



## Vejledning til ansøgning om tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter

Denne vejledning beskriver, hvordan man udfylder skemaet til ansøgning om tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter.

Tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter vil i det følgende blive angivet som fremstillertilladelse. Tilladelse til engrosforhandling af lægemidler inden for EU/EØS vil i det følgende blive angivet som engrosforhandlertilladelse.

For information om generelle krav og retningslinjer for ansøgning om virksomhedstilladelser, se [Vejledning om krav og frister ved ansøgning om virksomhedstilladelser](#). For information om hvilke aktiviteter, der kræver en virksomhedstilladelse iht. § 39 i lægemiddeloven, se [Vejledning om hvilke aktiviteter der kræver en § 39-tilladelse](#).

For krav til fremstilling og indførsel af lægemidler, se bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter (herefter GMP-bekendtgørelsen).

For krav til distribution af lægemidler, se bekendtgørelse om distribution af lægemidler (herefter GDP-bekendtgørelsen).

For specifikke krav til frigivelse ved den sagkyndige person, se Annex 16 i EU GMP guidelines, Certification by a Qualified Person and Batch Release, samt [Vejledning om krav og forventninger til den sagkyndige person i lægemiddelvirksomhed](#).

### Indholdsfortegnelse:

#### 1. Vejledning til udfyldelse af ansøgningskemaet

- 1.1 Lægemidler til human eller veterinær brug
- 1.2 Site(s)
- 1.3 Udfyldelse af Annex 1 og 2 (aktiviteter)
- 1.4 Udfyldelse af Annex 3 og Annex 4 (kontraktfremstillere og -laboratorier)
- 1.5 Udfyldelse af Annex 5 (sagkyndig person)
- 1.6 Udfyldelse af Annex 6 (ansvarlig leder)
- 1.7 Fremstillertilladelse inkluderer tilladelse til engrosforhandling af egne-fremstillede lægemidler

#### 2. Indsendelse og krav til ansøgninger

- 2.1 Ny ansøgning
- 2.2 Ansøgning om ændring
  - 2.2.1 Ændring af navn, aktiviteter, ansvarlig leder osv.
  - 2.2.2 Ændring af adresse, tilføjelse af nyt site
  - 2.2.3 Ændring af sagkyndig person
- 2.3 Nedlæggelse

#### 3. EudraGMDP

#### 4. Undtaget fra at ansøge om virksomhedstilladelse



## 1. Vejledning til udfyldelse af ansøgningskemaet

Skemaet til ansøgning om fremstillertilladelse er inddelt i 6 annexer, hvoraf Annex 1 og Annex 2 er inddelt i to dele:

Annex 1, del 1:	Fremstilling af lægemidler
Annex 1, del 2:	Indførsel af lægemidler
Annex 2, del 1:	Fremstilling af lægemidler til brug i kliniske forsøg
Annex 2, del 2:	Indførsel af lægemidler til brug i kliniske forsøg
Annex 3:	Fremstilling efter kontrakt
Annex 4:	Kvalitetskontrol (analyse) efter kontrakt
Annex 5:	Sagkyndige personer
Annex 6:	Ansvarlig leder

Annex 1 omhandler godkendte lægemidler til salg på apotek og hos detailforhandlere, mens Annex 2 omhandler lægemidler til kliniske forsøg.

Annex 1 og Annex 2 er hver delt op i 2 dele. I del 1 skal ansøger angive virksomhedens fremstillingsaktiviteter. I del 2 skal ansøger angive virksomhedens indførselsaktiviteter. Indførsel af lægemidler er defineret som import af lægemidler fra tredjelande (lande uden for EU/EØS).

Hvis virksomheden indfører et mellemprodukt, som skal viderefremstilles, skal der krydses af i både del 1 (relevante fremstillingsaktiviteter) og del 2 (relevante indførselsaktiviteter).

### 1.1 Lægemidler til human eller veterinær brug

Overordnet angives, om der fremstilles lægemidler til human eller til veterinær brug.

Bemærk, at nogle aktiviteter kun er relevant for lægemidler til veterinær brug. Dette gælder følgende aktiviteter: 1.2.1.15, 1.2.1.16, 1.5.1.15, 1.5.1.16.

### 1.2 Site(s)

Annex 1 og 2 er site-specifikke annexer. Annex 1 og Annex 2 skal derfor udfyldes for hvert site, hvor der udføres fremstilling og/eller indførsel. Der skal ikke udfyldes et Annex 1 eller Annex 2 for hovedadressen, hvis der ikke udføres GMP-aktiviteter på hovedadressen.

I Annex 1 og Annex 2 angives udelukkende de fremstillingsaktiviteter, som udføres på egen adresse. Aktiviteter, som alene udføres hos kontrakttager, skal ikke angives i Annex 1 og Annex 2.

### 1.3 Udfyldelse af Annex 1 og 2 (aktiviteter)

Bemærk, at der er kommet nyt format af fremstillertilladelsen pr. 10. februar 2015. Dette betyder dels, at der er ændret lidt i skemaets aktiviteter, men også at skemaet skal udfyldes anderledes end tidligere.

Med det nye format skal alle aktiviteterne angives enkeltvis. Det vil sige, at hvis man både fremstiller bulktabletter, primær- og sekundærpakker, udfører kvalitetskontrol samt frigiver tabletterne, så skal man sætte kryds i alle disse aktiviteter på ansøgningskemaet, og de vil således også fremgå af tilladelsen.



I boksen "Specielle krav" angives, om nogle af de produkter, som virksomheden fremstiller, pakker, analyserer eller frigiver, indeholder stoffer med specielle krav. Der krydses af for relevante specielle krav, og det angives samtidig, for hvilke punkter i ansøgningskemaet (f.eks. 1.1.1.4 eller 1.2.1.13), det specielle krav gør sig gældende.

I slutningen af del 1 og del 2 i Annex 1 og 2 er det muligt at angive kommentarer, hvis nødvendigt. Feltet skal bruges, hvis nogle af de valgte aktiviteter skal uddybes.

Nærmere beskrivelse af, hvad de enkelte aktiviteter indeholder, kan findes i det europæiske lægemiddelagenturs (EMA) vejledning: Interpretation of the Union Format for Manufacturer/Importer Authorisation, som findes på side 144-156 af [Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information](#).

#### Særlige forhold:

Fremstilling af mellemprodukter er inkluderet i de enkelte fremstillingsaktiviteter for bulkprodukter i ansøgningskemaet. Hvis en virksomhed dog udelukkende fremstiller mellemprodukter, der indeholder et eller flere aktive stoffer, skal virksomheden søge om tilladelse til punkt "1.4.1.3 Andet" og oplyse hvilken formulering (f.eks. granulat, pulver, væske, etc.), der fremstilles.

Det kræver en fremstillertilladelse at opbevare mellemprodukter og bulkprodukter. Opbevaring af egne fremstillede mellemprodukter og bulkprodukter er inkluderet i fremstillingsaktiviteterne på virksomhedens fremstillertilladelse.

For udelukkende opbevaring af mellemprodukter eller bulkprodukter skal virksomheden søge om tilladelse til punktet "1.4.3 Andet" og angive i ansøgningen hvilken formulering (f.eks. granulat, pulver, væske, etc.), der opbevares.

Bemærk at alle komponenter, som er frigivet til fremstilling af et lægemiddel, regnes for at være et mellemprodukt. Dermed kræver det f.eks. en fremstillertilladelse at opbevare frigivne råvarer og emballagekomponenter, hvis disse komponenter ikke frigives på ny inden fremstilling af lægemidlet.

Kvalitetskontrol af API og mellemprodukter er inkluderet i de enkelte fremstillingsaktiviteter under 1.1-1.4.

"1.5.2 Sekundær pakning" omfatter frigivelse af pakkeprocessen. Dvs. en fremstiller som ompakker må også frigive de ompakkede lægemidler uden at have yderligere aktiviteter eller bemærkninger på tilladelsen.

### **1.4 Udfyldelse af Annex 3 og Annex 4 (kontraktfremstillere og -laboratorier)**

Ved kontraktarbejde udlægges GMP-aktiviteter efter kontrakt fra kontraktgiver (virksomheden) til en kontrakttager (en anden virksomhed med fremstillertilladelse). Kontrakten, som indgås mellem de to parter, kaldes en teknisk aftale. Ved kontraktarbejde er kontraktgiver den overordnede ansvarlige for efterlevelse af GMP- og GDP-reglerne, også hos kontrakttager. Udlæggelse af andre opgaver end aktiviteterne på ansøgningskemaet (f.eks. rengøring) er ikke kontraktarbejde iht. § 39 i lægemiddeloven. Hvis en indehaver af markedsføringstilladelsen (MAH) køber en fremstiller til at fremstille og frigive et produkt, hvor MAH ikke har ansvar relateret til GMP- og GDP-reglerne, er det heller ikke kontraktarbejde iht. § 39 i lægemiddeloven, men i stedet en kommerciel aftale.

Det er udelukkende fremstilling eller analyse, som kan udlægges efter kontrakt. Aktiviteter i forbindelse med frigivelse kan ikke lægges ud efter kontrakt iht. § 28 i GMP-bekendtgørelsen.



Lægemedelstyrelsen angiver efter den 1. juni 2011 ikke længere kontrakttagere i Annex 3 eller Annex 4. Lægemedelstyrelsen forhåndsgodkender derfor ikke kontrakttagere, og kontrakttagere angives heller ikke på den udstedte fremstillertilladelse. Ved ansøgning om ny fremstillertilladelse skal der i stedet medsendes en komplet liste over samtlige kontrakttagere (både kontraktfremstillere og kontraktlaboratorier).

Listen skal indeholde følgende informationer om hver kontrakttager:

- Navn og præcis adresse på kontrakttager (adresse skal være den, som fremgår af myndighedsgodkendelsen)
- Hvilke aktiviteter (punkter fra ansøgningskema) er udlagt efter kontrakt
- Hvornår sidste audit af kontrakttager er udført
- Hvornår næste audit af kontrakttager er planlagt
- Hvornår kontrakttagers myndighedsgodkendelse udløber
- Hvornår kontrakten mellem kontraktgiver og kontrakttager er indgået (dato for underskrift)
- Hvornår første batch er frigivet, hvor kontrakttageren er brugt til fremstilling eller analyse
- Lægemedler, hvor kontrakttageren er involveret i fremstilling eller analyse

Lægemedelstyrelsen foretrækker, at man anvender [Skabelon til listen over kontrakttagere](#). Se fanen "Vejledning" i skabelonen for vejledning til udfyldelse af listen.

Denne liste erstatter Annex 3 og Annex 4. Listen skal vedligeholdes løbende, og listen kan ydermere blive rekvireret i forbindelse med inspektion.

En aktivitet kan optræde i både Annex 1 eller 2 og i Listen over kontrakttagere, såfremt aktiviteten udføres på både egen adresse og hos kontrakttager.

Betingelserne for at lægge fremstilling og analyse ud efter kontrakt til en kontrakttager, er beskrevet i § 28 i GMP-bekendtgørelsen. Pligten til audit af kontrakttagere er beskrevet i GMP-bekendtgørelsens § 31, stk. 3. Følgende skal derfor fremover være på plads, inden en virksomhed må bruge en ny kontrakttager:

- Kontraktgiver skal sikre, at kontrakttager har en gældende myndighedsgodkendelse (fremstillertilladelse eller GMP-certifikat). Kontraktgiver må derfor ikke frigive lægemidler, hvor en ny kontrakttager indgår, før der er sikkerhed for, at kontrakttageren har en gældende myndighedsgodkendelse.
- Kontraktgiver skal auditere sine kontrakttagere løbende som en del af selvinspektionsprogrammet. Kontraktgiver må derfor ikke frigive lægemidler, hvor en ny kontrakttager indgår, før man har auditeret kontrakttageren iht. EU GMP-reglerne med tilfredsstillende resultat.
- Der skal være indgået kontrakt mellem kontraktgiver og kontrakttager efter reglerne i § 28 i GMP-bekendtgørelsen. Kontraktgiver må derfor ikke frigive lægemidler, hvor en ny kontrakttager indgår, før kontrakten mellem kontraktgiver og kontrakttager er underskrevet.

### **1.5 Udfyldelse af Annex 5 (Sagkyndig person)**

Her angives virksomhedens sagkyndige personer. Hvis en sagkyndig person ikke er internt bemyndiget til at kunne frigive alle formuleringstyper, som virksomheden frigiver, skal ansvarsområder angives. Den sagkyndige persons titel angives på både dansk og engelsk.

De sagkyndige personer skal som minimum opfylde kriterierne i henhold til gældende lovgivning, se Lægemedelstyrelsens [Vejledning om krav og forventninger til den sagkyndige person i lægemiddelvirksomhed](#). Der er ikke krav om sagkyndig person for analyselaboratorier samt for fremstillere af foderlægemidler.

Se under punktet "2. Indsendelse og krav til ansøgninger" for hvilke dokumenter der bedes indsendt.



### 1.6 Udfyldelse af Annex 6 (ansvarlig leder)

Her angives virksomhedens ansvarlige leder. Den ansvarlige leders titel angives på dansk og på engelsk. Vær opmærksom på, at ordinerende læger, tandlæger og apotekere har pligt til at søge om tilladelse til at være tilknyttet eller drive en lægemiddelvirksomhed, jf. sundhedslovens § 202 a, stk. 1., se [Sundhedspersoners tilknytning til virksomheder](#).

Vær ydermere opmærksom på, at praktiserende dyrlæger jf. dyrlægelovens § 8a ikke må være tilknyttet en veterinærmedicin håndterende virksomhed, med mindre de har fået en dispensation fra Fødevarerstyrelsen. Læs om mere [Dyrlægers økonomiske uafhængighed af medicinalvirksomheder](#).

### 1.7 Fremstillertilladelse inkluderer tilladelse til engrosforhandling af egne-fremstillede lægemidler

Fremstillertilladelsen giver også tilladelse til at engrosforhandle lægemidler, som er fremstillet og frigivet på egen adresse. Disse kaldes i denne vejledning egne-fremstillede lægemidler. Engrosforhandling af lægemidler, der er frigivet af en anden fremstiller (også anden EU/EØS virksomhed inden for samme organisation), kræver en engrosforhandlertilladelse.

## 2. Indsendelse og krav til ansøgninger

For information om generelle krav og retningslinjer for ansøgning om virksomhedstilladelser, se [Vejledning om krav og frister ved ansøgning om virksomhedstilladelser](#). I denne vejledning kan du få information om, hvordan ansøgningen indsendes, sagsbehandlingstider herunder begrebet *clock stop*, elektronisk udstedelse og gyldighed for tilladelserne samt gebyrer.

I [Vejledning om krav og frister ved ansøgning om virksomhedstilladelser](#) kan du se, hvad Lægemiddelstyrelsen forventer af virksomheden inden indsendelse af ansøgning for de to typer ansøgninger om virksomhedstilladelse:

1. Ansøgning om ny virksomhedstilladelse (første ansøgning)
2. Ansøgning om ændring til eksisterende virksomhedstilladelse

Ansøgningen skal indsendes sammen med et uddybende følgebrev eller følgemail, der beskriver baggrunden for ansøgningen og indeholder relevant supplerende materiale.

Der kan være forskellige krav til den dokumentation, der skal medsendes alt efter hvilken type af ansøgning, der indsendes. De særlige krav for dokumentation ved ansøgning af fremstillertilladelse er beskrevet nedenfor.

### 2.1 Ansøgning om ny virksomhedstilladelse

Ved en helt ny ansøgning om fremstillertilladelse ønskes organisationsplan og en Site Master File (SMF) medsendt. En SMF er en kort beskrivelse af / oversigt over de fabrikker, der fremstiller produkter. SMF kan udarbejdes iht. *Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File*, EudraLex, Vol. 4 2010. Samtidig skal der medsendes den dokumentation, der kræves for godkendelse af sagkyndig person.

Der skal derfor indsendes følgende dokumenter:

- Ansøgningskema
- Organisationsplan
- Site Master File (SMF)
- Dokumenter for godkendelse for sagkyndig person (se under dette punkt)
- Oversigt over kontrakttagere ([Skabelon til listen over kontrakttagere](#))



## 2.2 Ansøgning om ændring

### 2.2.1 Ændring af navn, aktiviteter, ansvarlig leder osv.

Hvis en virksomhed ønsker at ændre navn, skal der ansøges om ændring til fremstillertilladelsen iht. retningslinjer for ansøgning om ændring, se [Vejledning om krav og frister ved ansøgning om virksomhedstilladelser](#).

Ved ansøgning om ændring til aktiviteter i Annex 1 eller Annex 2, skal hele det relevante Annex for sitet udfyldes (alle krydser skal sættes – både aktiviteter som ønskes tilføjet og aktiviteter, som fortsat ønskes). Hvis der kun er ændringer til ét site, er det tilstrækkeligt at udfylde det relevante Annex for det pågældende site. Forsiden skal desuden udfyldes.

Hvis virksomheden søger om ændring af den ansvarlige leder, er det tilstrækkeligt at indsende forsiden af ansøgningskemaet samt Annex 6.

Der skal derfor indsendes følgende dokumenter:

- Ansøgningskema

### 2.2.2 Ændring af adresse, tilføjelse af nyt site

Ved en ansøgning om at ændre adresse eller tilføje nyt site bedes organisationsplan og Site Master File (SMF) medsendt, hvis der er væsentlige ændringer til dokumenterne.

Der skal derfor indsendes følgende dokumenter:

- Ansøgningskema
- Organisationsplan
- Site Master File (SMF)

### 2.2.3 Ændring af sagkyndig person

Hvis virksomheden søger om ændring af godkendte sagkyndige personer, er det tilstrækkeligt at indsende forsiden af ansøgningskemaet samt Annex 5.

Ved godkendelse af nye sagkyndige personer skal der til ansøgningen vedlægges eksamensbevis inklusiv liste over gennemførte fag, samt CV for de sagkyndige personer, herunder en oversigt over uddannelse, relevant praktisk erfaring, relevante kurser og lignende.

De sagkyndige personer skal som minimum opfylde kriterierne i henhold til gældende lovgivning, se Lægemedelstyrelsens [Vejledning om krav og forventninger til den sagkyndige person i lægemiddelvirksomhed](#).

Der skal derfor indsendes følgende dokumenter:

- Ansøgningskema
- Eksamensbevis inklusiv liste over gennemførte fag
- CV, herunder en oversigt over uddannelse, relevant praktisk erfaring, relevante kurser o.l.
- Evt. træningsplan (hvis personen er ny i virksomheden)
- Evt. kontrakt med konsulent (hvis konsulent ønskes godkendt som sagkyndig person)

## 2.3 Nedlæggelse af tilladelse

Ved ansøgning om nedlæggelse af fremstillertilladelse vil virksomheden som udgangspunkt blive kontaktet af en inspektør, som vil planlægge en lukkeinspektion for at sikre, at der i relevant omfang fortsat tages hånd om håndtering af reklamationer, tilbagekaldelser, opbevaring af reference- og retentionsprøver, batchdokumentation m.m.



Hvis virksomheden fortsætter med at have GMP- og GDP-ansvar for lægemidler, skal den stadig have en § 39-tilladelse i et givet tidsrum.

Nedlæggelse af en fremstillertilladelse kan først ske den dag, virksomheden ikke længere har GMP-aktiviteter, herunder er ansvarlig for opbevaring af reference- og retentionsprøver samt batchdokumentation. Iht. Annex 19 i EU GMP-reglerne skal reference- og retentionsprøver opbevares hos originalfremstiller. I § 26 i GMP-bekendtgørelsen er det ydermere præciseret, at referenceprøver af lægemidler skal gemmes i mindst 1 år efter udløbsdato. Referenceprøver af API anvendt i færdigvaren skal opbevares mindst 2 år efter fremstilling af batch. Det er dog muligt at indgå kontrakt med en anden fremstillervirksomhed angående opbevaring af reference- og retentionsprøver samt batchdokumentation.

En virksomhed, der ønsker at nedlægge sin fremstillertilladelse men fortsat ønsker at opbevare reference- og retentionsprøver samt batchdokumentation, skal derfor først indsende en ændringsansøgning, hvor Lægemiddelstyrelsen informeres om, at alle fremstillingsaktiviteter indstilles. Lægemiddelstyrelsen vil herefter udstede en ændret fremstillertilladelse, hvoraf det fremgår, at der udelukkende foretages opbevaring af reference- og retentionsprøver samt batchdokumentation på adressen. Så snart virksomheden ikke længere er forpligtiget iht. ovenstående regler, skal virksomheden skriftligt meddele Lægemiddelstyrelsen, at fremstillertilladelsen ønskes nedlagt.

### **3. EudraGMDP**

Fremstillertilladelser overføres af Lægemiddelstyrelsen til EU's fællesskabsdatabase - EudraGMDP, se <http://eudragmp.eudra.org/>.

Den udstedte fremstillertilladelse vil således offentliggøres i EudraGMDP.

### **4. Undtaget fra at ansøge om fremstillertilladelse**

Undtaget fra at søge om fremstillertilladelse efter lægemiddellovens § 39, stk. 1 og 2, er:

1. Sygehusafdelinger, hvor der kun foretages additiv service
2. Sygehusafdelinger, hvor der kun foretages simple mærkninger og tilberedninger af registrerede radioaktive lægemidler