina til endursölu, endurmerkingar eða sameiningar við síðari lotur eftir að gæðaeftirlitsdeild hefur metið hana á gagnrýninn hátt í samræmi við skriflegar verklagsreglur. Við mat á vörunni skulu eftirtaldir þættir hafðir til hliðsjónar: eðli vörunnar, krafa um sérstök geymsluskilyrði, ástand hennar og saga og tíminn sem er liðinn frá því að hún var samþykkt til sölu. Leiki vafi á gæðum vörunnar skal hún ekki teljast hæf til dreifingar eða endurnýtingar enda þótt mögulegt sé að endurvinna virk innihaldsefni með efnafræðilegum aðferðum. Sérhver aðgerð sem framkvæmd er skal skráð á viðeigandi hátt.

## **6. kafli GÆÐAEFTIRLIT**

### **Grundvallarreglur**

Gæðaeftirlit varðar sýnatöku, gæðalýsingar og prófanir, sem og skipulagningu, skjalfærslu og verklag við lokasamþykkt á vöru sem tryggir að nauðsynlegar og viðeigandi prófanir fari fram og að efni séu ekki samþykkt til notkunar né vörur samþykktar til sölu eða í birgðir fyrr en lagt hefur verið mat á að þær séu af fullnægjandi gæðum. Gæðaeftirlit einskorðast ekki við starfsemi á rannsóknarstofu heldur skal það vera snar þáttur í allri ákvarðanatöku sem getur varðað gæði vörunnar. Grundvallarskilyrði er að gæðaeftirlit sé óháð vinnsluferlinu svo tryggja megi að framkvæmd gæðaeftirlits sé fullnægjandi (sjá 1. kafla).

## **Almennar athugasemdir**

6.1 Sérhver handhafi framleiðsluleyfis ætti að starfrækja gæðaeftirlitsdeild. Deildin skal vera sjálfstæð gagnvart öðrum deildum og lúta yfirstjórn einstaklings með viðeigandi hæfni og reynslu, sem hefur yfir að ráða einni eða fleiri gæðaeftirlitsstofu. Nauðsynlegur búnaður og efni skulu vera tiltæk til að tryggja að öll framkvæmd gæðaeftirlitsins fari fram á skilvirkan og öruggan hátt.

6.2 Samantekt yfir megin skyldur gæðaeftirlitsstjóra er að finna í 2. kafla. Gæðaeftirlitsdeildin í heild sinni hefur einnig öðrum skyldum að gegna. Til dæmis að móta, gilda og framkvæma allar gæðaeftirlitsaðferðir, að sjá um geymslu viðmiðunarsýna fyrir efni og vöru, að tryggja að ílát undir efni og vörur séu rétt merkt, að tryggja að eftirlit sé haft með stöðugleika vörunnar, að taka þátt í rannsókn á kvörtunum sem snerta gæði vöru og svo framvegis. Öll þessi verkefni skulu innt af hendi í samræmi við skriflegar verklagsreglur og skulu þau skráð þegar þörf krefur.

6.3 Mat á fullnunnum vörum skal taka til allra mikilvægra þátta, þar á meðal vinnsluáðstæðna, niðurstaðna úr prófunum í ferliseftirliti, eftirlits með skjalfærslu varðandi framleiðsluna (þar með talinni pökkun), fylgni við gæðalýsingu fyrir fullunna vöru og athugun á fullfrágenginni pakkingu.

6.4 Starfsmenn í gæðaeftirliti skulu hafa aðgang að framleiðslusvæðum fyrir sýnatökur og rannsóknir þegar þörf er á.

## **Góðir starfshættir á gæðaeftirlitsstofu**

6.5 Húsnæði og búnaður gæðaeftirlitsstofu skal uppfylla almennar og sérhæfðar kröfur um gæðaeftirlitssvæði sem tilgreindar eru í 3. kafla.

6.6 Starfsmenn, húsnæði og búnaður á rannsóknarstofum skal vera í samræmi við eðli og umfang framleiðslunnar. Í sérstökum tilvikum má heimila afnot af utanaðkomandi rannsóknarstofu, í samræmi við grundvallarreglur sem fram koma í 7. kafla um samningsbundnar greiningar, en slíkt fyrirkomulag skal skjalfest í gæðaeftirlitsskýrslum.

## **Skjalfærsla**

6.7 Skjalfærsla á rannsóknarstofum skal fylgja grundvallarreglum sem fram koma í 4. kafla. Mikilvægur hluti skjalfærslunnar varðar gæðaeftirlit og gæðaeftirlitsdeild á að hafa greiðan aðgang að eftirtöldum upplýsingum:

- gæðalýsingum;

- leiðbeiningum um sýnatöku;
- prófunaraðferðum og -skráum (þar með töldum aðferðarlýsingum og/eða vinnubókum frá rannsóknarstofu);
- greiningarskýrslum og/eða -vottorðum;
- gögnum um umhverfiseftirlit, þar sem þess er krafist;
- gildingarskýrslum vegna prófunaraðferða, þar sem við á;
- leiðbeiningum og skjalfærslu um kvörðun tækja og viðhald búnaðar.

6.8 Öll skjöl um gæðaeftirlit sem tengjast lotuskrá skulu varðveitt í eitt ár fram yfir fyrningardagsetningu lotunnar og í að minnsta kosti 5 ár frá því staðfesting samkvæmt 22. gr. 2. tölulið tilskipunar 75/319/EBE var framkvæmd.

6.9. Mælt er með því að haldnar séu skýrslur um vissar tegundir gagna (svo sem um niðurstöður prófana, heimtur, umhverfiseftirlit, ...) þannig að mögulegt sé að gera leitnismat.

6.10 Auk þeirra upplýsinga sem eru hluti af lotuskránni skal varðveita og vera greiður aðgangur að öðrum frumgögnum eins og vinnubókum og skýrslum rannsóknarstofu.

## Sýnataka

6.11 Sýnataka skal fara fram í samræmi við samþykktar, skriflegar verklagsreglur þar sem greint er frá:

- sýnatökuaðferð;
- búnaðinum sem á að nota;
- magni sýnis sem á að taka;
- fyrirmælum um skiptingu sýnisins í smærri sýni ef þörf er á;
- gerð og ástandi sýnatökuíláts sem nota á;
- auðkenni sýnatökuíláta;
- sérstökum varúðarráðstöfunum sem hafa ber í huga, einkum að því er varðar sýnatöku sæfðra eða eitraðra efna;
- geymsluaðstæðum;
- fyrirmælum um hreinsun og geymslu sýnatökubúnaðar.

6.12 Sýni skulu gefa góða mynd af vöru- eða efnalotu, sem þau eru tekin úr. Einnig má taka önnur sýni til að fylgjast með álagspunktum í vinnsluferlinu (til dæmis í byrjun eða lok ferlisins).

6.13 Sýnatökuílát skulu vera merkt innihaldi, lotunúmeri og dagsetningu sýnatöku, auk þess sem tilgreina skal ílát sem sýnin voru tekin úr.

6.14 Varðveita skal sýni úr hverri lotu af fullunninni vöru í eitt ár eftir fyrningu lotu. Almenn á að geyma fullunnar vörur í endanlegum umbúðum og við þær aðstæður sem mælt er með. Sýni hráefna (annarra en leysiefna, lofttegunda og vatns) skulu varðveitt í tvö ár hið minnsta ef stöðugleiki þeirra er nægilegur. Sýni efna og vöru úr hverri lotu eiga að vera nægilega stór til að hægt sé að endurtaka allar nauðsynlegar prófanir á efninu eða lotunni.

## Prófun

6.15 Gilda skal greiningaraðferðir. Allar prófanir sem lýst er í markaðsleyfinu skulu gerðar samkvæmt samþykktum aðferðum.

6.16 Niðurstöðurnar sem fást skulu skráðar og yfirfarnar til að ganga úr skugga um að samræmi sé milli þeirra. Allir útreikningar skulu athugaðir gaumgæfilega.

6.17 Prófanirnar sem gerðar eru skulu skráðar og í skýrslunum skal tilgreina að minnsta kosti eftirfarandi:

- a) heiti efnis eða vöru og ef við á, lyfjaform;
- b) lotunúmer og ef við á, nafn framleiðanda og/eða birgis;
- c) tilvísun til viðeigandi gæðalýsinga og prófunaraðferða;
- d) niðurstöður prófana, þar með taldar athugasemdir og útreikningar auk tilvísana til greiningarvottorða sem kunna að vera fyrir hendi;
- e) dagsetningar prófana;
- f) upphafsstafi þeirra einstaklinga sem framkvæma prófanirnar;
- g) upphafsstafi þeirra einstaklinga sem staðfesta prófanirnar og útreikningana þar sem við á;
- h) skýra yfirlýsingu um samþykki eða höfnun (eða aðra ákvörðun) og dagsetta undirskrift tilnefnds ábyrgðaraðila.

6.18 Allt ferliseftirlit, einnig það sem starfsmenn framleiðsludeildar gera á vinnsluvæðinu, skal framkvæmt í samræmi við aðferðir sem gæðaeftirlitsdeild hefur samþykkt og niðurstöðurnar skráðar.

6.19 Sérstaka gát skal hafa á gæðum prófefna, glervöru til rúmmálsákvæðana, lausna, viðmiðunarefna og ræktunarætis. Slíkt skal útbúið í samræmi við skriflegar verklagsreglur.

6.20 Prófefni sem notuð eru um lengri tíma skulu merkt blöndunardagsetningu ásamt undirskrift þess einstaklings sem blandaði þau. Tilgreina skal fyrningardagsetningu ásamt geymsluskilyrðum á merkimiða óstöðugra prófefna og ræktunarætis. Þar að auki skal nýjasti stuðull staðallausna tilgreindur ásamt dagsetningu stöðlunar.

6.21 Ef nauðsyn krefur skal tilgreina á íláti móttökudagsetningu efna sem kunna að vera notuð við prófanir (til dæmis prófefni og viðmiðunarefni). Fylgja skal leiðbeiningum um notkun og geymslu. Í vissum tilvikum kann að vera nauðsynlegt að framkvæma sannkennslispróf og/eða aðrar prófanir á prófefnum við móttöku eða fyrir notkun.

6.22 Dýr sem notuð eru til að prófa efnisþætti, efni eða vörur skulu, ef við á, sett í sóttkví fyrir notkun. Þau skulu meðhöndluð og athuguð til að ganga úr skugga um að þau henti til fyrirhugaðrar notkunar. Þau skulu auðkennd og fullnægjandi skýrslur færðar um notkunarsögu þeirra.

## 7. kafli

### FRAMLEIÐSLA OG PRÓFANIR SAMKVÆMT VERKSAMNINGI

#### Grundvallarreglur

Framleiðslu og prófanir samkvæmt verksamningi skal skilgreina nákvæmlega, samþykkja og hafa undir eftirliti í þeim tilgangi að koma í veg fyrir misskilning sem kynni að hafa í för með sér ófullnægjandi gæði eða vinnu. Skriflegur samningur skal gerður milli verkkaupa og verktaka þar sem skýrt er kveðið á um skyldur hvors um sig. Í samningnum skal á skýran hátt koma fram með hvaða hætti ábyrgðarhafinn sem samþykkir hverja framleiðslulotu til sölu, uppfyllir allar skyldur sínar.

Athugasemd: Í þessum kafla er fjallað um ábyrgð framleiðanda gagnvart lögbærum yfirvöldum aðildarríkjanna með tilliti til veitingar framleiðslu- og markaðsleyfa. Ekki er á neinn hátt ætlunin að hafa áhrif á ábyrgð verktaka og verkkaupa gagnvart neytendum; um það gilda ákvæði annarra laga Evrópubandalagsins og einstakra ríkja.

#### Almennar athugasemdir

7.1 Skriflegur samningur skal vera fyrir hendi um umsamda framleiðslu og/eða prófanir og um tæknilegar ráðstafanir sem kunna að vera gerðar í tengslum við þær.



7.2 Allar ráðstafanir í tengslum við verksamning um framleiðslu og prófanir, þar með taldar breytingar sem kunna að verða á tæknilegu eða öðru fyrirkomulagi, skulu vera í samræmi við markaðsleyfi fyrir viðkomandi vöru.

## **Verkkaupinn**

7.3 Það er á ábyrgð verkkaupa að meta hæfni verktaka til að framkvæma þá vinnu sem um ræðir á réttan hátt og að tryggja með samningnum að virtar séu grundvallarreglur um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð (GMP), sem lýst er í þessum leiðbeiningum.

7.4 Verkkaupinn skal sjá verktaka fyrir öllum upplýsingum sem nauðsynlegar eru til að framkvæma á réttan hátt þá vinnu sem samningurinn hljóðar upp á og sem er í samræmi við markaðsleyfið auk annarra lögfesta krafna. Verkkaupi á að tryggja að verktaka sé fullkunnugt um vandamál, tengd vörunni eða vinnu við hana, sem gæti skapað hættu fyrir húsnæði hans, búnað, starfsfólk, önnur efni eða vöru.

7.5 Verkkaupi á að tryggja að öll unnin vara og efni sem verktaki afhendir honum sé í samræmi við gæðalýsingar þeirra eða að vörunar hafi verið samþykktar af ábyrgðarhafa.

## **Verktakinn**

7.6 Verktakinn skal hafa yfir að ráða viðunandi húsnæði og búnaði, þekkingu og reynslu svo og hæfu starfsfólki til að framkvæma á fullnægjandi hátt þá vinnu sem verkkaupi æskir. Aðeins framleiðandi sem er handhafi framleiðsluleyfis má taka að sér framleiðslu samkvæmt verksamningi.

7.7 Verktakinn á að tryggja að allar vörur eða efni sem honum eru afhent henti fyrir það sem þeim er ætlað.

7.8 Verktakinn má ekki framselja til þriðja aðila vinnu sem honum er falin samkvæmt samningnum nema verkkaupi meti og samþykki fyrst þá tilhögun. Fyrirkomulag á milli verktaka og þriðja aðila skal tryggja að upplýsingar um framleiðslu og prófanir séu aðgengilegar á sama hátt og á milli upprunalegs verkkaupa og verktaka.

7.9 Verktaki skal forðast alla starfsemi sem kynni að hafa skaðleg áhrif á gæði vöru sem er framleidd og/eða prófuð fyrir verkkaupa.

## **Samningurinn**

7.10 Samningur skal gerður milli verkkaupa og verktaka þar sem tilgreind er ábyrgð hvors um sig á framleiðslu og eftirliti með vörunni. Tæknilegar hliðar samningsins skulu unnar af hæfum einstaklingum sem hafa fullnægjandi þekkingu á tækni við lyfjaframleiðslu, á prófunum og á góðum framleiðsluháttum í lyfjagerð. Allt fyrirkomulag varðandi framleiðslu og prófanir skal vera í samræmi við markaðsleyfið og vera samþykkt af báðum aðilum.

7.11 Í samningnum skal tilgreint hvernig ábyrgðarhafinn, sem annast lokasamþykkt lotunnar, tryggir að sérhver lota hafi verið framleidd og prófuð í samræmi við skilyrði markaðsleyfisins.

7.12 Í samningnum skal skýrt tekið fram hver ber ábyrgð á efniskaupum, prófunum og lokasamþykkt á efnum, annast vinnslu og gæðaeftirlit, þar með talið ferliseftirlit. Auk þess skal tekið fram hver ber ábyrgð á sýnatöku og prófunum. Ef um er að ræða verksamning um prófanir skal koma fram í samningum hvort verktaki skuli taka sýni í húsnæði framleiðanda eða ekki.

7.13 Skýrslur um framleiðslu, prófanir og dreifingu auk viðmiðunarsýna skulu geymdar hjá verkkaupa eða vera honum aðgengilegar. Vegna kvartana eða gruns um galla á vöru skulu gögn sem skipta máli vegna gæðamats á vörunni vera aðgengileg auk þess sem þau skulu vera tilgreind í verklagsreglum verkkaupa um kvartanir og innkallanir.

7.14 Í samningnum skal kveðið á um að verkkaupi megi skoða aðstöðu þá sem verktaki hefur.

7.15 Ef um er að ræða verksamning um prófanir skal verktaka vera að fullu ljóst að hann kann að verða undir eftirliti lögbærra yfirvalda.

## **8. kafli** **KVARTANIR OG INNKÖLLUN Á VÖRU**

### **Grundvallarreglur**

Allar kvartanir og aðrar upplýsingar um hugsanlega galla á vöru skulu athugaðar gaumgæfilega í samræmi við skriflegar verklagsreglur. Tekið skal upp kerfi sem gerir ráð fyrir öllum hugsanlegum kringumstæðum og sem er í samræmi við ákvæði 28. gr. tilskipunar 75/319/EBE, þannig að þegar nauðsyn krefur sé hægt að innkalla vöru af markaði með fljóttum og skilvirkum hætti þegar vitað er eða grunur leikur á að um gallaða vöru sé að ræða.

### **Kvartanir**

8.1 Tilnefna skal einstakling sem ber ábyrgð á meðhöndlun kvartana og sem tekur ákvörðun varðandi þær ráðstafanir sem grípa skal til. Hann skal hafa nægilegan fjölda aðstoðarmanna.

8.2 Fyrir hendi skulu vera skriflegar verklagsreglur þar sem lýst er þeim aðgerðum sem grípa skal til, meðal annars hvort ef til vill sé þörf á innköllun, þegar kvörtun bendir til að vara geti verið gölluð.

8.3 Allar kvartanir sem kunna að berast um gallaða vöru skulu skráðar ásamt upprunalegum upplýsingum um gallann og þær rannsakaðar til fulls. Gæðaeftirlitsstjóri á almennt að taka þátt í rannsókn slíkra vandamála.

8.4 Komi í ljós vörugalli eða leiki grunur á að um sé að ræða galla í lotu á að íhuga hvort ástæða sé til að kanna hvort aðrar lotur sömu vöru séu einnig

gallaðar. Áhersla skal þá lögð á að rannsaka aðrar lotur sem kunna að innihalda endurunna hluta úr gölluðu lotunni.

8.5 Allar ákvarðanir og ráðstafanir, sem gripið er til í kjölfar kvörtunar, skulu skráðar með tilvísun til viðkomandi lotuskráa.

8.6 Skýrslur um kvartanir skulu yfirfarnar reglulega til að kanna hvort sérstök endurtekin vandamál séu til staðar, sem nauðsynlegt er að rannsaka eða hvort hugsanlega sé þörf á að innkalla markaðssetta vöru.

8.7 Gera skal lögbærum yfirvöldum viðvart ef framleiðandi hyggst grípa til ráðstafana í kjölfar hugsanlegs galla í framleiðslu, vöruskemmda eða annarra alvarlegra gæðavandamála í tengslum við vöru.

## **Innkallanir**

8.8 Tilnefna skal einstakling sem ber ábyrgð á að framkvæma og samhæfa innkallanir. Hann skal hafa aðgang að nægilegum fjölda starfsmanna til að sjá um alla þætti innköllunar með hliðsjón af hve áriðandi málið er. Þessi ábyrgðaraðili á undir venjulegum kringumstæðum að vera óháður sölu- og markaðsdeild. Ef þessi aðili er ekki ábyrgðarhafinn skal sá síðarnefndi fá upplýsingar um sérhverja innköllun.

8.9 Hafa skal skriflegar verklagsreglur um hvernig skipuleggja á innköllun. Þær á að endurskoða reglulega og uppfæra þegar nauðsyn krefur.

8.10 Mögulegt skal vera að hefja innköllun fyrirvaralaust og hvenær sem er.

8.11 Gera ber lögbærum yfirvöldum í öllum löndum þar sem vörum gæti hafa verið dreift viðvart þegar í stað ef fyrirhugað er að innkalla vörur vegna galla eða gruns um galla.

8.12 Gögn sem varða dreifingu vöru eiga að vera aðgengileg þeim einstaklingi eða einstaklingum sem bera ábyrgð á innköllun. Þau skulu hafa að geyma nægilegar upplýsingar um heildsala og viðskiptavini sem fá vörur afhentar beint (með heimilisföngum, símanúmerum á vinnutíma og utan, lotum og magni sem afhent er), þar með talda upplýsingar um útfluttar vörur og lyfjasýnishorn.

8.13 Auðkenna skal innkallaða vöru og geyma hana tryggilega aðgreinda frá annarri vöru meðan beðið er ákvörðunar um afdrif hennar.

8.14 Skrá skal innköllunarferlið í lokaskýrslu ásamt uppgjöri á magni sem búið var að dreifa og magni endurheimtrar vöru við innköllun.

8.15 Öðru hverju skal lagt mat á skilvirkni þess innköllunarferlis sem notað er.

## **9. kafli INNRI ÚTTEKTIR**

### **Grundvallarreglur**

Framkvæma skal innri úttektir í því skyni að fylgjast með framkvæmd grundvallarreglna um góða framleiðsluhætti og hvort þær séu í heiðri hafðar, svo og til að gera tillögur um nauðsynlegar úrbætur.

9.1 Kanna skal með reglulegu millibili stöðu starfsmannamála, húsnæðis, búnaðar, skjalfærslu, vinnslu, gæðaeftirlits, dreifingar lyfja, fyrirkomulags kvörtunar- og innköllunarmála, svo og stöðu innri úttekta. Slíka könnun á að framkvæma samkvæmt fyrirframgerðri áætlun í því skyni að staðfesta að farið sé eftir grundvallarreglum um gæðatryggingu.

9.2 Innri úttektir á að framkvæma á óháðan og nákvæman hátt af tilnefndum hæfum einstaklingi (-um) innan fyrirtækisins. Óháðar athuganir, framkvæmdar af utanaðkomandi sérfræðingum, geta einnig verið gagnlegar.

9.3 Skrá skal allar innri úttektir. Í skýrslum skal tilgreina allar athuganir sem gerðar eru meðan úttekt stendur yfir og ef við á, tillögur um ráðstafanir til úrbóta. Útfærslu þeirra aðgerða sem gripið er til í kjölfarið skal einnig skrá.