

# REGLUGERÐ

## um framleiðslu lyfja.

### 1. Gildissvið.

#### 1. gr.

Reglugerð þessi fjallar um framleiðslu á lyfjum og rannsóknarlyfjum, sem 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 til klínískra prófana og forskriftarlyf. Hér með teljast sérlyf, náttúruyf, lyfjagas, geislavirk lyf, forblöndur fyrir lyfjablandað fóður, 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 nr. 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 neðantalinna hugtaka þessi:

1. Góðir framleiðsluhættir, (GMP): Sá hluti gæðatryggingar sem veitir fullvissu um að framleiðsla og prófanir á lyfi séu ávallt í samræmi við gæðakröfur, sem hæfa notkun viðkomandi lyfs.
2. Lyf: Lyf eru efni eða efnasamsetningar, sem falla undir skilgreiningu lyfjahugtaksins í 5. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.
3. 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.
4. Framleiðandi: Handhafi framleiðsluleyfis, sbr. ákvæði 34. og 35. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.
5. Framleiðsla: Allar aðgerðir við innkaup á efnum og vöru, svo og vinnsluferli svo sem vigtun, blöndun, áfylling, pökkun, merking, gæðæftirlit, samþykki og geymsla, ásamt videigandi eftirliti.
6. Ábyrgðarhafi (Qualified Person): Sá hæfi og menntaði einstaklingur sbr. 2. mgr. 11. gr., sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt hvern framleiðslulotu lyfs og uppfyllir lágmarkskröfur sem gerðar eru um vísindalega og tæknilega þekkingu.
7. Gæðatrygging lyfja: Samanlagðar allar ráðstafanir sem gerðar eru til að tryggja að gæði lyfjanna eða rannsóknarlyfjanna séu þau sem fyrirhuguð notkun þeirra útheimtir.
8. Blindun: Að leyna auðkenni rannsóknarlyfs samkvæmt fyrirmælum rannsóknaraðila.
9. Afblindun: Að tilgreina auðkenni „blindaðs lyfs“.
10. Gilding (Validation): Að sýna fram á með videigandi athugunum að aðferð, ferli, búnaður, efni, starfsemi eða kerfi leiði í raun til þess árangurs sem ætlast er til.
11. 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.

### 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.

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 heilbrigðis- og tryggingamálaráðherra, á þar til gerðum eyðublöðum. Ráðherra leitar umsagnar Lyfjastofnunar um umsóknina, sbr. 6. gr.

Hvert framleiðsluleyfi gildir fyrir þann stað þar sem fyrirhugað er að starfsemin verði stunduð. Til grundvallar framleiðsluleyfinu liggur að starfsemin uppfylli kröfur sem gerðar eru í þessari reglugerð.

#### 5. gr.

Með umsókn um heimild til að framleiða lyf 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 starfsemina,
10. nafn faglegs forstöðumanns ásamt yfirliti um menntun og fyrri störf,
11. nafn ábyrgðarhafa ásamt yfirliti um menntun og fyrri störf, sé ekki um að ræða faglegan forstöðumann.

#### 6. gr.

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

Heilbrigðisyfirvöld 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.

Heilbrigðisyfirvöld hafa 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.

*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.

Öll framleiðsluferli skulu vera í samræmi við meginreglur og viðmiðunarreglur um góða starfshætti við framleiðslu á lyfjum.

Leiðbeiningar um lyfjaframleiðslu er að finna í leiðbeiningum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð (GMP) og í viðaukum við þær.

## 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 skipuritinu 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.

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

Allar lotuskra 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.

*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 ónæmifnum fyrir dýr sem flytja á til annars lands innan Evrópska efnahagssvæðisins.

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. Eftirlit og viðurlög.**

36. gr.

Lyfjastofnun hefur eftirlit með að ákvæðum þessarar reglugerðar sé framfylgt, sbr. 47. 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.

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 mælt með því við heilbrigðis- og tryggingamálaráðherra að fyrirtæki verði undanþegið tilteknum ákvæðum þessarar reglugerðar.

Lyfjastofnun getur veitt fyrirtæki lengri eða skemmri frest til að bæta úr því sem ábótavant er í starfseminni.

38. gr.

Gerist handhafi leyfis brotlegur við ákvæði þessarar reglugerðar, eða önnur ákvæði sem starfsemina varða, getur ráðherra svipt hann leyfinu að fenginni umsögn Lyfjastofnunar.

Yfirvöld skulu færa nákvæm rök fyrir ákvörðun um að synja um, fresta eða afturkalla leyfi sem veitt er samkvæmt þessari reglugerð og skal við slíkar ákvarðanir gætt ákvæða stjórnáslulaga nr. 37/1993 með síðari breytingum, meðal annars um rökstuðning og andmælarétt.

## 39. gr.

Um brot gegn ákvæðum þessarar reglugerðar fer samkvæmt 48. 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.

*Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytinu, 3. nóvember 2004.*

**Jón Kristjánsson.**

*Davíð Á. Gunnarsson.*

## 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.
- 2003/94/EB: Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar frá 8. október 2003 þar sem mælt er fyrir um meginreglur og viðmiðunarreglur fyrir góða framleiðsluhætti að því er varðar lyf og rannsóknarlyf sem ætluð eru mönnum.
- 2001/20/EB: Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins frá 4. apríl 2001 um samræmingu á lögum og stjórnslufyrirmælum 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.