

REGLUGERÐ um framleiðslu lyfja.

1. Gildissvið.

1. gr.

Reglugerð þessi fjallar um framleiðslu á lyfjum, virkum efnum og hjálparefnum sem eru í lyfjum og ætluð eru mönnum eða dýrum.

Með lyfi er átt við lyf sem hafa markaðsleyfi á Íslandi, lyf sem leyfilegt er að nota samkvæmt sérstakri heimild sem Lyfjastofnun veitir, lyf eða rannsóknarlyf fyrir klínískar lyfjarannsóknir á mönnum og forskriftarlyf. Hér með teljast sérlyf, náttúruleyfi, lyfjagas, geislavirk lyf, forblöndur fyrir lyfjablandað föður, hómópatalyf og virk efni til lyfjagerðar og hver sú vara sem fellur undir skilgreiningu 5. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum og ákvæði tilskipunar Evrópubandalagsins 2001/83/EB.

Ákvæði reglugerðarinnar ná einnig til framleiðslu á hráefnum til lyfjagerðar og lyfja sem framleidd eru til útflutnings.

2. Skilgreiningar.

2. gr.

Í reglugerðinni er merking neðantalinnna hugtaka þessi:

- Góðir framleiðsluhættir (GMP): Lýsa lágmarkskröfum til framleiðsluferla sem framleiðandi lyfja verður að uppfylla.
- Lyf: Lyf eru efni eða efnasamsetningar, sem falla undir skilgreiningu lyfjahugtaksins í 5. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.
- Rannsóknarlyf (prófunarlyf): Lyfjafræðileg form virks efnis eða sýndarlyfs sem verið er að prófa eða er notað til samanburðar í klínískri prófun, þ.m.t. lyf sem þegar hefur verið veitt markaðsleyfi, en eru notuð eða sett saman (sérstaklega samsett eða pökkuð) á annan hátt en þann viðurkennda eða sem notuð eru við ábendingu sem ekki er leyfi fyrir eða til að afla frekari upplýsinga um hið leyfða form, sbr. t-lið, 1. mgr., 2. gr. reglugerðar nr. 443/2004 um klínískar lyfjarannsóknir á mönnum.
- Framleiðandi: Handhafi framleiðsluleysis, sbr. ákvæði 34. og 35. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.
- Framleiðsla: Allar aðgerðir sem miða að því að framleiða lyf, þ.m.t. innkaup á efnum og vöru, sem og vinnsluferli, svo sem vigtun, blöndun, áfylling, pökkun, umpökkun, merking, samþykki, geymsla og gæðaeftirlit.
- Ábyrgðarhafi (Qualified Person): Sá hæfi og menntaði einstaklingur sbr. 2. mgr. 11. gr., sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt hverrar framleiðslulotu lyfs og uppfyllir lágmarkskröfur sem gerðar eru um vísindalega og tæknilega þekkingu.
- Gæðatrygging lyfja: Samanlagðar allar ráðstafanir sem gerðar eru til að tryggja að gæði lyfjanna eða rannsóknarlyfjanna séu þau sem fyrirhuguð notkun þeirra útheimtir.
- Blindun: Að leyndu auðkenni rannsóknarlyfs samkvæmt fyrirmælum rannsóknaraðila.
- Afblindun: Að tilgreina auðkenni "blindaðs lyfs".
- Gilding (Validation): Að sýna fram á með víðeigandi athugunum að aðferð, ferli, búnaður, efni, starfsemi eða kerfi leiði í raun til þess árangurs sem ætlast er til.
- Gæðavottorð (Control Report): Skjal, undirritað af ábyrgðarhafa hjá framleiðanda eða verktaka, sem vottar að lyf sé framleitt í samræmi við kröfur um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð og að gæði þess séu í samræmi við skilyrði sem liggja til grundvallar markaðsleyfinu.

- EB-OCABR vottorð: Skjal, gefið út af óháðri viðurkenndri rannsóknarstofu yfirvalda innan Evrópska efnahagssvæðisins (OMCL), sem vottar að framleiðslulota fyrir bóluefni eða lyf, sem framleitt er úr blóði eða blóðvökva manna, sé í samræmi við kröfur um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð og að gæði þess séu í

samræmi við skilyrði sem liggja til grundvallar markaðsleyfinu innan Evrópska efnahagssvæðisins.

12. *Virkt efni*: Hvers konar efni eða blöndur sem eru ætlaðar til nota við framleiðslu á lyfi og sem verða, ef þau eru notuð í framleiðslu lyfsins, að virku efni í því lyfi sem er ætlað að endurheimta, lagfæra eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi fyrir tilstilli lyfjafræðilegrar eða ónæmisfræðilegrar verkunar eða verkunar á efnaskipti eða til þess að staðfesta sjúkdómsgreiningu.
13. *Hjálparefni*: Sérhver hluti lyfs, annar en virka efnið og umbúðaeefnið.
14. *Fölsuð lyf*: Sérhvert lyf með rangar upplýsingar um:
 - a. auðkenni lyfsins, þ.m.t. pakkningu og merkingu þess, heiti þess eða samsetningu varðandi innihaldsefni, svo sem hjálparefni og styrkleika þessara innihaldsefna,
 - b. uppruna þess, þ.m.t. framleiðanda, framleiðsluland, upprunaland eða markaðsleyfishafa þess, eða
 - c. sögu þess, þ.m.t. skrár og gögn varðandi dreifileiðina sem er notuð.

3. Almenn ákvæði um framleiðslu á lyfjum

3. gr.

Aðeins þeir, sem eru handhafar framleiðsluleyfis, mega framkvæma einn eða fleiri þætti í framleiðsluferli lyfs þ.m.t. rannsóknarlyfs. Hið sama gildir um þá sem framleiða lyf til útflutnings.

Framleiðsluleyfis er ekki krafist vegna blöndunar rannsóknarlyfja fyrir notkun eða pökkun á sjúkrahúsum, heilsugæslustöðvum eða læknaðstofum ef ferlið er framkvæmt af lyfjafræðingum eða aðilum sem til þess hafa heimild, í samræmi við góða framleiðsluhætti í lyfjagerð (GMP), og eingöngu á að nota rannsóknarlyfin á viðkomandi stofnun.

Öll framleiðsla lyfja fyrir menn og dýr og rannsóknarlyfja skal fylgja reglum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð.

Um innflutning lyfja, þ.m.t. rannsóknarlyfja, frá löndum utan EES fer samkvæmt ákvæðum 16. gr. reglugerðar nr. 699/1996 um innflutning og heildsöludreifingu lyfja með áorðnum breytingum.

Leyfisveitingar.

4. gr.

Sækja skal um leyfi til framleiðslu lyfja, þ.m.t. rannsóknarlyfja, til Lyfjastofnunar, á þar til gerðum eyðublöðum.

Hvert framleiðsluleyfi gildir fyrir staðinn þar sem fyrirhugað er að starfsemin verði stunduð. Framleiðsluleyfið er háð því að starfsemin uppfylli kröfur sem gerðar eru í þessari reglugerð.

5. gr.

Með umsókn um heimild til að framleiða lyf þ.m.t. rannsóknarlyf skulu fylgja upplýsingar um eftirfarandi:

1. nafn, heimilisfang, kennitölu og símanúmer fyrirtækis,
2. nafn, heimilisfang, kennitölu og símanúmer þess sem sækir um fyrir hönd fyrirtækis,
3. heimilisfang þar sem framleiðsla og gæðaeftirlit fer fram,
4. almenn lýsing á starfsemi sem fyrirhugað er að stunda,
5. teikningar af húsnæði,
6. yfirlit um helsta búnað,
7. yfirlit um lyf og lyfjaform sem fyrirhugað er að framleiða,
8. yfirlit um vinnsluþætti í framleiðsluferli lyfs/lyfja sem fara fram hjá fyrirtækinu,
9. yfirlit um helstu þætti gæðatryggingarkerfis fyrir starfseminu,
10. nafn faglegs forstöðumanns ásamt yfirliti um menntun og fyrri störf,

6. gr.

Lyfjastofnun leggur mat á umsókn á grundvelli gagna sem henni fylgja og skilyrða sem sett eru samkvæmt þessari reglugerð og öðrum fyrirmælum.

Lyfjastofnun hefur hafa 90 daga frá móttöku umsóknar til að fjalla um hana.

Telji Lyfjastofnun þörf gagna, umfram þau sem fylgdu umsókn, skal stofnunin óska eftir þeim skriflega frá umsækjanda. Lengist þá 90 daga fresturinn sem svarar til þess tíma sem líður frá því að óskað var eftir upplýsingunum og þar til þær berast Lyfjastofnun.

Áður en framleiðsluleyfi er veitt skal Lyfjastofnun framkvæma eftirlit hjá umsækjanda, til að ganga úr skugga um að upplýsingar sem umsækjandi veitir séu réttar.

7. gr.

Binda má heimild til framleiðslu lyfja og rannsóknarlyfja ákveðnum skilyrðum og hana má veita til tilgreinds tíma.

8. gr.

Sækja skal um heimild til Lyfjastofnunar vegna breytinga sem leyfishafi fyrirhugar að gera á atriðum sem liggja til grundvallar leyfisveitingunni, samanber 5. gr.

Lyfjastofnun hefur 30 daga til að fjalla um umsóknir um breytingar á atriðum sem liggja til grundvallar framleiðsluleyfinu. Í sérstökum tilvikum má lengja þann tíma í 90 daga.

9. gr.

Lyfjastofnun skal tafarlaust tilkynnt um það ef ábyrgðarhafi hættir hjá framleiðanda og hver ráðinn er í staðinn.

10. gr.

Lyfjastofnun gefur út vottorð um starfsleyfi fyrir handhafa framleiðsluleyfisins, þar sem fram kemur að hann uppfylli skilyrði sem gerð eru til lyfjaframleiðenda innan Evrópska efnahagssvæðisins.

Í vottorðinu kemur fram til hvaða vinnsluþátta og lyfja leyfið nær, svo og nafn ábyrgðarhafa og heimilisfang framleiðslustaðarins.

Lyfjastofnun gefur einnig út framleiðsluvottorð sem óskað er eftir frá útflytjanda eða yfirvöldum í innflutningsríki.

Vottorðin skulu gefin út samkvæmt reglum sem gilda á Evrópska efnahagssvæðinu og/eða reglum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

10. gr. a.

Skráning á framleiðslu virkra efna.

Framleiðendur virkra efna, sem nota á til framleiðslu lyfja, sem hafa markaðsleyfi og eru ætluð mönnum skulu skrá starfsemi sína hjá Lyfjastofnun.

Á skráningareyðublaðinu skulu að minnsta kosti koma fram upplýsingar um eftirfarandi:

- heiti eða firmaheiti og fast heimilisfang,
- virku efnin sem ætlunin er að flytja inn, framleiða eða dreifa,
- einstök atriði varðandi athafnasvæði og tæknibúnað fyrir starfsemina.

Skráning starfsemi skv. 1. mgr. skal berast Lyfjastofnun að minnsta kosti 60 dögum áður en fyrirhugað er að starfsemi hefjist.

Lyfjastofnun er heimilt á grundvelli áhættumats að framkvæma eftirlitsúttekt hjá starfsemi framleiðanda virks efnis, sem nota á til framleiðslu lyfja sem hafa markaðsleyfi og eru ætluð mönnum áður en starfsemin hefst. Hafi Lyfjastofnun ekki tilkynnt umsækjandanum innan 60 daga frá viðtöku skráningar skv. 1. mgr. að eftirlitsúttekt muni fara fram er umsækjandanum heimilt að hefja starfsemina.

Framleiðendur virkra efna sem nota á til framleiðslu lyfja sem hafa markaðsleyfi og eru ætluð mönnum skulu ár hvert senda Lyfjastofnun skrá yfir þær breytingar sem hafa átt sér stað að því er varðar upplýsingarnar sem veittar voru á skráningareyðublaðinu. Tilkynna skal án tafar um allar breytingar sem gætu haft áhrif á gæði eða öryggi virku efnanna sem eru framleidd, flutt inn eða dreift.

Framleiðsla.

11. gr.

Í fyrirtæki sem framleiðir lyf, þ.m.t. rannsóknarlyf, skal starfa faglegur forstöðumaður, sem er lyfjafræðingur, eða annar sá sem uppfyllir ekki minni menntunarkröfur.

Hjá fyrirtækinu skal starfa ábyrgðarhafi, en hann má einnig vera faglegur forstöðumaður þess.

12. gr.

Framleiðandi skal sjá til þess að öll framleiðsluferli séu í samræmi við góða framleiðsluhætti í lyfjagerð og þau skilyrði sem sett eru fram í framleiðsluleyfinu.

Framleiðendur skulu aðeins nota virk efni, sem hafa verið framleidd í samræmi við góða framleiðsluhætti við gerð virkra efna og dreift hefur verið í samræmi við góðar starfsvenjur, við dreifingu á virkum efnum. Framleiðendur lyfja fyrir menn sem hafa markaðsleyfi skulu aðeins nota við framleiðslu sína virk efni sem uppfylla skilyrði sem sett eru fram í framseldri reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 1252/2014.

Handhafi framleiðsluleyfis skal sannprófa eða láta sannprófa, með úttektum á framleiðslu og dreifingarstöðum framleiðanda og dreifenda virkra efna, að framleiðandi og dreifendur virkra efna virði góða framleiðsluhætti (GMP) og góða dreifingarhætti (GDP).

Handhafi framleiðsluleyfis skal sjá til þess að hjálparefni henti til notkunar í lyf með því að ákvarða hvað séu viðeigandi, góðir framleiðsluhættir. Þeir skulu ákvarðaðir á grundvelli formlegs áhættumats í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. Við slíkt áhættumat skal taka tillit til krafna samkvæmt öðrum viðeigandi gæðakerfum sem og til uppruna og fyrirhugaðrar notkunar hjálparefnanna og til fyrri tilvika um galla. Þegar ákvarðað hefur verið hvað teljast viðeigandi, góðir framleiðsluhættir skal handhafi framleiðsluleyfisins sjá til þess að þeim sé beitt. Skrá skal ráðstafanir sem gerðar eru samkvæmt málsgrein þessari.

Handhafi framleiðsluleyfis skal tilkynna Lyfjastofnun og markaðsleyfishafa ef virk efni sem háð eru framleiðsluleyfi hans eru fölsuð eða grunur leikur á að þau séu fölsuð.

Handhafi framleiðsluleyfis skal tryggja að framleiðendur, innflytjendur eða dreifendur sem hann fær virku efnin frá séu skráðir hjá lögbæru yfirvaldi í því landi þar sem þeir hafa staðfestu.

Handhafi framleiðsluleyfis skal tryggja að virka efnið og hjálparefnin hafi réttan uppruna og gæði.

Lyfjastofnun gefur út vottorð um góða framleiðsluhætti eins og fram kemur í viðmiðunarreglum framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins um góða framleiðsluhætti. Vottorðið skal gefa út eigi síðar en 90 dögum eftir að eftirlitsskoðun hefur verið lokið.

13. gr.

Ensk útgáfa evrópsku lyfjaskrárinnar gildir hér á landi, sbr. ákvæði 6. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum og eru kröfur sem settar eru fram í henni lágmarkskröfur sem gerðar eru til lyfja.

Auk þeirra ákvæða sem fram koma í þessari reglugerð og evrópsku lyfjaskránni, skal ákvæðum danskra lyfjastaðla, DLS, fylgt við lyfjaframleiðslu, svo og annarra lyfjastaðla sem í gildi eru, sbr. ákvæði 6. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.

14. gr.

Framleiðanda ber að fylgja framleiðsluferlum sem liggja til grundvallar veitingu markaðsleyfis lyfsins.

Framleiðandi skal reglulega endurskoða framleiðsluaðferðir með hliðsjón af nýjustu þróun vísinda og tækni. Sækja skal um viðurkenningu til Lyfjastofnunar á breytingum sem kunna að verða á framleiðsluferli lyfs, séu breytingar gerðar á þáttum sem liggja til grundvallar veitingu markaðsleyfis.

Ákvæði þessarar greinar taka eftir atvikum einnig til framleiðslu rannsóknarlyfja, sbr. 11. gr. reglugerðar nr. 443/2004 um klínískar lyfjarannsóknir á mönnum.

Gæðastjórnun.

15. gr.

Sérhver framleiðandi skal koma á skilvirku gæðastjórnunarkerfi fyrir starfsemina, sem starfsmenn fyrirtækisins taki virkan þátt í.

Skipulag og starfsmenn.

16. gr.

Til að tryggja gæði lyfja, sem framleidd eru hjá fyrirtæki, skal þar starfa nægilegur fjöldi starfsmanna með viðeigandi faglega þekkingu og reynslu til að annast störf sem þeim eru ætluð.

Liggja skal fyrir skipurit um starfsemina ásamt skriflegum starfs- og ábyrgðarlýsingum fyrir einstaka starfsmenn.

Skipting ábyrgðar á milli lykilstarfsmanna hjá framleiðandanum skal koma skýrt fram í skipuritinum og í starfs- og ábyrgðarlýsingum fyrir þá.

Starfsmenn skulu hafa fullnægjandi þekkingu á ákvæðum sem gilda um lyf hér á landi og varða starfssvið þeirra.

17. gr.

Lykilstarfsmönnum skal veitt forræði til að gegna skyldum sem heyra undir ábyrgðarsvið þeirra.

18. gr.

Hjá framleiðanda skal fylgja skriflegum reglum um þjálfun starfsmanna.

Starfsmenn skulu fá nauðsynlega þjálfun og halda ber skrár um alla þjálfun sem hver starfsmaður eða hópar starfsmanna fá.

19. gr.

Hafa skal skriflegar reglur um hreinlæti starfsmanna og heilbrigðiseftirlit. Reglurnar skulu taka mið af starfsemi sem fram fer hjá fyrirtækinu.

Reglurnar skulu hið minnsta fjalla um heilbrigði starfsfólks, persónuleg þrif og klæðnað.

Halda skal skrár um hvernig reglunum er framfylgt.

Húsnæði og búnaður.

20. gr.

Húsnæði og búnaður skal þannig hannað, komið fyrir og viðhaldið að vel henti fyrirhugaðri notkun.

Skipulag og hönnun húsnæðis og búnaðar, svo og starfshættir, skal miðast við að koma í veg fyrir mistök og vera þannig að auðvelt sé að koma við árangursríkum þrifum og viðhaldi til að hindra víxlmengun, söfnun á ryki og óhreinindum og öðru því sem rýrt getur gæði framleiðslunnar.

21. gr.

Framkvæma skal gildingar á húsnæði og búnaði sem getur haft áhrif á gæði framleiðslunnar.

Skrár.

22. gr.

Sérhver framleiðandi skal hafa skráningarkerfi. Kerfið skal grundvallast á gæðalýsingum fyrir hráefni, pökkunarefni, millivöru, ópakkaða vöru og fullunna vöru; formlega staðfestum framleiðsluforskriftum og vinnslufyrirmælum þar sem fram kemur samsetning, aðferðir og gæðaeftirlit á millivöru og fullunninni vöru; almennum leiðbeiningum fyrir aðferðir, varðandi búnað, hreinlæti, vinnslu og gæðaeftirlit.

Sérstök forskrift skal vera fyrir hverja lotustærð sem framleidd er.

Skrár skulu vera greinilegar, villulausar og uppfærðar með tilliti til nýjustu upplýsinga.

23. gr.

Lotuskrá á að vera til fyrir hverja einstaka lotu sem framleidd er. Í henni skulu vera upplýsingar sem gera mögulegt að fylgja öllu framleiðsluferlinu.

Allar lotuskrár skulu geymdar í að minnsta kosti eitt ár umfram fyrningardagsetningu lotunnar.

24. gr.

Þar sem notaðar eru rafrænar, myndrænar eða sambærilegar gagnavinnsluáðferðir, skal framleiðandinn sýna fram á með gildingum að gögn séu geymd á viðeigandi hátt og varin skemmdum á geymslutímanum.

Gögn sem geymd eru í slíkum kerfum skal vera mögulegt að kalla fram á læsilegu formi án tafa.

Vinnsla.

25. gr.

Vinnsluferli lyfs skal fylgja skýrum og fastmótuðum aðferðum sem eru í samræmi við GMP. Öll vinnslufyrirmæli skulu vera skrifleg og formlega staðfest.

Halda skal uppi ferliseftirliti meðan á vinnslu stendur, eftir því sem við á.

Fara skal fram gilding á öllum nýjum vinnsluferlum. Endurgilda (re-validation) skal vinnsluferli séu gerðar á því breytingar sem geta haft áhrif á gæði vörunnar.

Gæðaeftirlit.

26. gr.

Sérhver handhafi framleiðsluleyfis á að starfrækja gæðaeftirlitsdeild sem er sjálfstæð og óháð öðrum deildum fyrirtækisins.

Gæðaeftirlit skal vera ofið inn í allt vinnsluferli lyfs auk þess að felast í prófunum á hráefnum, pökkunarefni, millivöru og tilbúinni vöru.

27. gr.

Heimilt er að fela óháðum rannsóknarstofum gæðaeftirlitsrannsóknir og skal þá gerður um það verksamningur sem er í samræmi við reglur GMP þar um, sbr. 32. og 33. gr.

Lyfjastofnun skal hafa aðgang að rannsóknarstofum, sem handhafi framleiðsluleyfis gerir samning við, til eftirlits.

27. gr. a.
Öryggisþættir.

Handhafi framleiðsluleyfis skal, þegar um er að ræða hvers konar framleiðsluaðgerð eða framleiðsluaðgerðir í tengslum við lyf fyrir menn sem hlotið hefur markaðsleyfi, hvorki fjarlægja né hylja öryggisþættina sem um getur í 22. gr. reglugerðar um markaðsleyfi sérlyfja, merkingar þeirra og fylgiseðla, hvorki að hluta né í heild, nema eftirfarandi skilyrði séu uppfyllt:

að handhafi framleiðsluleyfisins hafi sannprófað að viðkomandi lyf sé ósvikið og að ekki hafi verið átt við það,

að handhafi framleiðsluleyfisins fari að ákvæðum 22. gr. reglugerðar um markaðsleyfi sérlyfja, merkingar þeirra og fylgiseðla þegar öryggisþáttunum er skipt út fyrir aðra sambærilega að því leyti að hægt sé að sannprófa ósvikni og auðkenni lyfsins og hvort átt hafi verið við það. Við slíkar útskiptingar skal ekki rjúfa innri umbúðirnar,

þegar öryggisþáttum er skipt út eins og um getur í b-lið skal skiptingin fara fram í samræmi við viðeigandi og góða framleiðsluhætti í lyfjagerð sem háðir eru eftirliti Lyfjastofnunar.

Handhafi framleiðsluleyfis skal hafa í vinnu ábyrgðarhafa með viðeigandi menntun og hæfi sem sjá skal til þess að öryggisþættir uppfylli þær kröfur sem gerðar eru í 22. gr. reglugerðar um markaðsleyfi sérleyfa, merkingar þeirra og fylgiseðla.

Lokasamþykkt framleiðslulotu.

28. gr.

Fyrirtæki skal hafa skriflegar reglur um framkvæmd lokasamþykktar vöru á hverjum framleiðslustað.

Ábyrgðarhafi framkvæmir lokasamþykkt vöru. Fyrir lokasamþykkt sérhverrar framleiðslulotu skal ábyrgðarhafi votta að lotan sé framleidd í samræmi við þessa reglugerð og önnur fyrirmæli. Þegar um er að ræða lyf sem veitt hefur verið markaðsleyfi fyrir, skal hann einnig votta að lyfið uppfylli kröfur sem liggja til grundvallar markaðsleyfinu.

Halda skal skrá yfir lokasamþykkt einstakra framleiðslulota og skal hún alltaf innihalda nýjustu upplýsingar. Skrána skal geyma í minnst 6 ár og skal hún vera aðgengileg Lyfjastofnun.

29. gr.

Gæðavottorð skal fylgja sérhverri framleiðslulotu af ónæmisefnum fyrir dýr sem flytja á til annars lands innan Evrópska efnahagssvæðisins.

29. gr. a

Bóluefni og lyf sem framleidd eru úr blóði eða blóðvökva manna.

Lyfjastofnun er heimilt, þegar það telst nauðsynlegt í þágu lýðheilsu, að fara fram á að EB-OCABR-vottorð fylgi sérhverri framleiðslulotu af bóluefnum og lyfjum sem framleidd eru úr blóði eða blóðvökva manna og ætlað er að markaðssetja innan Evrópska efnahagssvæðisins.

Lyfjastofnun getur gert þá kröfu að áður en framleiðslulota bóluefnis eða lyfs skv. 1. mgr. er markaðssett hér á landi sé afriti af EB-OCABR-vottorði ásamt tilkynningu um fyrirhugaða markaðssetningu framleiðslulotunnar skilað til Lyfjastofnunar.

30. gr.

Sýni úr hverri lotu af fullunninni vöru skal geyma í minnst eitt ár eftir að lotan er fyrnd.

Sýni af hráefnum (annarra en leysiefna, lofttegunda og vatns) skal geyma í að minnsta kosti 2 ár eftir lokasamþykkt lotu. Ef stöðugleiki efnanna er takmarkaður má stytta þennan tíma.

Sýni af fullunninni vöru og hráefnum skulu vera nægilega stór til að mögulegt sé að endurtaka allar nauðsynlegar prófanir.

31. gr.

Við framleiðslu á forskriftarlyfjum þar sem aðeins er framleidd ein eða fáar einingar af lyfi, er heimilt að sleppa sýnatöku, prófunum og geymslu á viðmiðunarsýnum tilbúins lyfs.

Lyfjastofnun getur heimilað, að fyrir önnur lyf sem framleidd eru í einni eða fáeinum einingum, eða þegar geymsla lyfs er sérstökum vandkvæðum bundin, séu settar sérstakar reglur fyrir sýnatöku, prófanir og geymslu á viðmiðunarsýnum af tilbúna lyfinu.

Framleiðsla og prófanir samkvæmt verksamningi.

32. gr.

Skriflegur verksamningur skal liggja fyrir á milli verkkaupa og verktaka fyrir sérhvert verk sem verktaki vinnur fyrir verkkaupa.

Verktaki verður sjálfur að vera handhafi framleiðsluleyfis lyfja þar sem hann starfar.

Í samningnum skal skýrt kveðið á um skyldur hvors um sig. Þar skal koma fram hvernig ábyrgðarhafinn framfylgir skyldum sínum og hvar og hvernig lokasamþykkt vörunnar fer fram.

33. gr.

Verktaki má ekki gera samning við þriðja aðila um verk sem hann hefur gert samning um við verkkaupa án skriflegs samþykkis verkkaupans.

Sömu ákvæði eiga við um skriflega verksamninga um framleiðslu og um prófanir á lyfjum.

Kvartanir og innkallanir.

34. gr.

Fyrirtæki skal hafa skriflegar leiðbeiningar um hvernig brugðist er við kvörtunum sem berast vegna lyfja. Haldnar skulu skrár um allar kvartanir sem berast.

Kvartanir skal rannsaka um leið og þær berast og gripið til nauðsynlegra aðgerða.

Í leiðbeiningunum skal koma fram hvernig megi á fljótan og skilvirkan hátt innkalla vöru af markaði gerist þess þörf.

Lyfjastofnun skal strax tilkynnt um kvartanir séu þær þess eðlis að grípa þurfi til innköllunar eða sambærilegra aðgerða, t.d. vegna galla, rangrar merkingar eða þess að geymsluþol er ekki sem skyldi.

Innri úttektir.

35. gr.

Koma skal upp þannig fyrirkomulagi að hjá framleiðanda séu reglulega gerðar úttektir í einstaka deildum til að ganga úr skugga um hvort farið sé í öllum atriðum að grundvallarreglum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð.

Innri úttektir framleiðanda eru liður í gæðatryggingu starfseminnar.

Skrá skal slíkar úttektir og gera um þær skýrslur þar sem tilgreindar eru allar athuganir sem gerðar eru og tillögur og ráðstafanir til úrbóta.

4. Ýmis ákvæði

35. gr. a.

Ábyrgð framleiðanda.

Líta skal á handhafa framleiðsluleyfis og ábyrgðarhafa sem um getur í 2. mgr. 27. gr. a sem framleiðendur og því ábyrga fyrir tjóni í þeim tilvikum og samkvæmt réttarreglum um skaðsemisábyrgð á gölluðum vörum.

Eftirlit og viðurlög.

36. gr.

Lyfjastofnun hefur eftirlit með að ákvæðum þessarar reglugerðar sé framfylgt, sbr. 48. gr. lyfjalaga nr 93/1994 með síðari breytingum.

Lyfjastofnun hefur eftirlit með viðurkenndum framleiðendum og gæðaeftirlitsstofum sem annast rannsóknir fyrir þá. Þeim er skylt að láta Lyfjastofnun í té gögn og upplýsingar sem hún telur nauðsynleg til að geta sinnt eftirlitshlutverki sínu. Þeim er enn fremur skylt á öllum tímum að veita eftirlitsmönnum aðgang að húsnæði og búnaði sem varðar starfsemina svo og að afhenda sýni af framleiðslunni sé þess óskað.

Lyfjastofnun skal skila skýrslu að lokinni hverri eftirlitsúttekt um það hvort handhafi framleiðsluleyfis hafi farið að grundvallar- og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti. Skal handhafa framleiðsluleyfisins tilkynnt um efni skýrslunnar að úttekt lokinni. Áður en Lyfjastofnun samþykkir skýrsluna skal aðilum gefið færi á að koma athugasemdum sínum á framfæri.

Lyfjastofnun skal skrá vottorðin um góðar starfsvenjur við dreifingu í gagnagrunn Evrópska efnahagssvæðisins sem Lyfjastofnun Evrópu rekur.

Telji Lyfjastofnun einhverjum atriðum hjá framleiðanda ábótavant, samkvæmt ákvæðum þessarar reglugerðar, skal stofnunin gefa fyrirmæli um úrbætur og skal fyrirtæki verða við þeim innan þess frests sem Lyfjastofnun ákveður.

37. gr.

Lyfjastofnun getur heimilað að fyrirtæki verði undanþegið tilteknum ákvæðum þessarar reglugerðar.

38. gr.

Lyfjastofnun getur synjað um framleiðsluleyfi séu skilyrði þessarar reglugerðar ekki uppfyllt, skilyrt leyfið tímabundið þar til skilyrði eru uppfyllt, afturkallað leyfi tímabundið, í heild eða að hluta eða svipt leyfisleyfa leyfi gerist hann brotlegur við ákvæði þessarar reglugerðar. Við slíkar ákvarðanir skal Lyfjastofnun gæta ákvæða stjórnsýslulaga nr. 37/1993, með síðari breytingum, m.a. um rökstuðning og andmælarétt.

39. gr.

Um brot gegn ákvæðum þessarar reglugerðar fer samkvæmt 49. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.

5. Undanþágur.

40. gr.

Framleiðsla á lyfjum, fyrir einstaka sjúkling samkvæmt lyfjaávisun læknis, er undanþegin ákvæðum þessarar reglugerðar.

6. Lagagrundvöllur og gildistaka.

41. gr.

Reglugerð þessi er sett með heimild í 49. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum og öðlast gildi við birtingu. Frá sama tíma fellur úr gildi reglugerð nr. 700/1996 um framleiðslu lyfja.

Ákvæði reglugerðarinnar eru í samræmi við ákvæði tilskipana Evrópusambandsins sem taldar eru upp í viðauka 1.

Ákvæði til bráðabirgða.

Framleiðendur sem um getur í 10. gr. a og hófu starfsemi fyrir gildistöku reglugerðarinnar skulu skrá starfsemi sína hjá Lyfjastofnun eigi síðar en þremur mánuðum frá gildistöku reglugerðarinnar.

VIÐAUKI I

**Yfirlit yfir tilskipanir Evrópusambandsins sem koma til framkvæmda
að hluta eða öllu leyti með reglugerðinni.**

- 91/412/EBE: Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar frá 13. júní 1991 þar sem mælt er fyrir um meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti í dýralyfjagerð.
- 2001/20/EB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 4. apríl 2001 um samræmingu á lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum.
- 2001/82/EB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 6. nóvember 2001 um bandalagsreglur um dýralyf.
- 2001/83/EB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 6. nóvember 2001 um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.
- 2005/28/EB: Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar frá 8. apríl 2005 um meginreglur og ítarlegar viðmiðunarreglur um góða klíníska starfshætti að því er varðar rannsóknarlyf í flokki mannalyfja og einnig um kröfur varðandi leyfi til framleiðslu eða innflutnings á slíkum lyfjum.
- 2004/24/EB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 31. mars 2004 um breytingu, að því er varðar jurtalyf sem hefð er fyrir, á tilskipun 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.
- 2004/27/EB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 31. mars 2004 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.
- 2011/62/ESB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 8. júní 2011 um breytingu á tilskipun 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum að því er varðar að koma í veg fyrir ólöglega innkomu falsaðra lyfja í löglega aðfangakeðju.
- 2017/1572/ESB: Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar frá 15. september 2017 um viðbætur við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB að því er varðar meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð mannalyfja.

Fyrirvari

Reglugerðir eru birtar í B-deild Stjórnartíðinda skv. 3. gr. laga um Stjórnartíðindi og Lögbirtingablað, nr. 15/2005, sbr. reglugerð um útgáfu Stjórnartíðinda nr. 958/2005.

Sé misræmi milli þess texta sem birtist hér í safninu og þess sem birtur er í útgáfu B-deildar Stjórnartíðinda skal sá siðarnefndi ráða.