



Vejledning om hvilke aktiviteter der kræver en § 39-tilladelse eller en virksomhedsregistrering

Enhver virksomhed, der fremstiller, indfører, udfører, oplagrer, forhandler, fordeler, udleverer, opsplitter eller emballerer lægemidler eller mellemprodukter, skal have Lægemedelstyrelsens tilladelse efter Lægemedellovens § 39, stk. 1 og stk. 2 (§ 39-tilladelse).

Enhver virksomhed, der fremstiller, indfører og distribuerer aktive stoffer (API), der påtænkes anvendt i fremstilling af markedsførte lægemidler til mennesker, skal lade sin virksomhed registrere hos Lægemedelstyrelsen efter Lægemedellovens § 50 a, stk. 1 (API-registrering).

Enhver virksomhed, der formidler en ordre af lægemidler mellem to parter, hvor virksomheden ikke selv udøver engrosforhandling, skal lade sin virksomhed registrere hos Lægemedelstyrelsen efter Lægemedellovens § 41 b, stk. 1 (formidlerregistrering).

Definition af et lægemiddel, mellemprodukt, aktivt stof og hjælpestof findes i Lægemedellovens § 2. Definitionen på fremstillings- og engrosforhandleraktiviteter m.m. findes i hhv. bek. om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter samt bek. om distribution af lægemidler.

Typer af § 39-tilladelser

Lægemedelstyrelsen udsteder i praksis tre typer § 39-tilladelser:

- *Fremstillertilladelse (tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter)*
Udstedes til fuldstændig eller delvis fremstilling, indførsel og/eller analyse af mellemprodukter og lægemidler. Tilladelsen inkluderer engrosforhandling af egne færdige, frigivne lægemidler.
- *Engrosforhandlertilladelse (tilladelse til engrosforhandling af lægemidler inden for EU/EØS)*
Udstedes til køb, salg, modtagelse, opbevaring og/eller levering af færdige lægemidler, der er frigivet af en fremstiller inden for EU/EØS. Engrosforhandling dækker alene handel mellem virksomheder, og ikke udlevering til slutbrugeren.
- *Detailforhandlertilladelse (tilladelse til detailforhandling af ikke-apoteksforbeholdte lægemidler)*
Udstedes til forhandling af ikke-apoteksforbeholdte lægemidler til slutbrugeren. Der skelnes mellem håndkøbslægemidler (inklusive rygeafvænningslægemidler), rygeafvænningslægemidler alene, v-mærkede lægemidler, medicinske gasser og lægemidler til produktionsdyr.

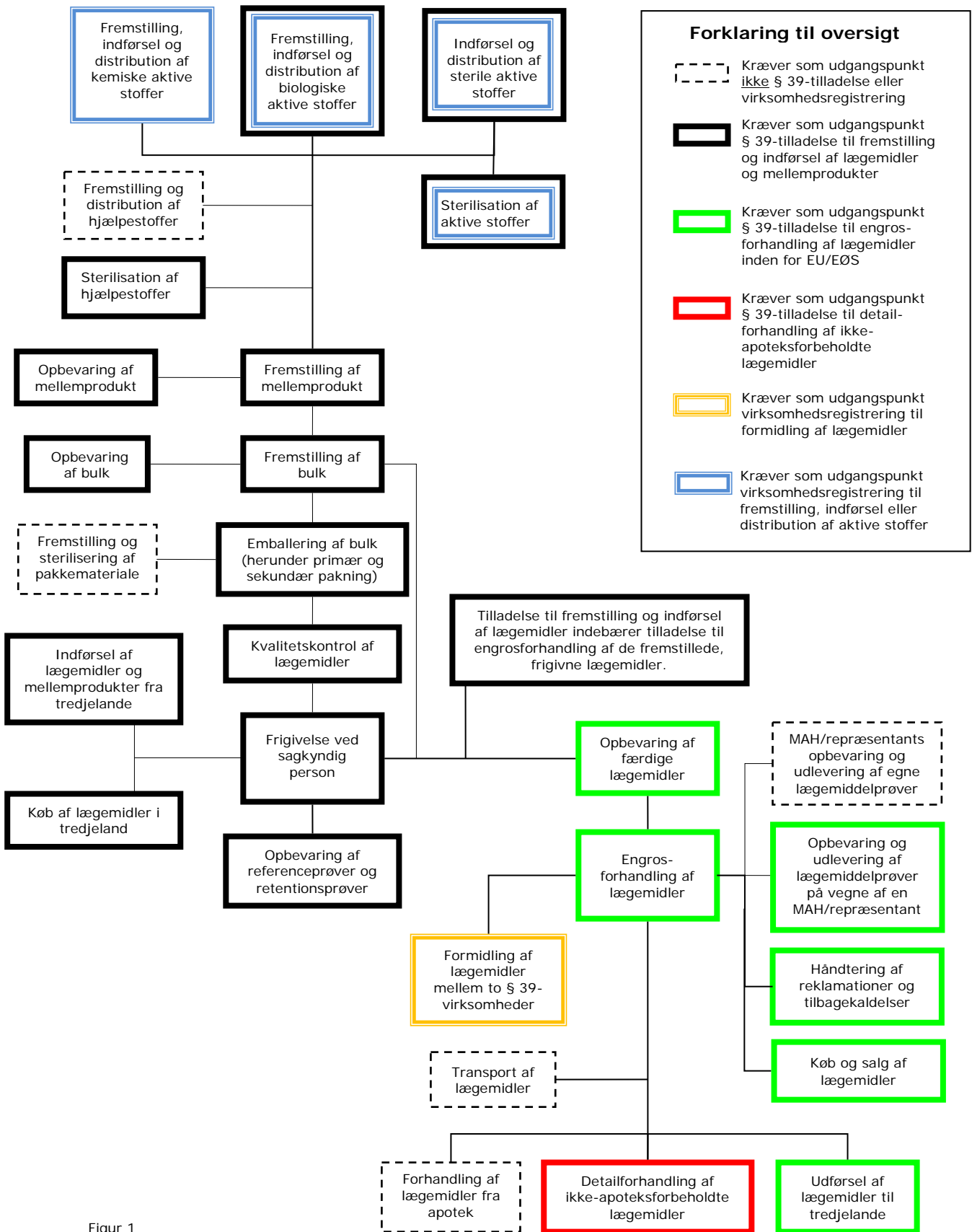
Vær opmærksom på, at § 39-tilladelser ikke tager højde for, om virksomheden er indehaver af markedsføringstilladelsen for de lægemidler, virksomheden har tilladelse til at håndtere. En § 39-tilladelse udstedes til virksomheden og beskriver de aktiviteter, som virksomheden udfører.

Typer af virksomhedsregistreringer

Der findes i praksis to typer af virksomhedsregistreringer:

- *Registrering som fremstiller, indfører og distributør af aktive stoffer*
Registreringen kræves ved fremstilling, indførsel og distribution af API, der påtænkes anvendt i fremstilling af lægemidler til human brug som er omfattet af en markedsføringstilladelse.
- *Registrering som formidler af lægemidler*
Registrering kræves for virksomheder som formidler en ordre af lægemidler til human eller veterinær brug med markedsføringstilladelse inden for EU/EØS.

I det følgende uddybes eksempler på aktiviteter, der kan falde ind under kravet om § 39-tilladelse eller virksomhedsregistrering. Bemærk, at denne liste ikke er fuldstændig, og at listen kun er vejledende – der kan være undtagelser fra nedenstående krav om § 39-tilladelse eller virksomhedsregistrering.



Figur 1



Overordnet

At håndtere lægemidler dækker over aktiviteter i forbindelse med at fremstille, indføre, udføre, opbevare, fordele, udlevere, opsplitte, emballere og forhandle (herunder købe, sælge, modtage, opbevare og levere) lægemidler eller mellemprodukter samt at detailforhandle lægemidler til slutbrugeren. Virksomheder, der har lagt den fysiske håndtering af lægemidler ud efter kontrakt, men som er overordnet ansvarlig for, at GMP- og GDP reglerne efterleves hos kontrakttager (herunder virksomheder, der alene køber og sælger lægemidler), skal også have en § 39-tilladelse. Det vil fremgå af § 39-tilladelsen, at virksomheden ikke håndterer lægemidler fysisk på adressen.

Forklaring til figur 1

Fremstilling, indførsel og distribution af kemiske aktive stoffer (API)

Fremstilling, indførsel og distribution af kemisk, ikke-steril API kræver en virksomhedsregistrering, men som udgangspunkt ikke en § 39-tilladelse. Indførsel omfatter import fra lande uden for EU/EØS (tredjelande), mens distribution omfatter forhandling, modtagelse, opbevaring og levering inden for EU/EØS.

Fremstilling, indførsel og distribution af biologiske aktive stoffer (API)

Fremstilling, indførsel og distribution af biologisk API kræver både en virksomhedsregistrering og en fremstillertilladelse, da biologisk API betragtes som både API og mellemprodukt.

Indførsel og distribution af sterile aktive stoffer (API)

Indførsel og distribution af steril API kræver både en virksomhedsregistrering og en fremstillertilladelse, da steril API betragtes som både API og mellemprodukt.

Sterilisation af aktive stoffer

Sterilisation af API kræver både en virksomhedsregistrering og fremstillertilladelse, idet en API betragtes som et mellemprodukt, så snart den bliver steril. Steril API betragtes derfor som både API og mellemprodukt.

Oversigt over krav til § 39-tilladelse og API-registrering ved fremstilling og indførsel af API

Nedenstående tabel giver et overblik over fremstillertilladelse, API-registrering, inspektion og skriftlig bekræftelse (written confirmation) ved fremstilling, indførsel eller distribution af de forskellige type API.

Type API	Krav om fremstillertilladelse ved fremstilling eller indførsel	Krav om API-registrering ved fremstilling, indførsel eller distribution	Vil der løbende blive udført inspektion af Lægemiddelstyrelsen	Krav om written confirmation ved indførsel
Biologisk API (H/V) til lægemiddel uden MFT	ja	nej	Ja	nej
Biologisk API (H) til lægemiddel med MFT	ja	ja	ja	ja
Biologisk API (V) til lægemiddel med MFT	ja	nej	ja	nej
Kemisk API (H/V) til lægemiddel uden MFT	nej	nej	frivillig	nej
Kemisk API (H) til lægemiddel med MFT	nej	ja	Ja	ja
Kemisk API (V) til lægemiddel med MFT	nej	nej	frivillig	nej
Kemisk steril API (H/V) til lægemiddel uden MFT	Ja	nej	Ja	nej
Kemisk steril API (H) til lægemiddel med MFT	ja	ja	ja	ja
Kemisk steril API (V) til lægemiddel med MFT	ja	nej	ja	nej

Figur 2. Oversigt over fremstillertilladelse, API-registrering, inspektion og written confirmation for API
V = veterinær brug, H = Human brug, MFT = Markedsføringstilladelse



Fremstilling og distribution af hjælpestoffer

Fremstilling af hjælpestof kræver som udgangspunkt ikke en § 39-tilladelse eller en virksomhedsregistrering. Hjælpestoffer (eng; *excipients*) bruges til fremstilling af færdige lægemidler, men er ikke det aktive stof i lægemidlet.

Sterilisation af hjælpestoffer

Sterilisation af hjælpestof kræver en fremstillertilladelse, da hjælpestoffet skal indgå i et sterilt lægemiddel.

Fremstilling af mellemprodukt

Fremstilling af mellemprodukter med en eller flere API kræver en fremstillertilladelse. Et mellemprodukt er en sammenblanding af aktive stoffer og hjælpestoffer bestemt til videre forarbejdning til et lægemiddel. Så snart en API er blandet sammen med et hjælpestof, er der tale om et mellemprodukt.

Opbevaring af mellemprodukt

Opbevaring af mellemprodukter kræver en fremstillertilladelse.

Fremstilling af bulk

Fremstilling af bulk kræver en fremstillertilladelse. Med bulk menes produkter, der har gennemgået alle fremstillingstrin op til, men ikke inkluderer, pakning af lægemidlet.

Opbevaring af bulk

Opbevaring af bulk kræver en fremstillertilladelse.

Emballering af bulk (herunder primær og sekundær pakning)

Emballering af bulk (også kaldet pakning eller færdigkonfektionering) kræver en fremstillertilladelse.

Færdigkonfektionering omfatter alle processer, inklusive påfyldning og etikettering, som et bulkprodukt skal gennemgå, før det kan betragtes som et lægemiddel i sin færdige emballage. Færdigkonfektionering inddeles i to trin; primær og sekundær pakning:

- Primær pakning betragtes som den pakkeproces, hvor bulkproduktet pakkes med et pakkemateriale, der er i direkte kontakt med bulkproduktet – eksempelvis påfyldning af tabletter i tabletglasser eller blisterkort, påfyldning af injektionsvæske på ampuller m.m.
- Sekundær pakning betragtes som den pakkeproces, hvor pakkematerialet ikke er i kontakt med bulkproduktet – eksempelvis pakning af blisterkort i karton, etikettering af ampuller, glas m.m.

Ompakning af lægemidler kræver også en fremstillertilladelse, hvad enten man ompakker den primære pakning eller sekundære pakning. Udskiftning af en indlægseddelse eller tillægsetikettering kræver også en fremstillertilladelse, i praksis til sekundær pakning.

Fremstilling og sterilisering af pakkemateriale

Fremstilling af pakkemateriale kræver som udgangspunkt ikke en § 39-tilladelse. Det gælder uanset om pakkematerialet skal bruges til sterile eller ikke-sterile lægemidler. Ansvar for, at pakkematerialet lever op til kravene i eksempelvis en markedsføringstilladelse, ligger hos den frigivende sagkyndige person hos fremstilleren af det færdige lægemiddel. Fremstilleren af pakkematerialer vil sandsynligvis blive auditeret af de lægemiddelfremstillere, som pakkematerialet leveres til, men fremstilleren af pakkematerialet vil ikke blive inspiceret af lægemiddelmyndigheder.

Kvalitetskontrol af lægemidler

Analyse af færdige lægemidler kræver en fremstillertilladelse. Et analyselaboratorium, der analyserer færdige lægemidler, skal således have en fremstillertilladelse. Der stilles ikke krav om sagkyndig person hos virksomheder, der udelukkende analyserer lægemidler.

Indførsel af lægemidler og mellemprodukter fra tredjeland

Indførsel af lægemidler eller mellemprodukter fra tredjeland kræver en fremstillertilladelse, idet indførsel betragtes som en fremstillingsaktivitet. Indførsel kan inddeles i to dele; fysisk modtagelse af lægemidler fra tredjelande samt frigivelse af indførte lægemidler iht. GMP-bekendtgørelsen. Virksomheder, som fysisk modtager lægemidlerne fra tredjelande (importøren), skal sikre at de indførte lægemidler eller mellemprodukter frigives inden videre distribution inden for EU/EØS. Frigivelsen kan dog ske af en anden virksomhed end importøren, fx hvis en virksomhed A køber en anden virksomhed B til at forestå den fysiske modtagelse, mens virksomhed A selv udfører frigivelsen. I sådanne tilfælde skal



begge virksomheder have en fremstillertilladelse, da begge virksomheder udfører fremstillingsaktiviteter ifm. indførslen.

Hvis en virksomhed frigiver lægemidler inden for EU/EØS, og herefter sender dem til et tredjeland, skal lægemidlerne frigives på ny, hvis de igen indføres til EU/EØS.

Køb af lægemidler i tredjeland

Køb af lægemidler fra virksomheder i tredjeland, som er beregnet til EU/EØS-markedet inkl. lægemidler på udleveringstilladelse, kræver en fremstillertilladelse. Dette gælder også lægemidler, som fysisk befinder sig i EU/EØS. Køb fra MRA-landene Australien, Canada, Japan, New Zealand og Schweiz kræver også en fremstillertilladelse, da disse også er tredjelande.

Opbevaring af lægemidler, som ejes af en virksomhed i tredjeland, kræver en fremstillertilladelse. Dette skyldes, at lægemidler, som sælges af en virksomhed fra et tredjeland, skal frigives til EU/EØS-markedet, efter at ejerskabet er overgået til EU/EØS-virksomheden. Lægemidlerne er dermed først frigivet til EU/EØS-markedet, når denne sidste frigivelse er foretaget.

Frigivelse ved sagkyndig person

Frigivelse af lægemidler kræver en fremstillertilladelse. Frigivelse af lægemidler skal ske af en sagkyndig person inden for EU/EØS, og når lægemidler er frigivet, betragtes de som frigivet til EU/EØS-marked. Det betyder, at lægemidlerne ikke skal frigives igen, hvis lægemidlerne distribueres inden for EU/EØS.

Opbevaring af reference- og retentionsprøver

Opbevaring af reference- og retentionsprøver er en del af fremstillingsprocessen og kræver derfor en fremstillertilladelse. En adresse, der udelukkende har tilladelse til engrosforhandling af lægemidler, kan ikke overtage ansvaret for at opbevare disse prøver. Hvis en virksomhed ønsker at ophøre med at fremstille lægemidler, skal virksomheden således opretholde fremstillertilladelsen, så længe fremstilleren har ansvar for at opbevare reference- og retentionsprøver.

Iht. Annex 19, stk. 7.1 og 8.1 i EU GMP-reglerne skal referenceprøver opbevares hos originalfremstilleren og retentionsprøver bør opbevares på sitet, hvor der er foretaget frigivelse af den sagkyndige person.

Iht. § 26 i GMP-bekendtgørelsen er det ydermere præciseret, at referenceprøver af lægemidlet skal gemmes i mindst 1 år efter udløbsdato. Referenceprøver af API anvendt i færdigvaren skal opbevares mindst 2 år efter fremstilling af lægemidlet.

Tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler indebærer tilladelse til engrosforhandling af de fremstillede, frigivne lægemidler

En fremstillertilladelse indebærer tilladelse til engrosforhandling af de lægemidler, som virksomheden selv har fremstillet og frigivet (egne-fremstillede lægemidler). Retten til at engrosforhandle de fremstillede lægemidler dækker dog kun den adresse, som har en fremstillertilladelse. Hvis virksomheden ønsker at opbevare sine lægemidler på andre adresser, end dem godkendte på fremstillertilladelsen, skal virksomheden have en engrosforhandlertilladelse på disse lager-adresser.

Opbevaring af færdige lægemidler

Opbevaring af færdige lægemidler, som er frigivet af en sagkyndig person inden for EU/EØS, kræver en engrosforhandlertilladelse. Opbevaring af lægemidler, som en virksomhed selv har fremstillet eller frigivet på egen adresse, er omfattet af deres fremstillertilladelse. Hvis en virksomhed opbevarer lægemidler, som virksomheden ikke selv fremstiller eller frigiver på egen adresse, skal virksomheden have en engrosforhandlertilladelse ved siden af fremstillertilladelsen. Dette gælder også, hvis en dansk filial opbevarer lægemidler, som er fremstillet og frigivet af en udenlandsk modervirksomhed.

Engrosforhandling af lægemidler

Med engrosforhandling menes aktiviteter forbundet med forhandling, køb, salg, modtagelse, opbevaring eller levering af lægemidler inden for EU/EØS samt udførsel af lægemidler til tredjelande.

Engrosforhandling af lægemidler, som en virksomhed selv har fremstillet, er omfattet af virksomhedens fremstillertilladelse. Det kræver en engrosforhandlertilladelse at engrosforhandle lægemidler, som virksomheden ikke selv har fremstillet. Vær opmærksom på, at der ved modtagelse af lægemidler fra andre EU/EØS lande skal medfølge et kontrolbevis fra den virksomhed, som har frigivet lægemidlet.

MAH/repræsentants opbevaring og udlevering af egne lægemiddelprøver

Indehaveren af en markedsføringstilladelse (MAH) eller dennes repræsentant har retten til at opbevare og udlevere egne lægemiddelprøver iht. bekendtgørelse om udlevering af lægemiddelprøver. Herved har Lægemiddelstyrelsen tillid til, at MAH eller repræsentant opbevarer lægemiddelprøverne i henhold til de



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

opbevaringsbetingelser, der er stillet for det pågældende lægemiddel. Såfremt en MAH eller repræsentant udlægger opbevaring og udlevering af deres lægemiddelprøver til anden virksomhed, skal MAH/repræsentanten sikre sig, at virksomheden har en dækkende engrosforhandlertilladelse til opbevaring og udlevering af lægemiddelprøver.

Opbevaring og udlevering af lægemiddelprøver på vegne af en MAH/repræsentant

Det kræver en engrosforhandlertilladelse at opbevare og udlevere lægemiddelprøver på vegne af en MAH eller dennes repræsentant.

Håndtering af reklamationer og tilbagekaldelser

Håndtering af produktfejl, reklamationer og tilbagekaldelser af lægemidler er inkluderet i både fremstiller- og engrosforhandlertilladelsen, og er en del af det generelle GMP- og GDP-ansvar. Virksomheder, der udelukkende behandler henvendelser om eller undersøger reklamationer og tilbagekaldelser på produkter med produktfejl, skal have en engrosforhandlertilladelse. Det kræver som udgangspunkt ikke en engrosforhandlertilladelse, hvis man udelukkende modtager information om produktfejl, reklamationer og tilbagekaldelser og øjeblikkeligt herefter videresender disse, idet ansvaret for, at informationen videresendes påhviler den virksomhed, som skal behandle informationen.

Køb og salg af lægemidler

Køb af færdige lægemidler i EU/EØS kræver en engrosforhandlertilladelse. Med hensyn til køb af lægemidler i tredjeland henvises til afsnittet ovenfor kaldet "Køb af lægemidler i tredjeland".

Engrosforhandlere, der udelukkende køber og sælger lægemidler, kan inddeles i to typer:

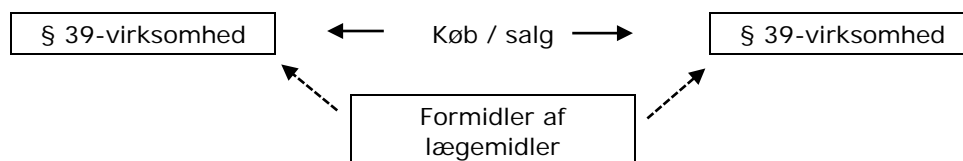
- Ordrekontorer, der ejer lægemidler over længere tid, og som dermed er GDP-ansvarlig for deres lægemidler, mens de opbevares hos grossister. Grossisten er her en kontrakttagertil ordrekontoret. Ordrekontoret skal indgå kontrakt* med samtlige grossister, der opbevarer ordrekontorets lægemidler, og skal udføre audit af grossisterne. Ordrekontoret kan købe sig til en ekstern audit. Grossisterne, der opbevarer lægemidler for ordrekontoret, skal være angivet i Annex 2 på ordrekontorets engrosforhandlertilladelse (dog ikke udenlandske kontrakttagere jf. gældende praksis).
- Ordrekontorer, der ikke ejer lægemidlerne over længere tid, dvs. hvor ordrekontoret sælger lægemidlerne videre *umiddelbart* (typisk samme dag) efter at have købt dem. Disse ordrekontorer er ikke GDP-ansvarlige for lægemidler, da ordrekontoret i praksis ikke ejer lægemidlerne (over længere tid), mens de står opbevaret hos grossister. Ordrekontorets GDP-opgaver består alene i at sikre, at de handler med godkendte virksomheder samt at leve op til kravene til dokumentation ved køb og salg. Et ordrekontor, der sælger lægemidlerne videre umiddelbart efter at lægemidlerne er købt, har ingen kontrakttagere angivet under Annex 2 og har ingen pligt til at indgå kontrakt* med eller udføre audit af de grossister, som de køber fra og sælger til.

*) Her refereres alene til kravet om kontrakt i § 33 i bekendtgørelsen om distribution af lægemidler, og ikke eventuelle andre retslige krav om kontrakt.

Formidling af lægemidler (Ordreformidling)

Det kræver en formidlerregistrering, når en virksomhed er tilknyttet køb og salg af lægemidler, men ikke selv udøver engrosforhandleraktiviteter (f.eks. køb, salg, modtagelse, opbevaring og levering).

Formidling indbefatter ikke fysisk håndtering af lægemidler, men består i at forhandle uafhængigt og på vegne af en anden juridisk eller fysisk person. Registreringen kræves ikke, når man forhandler på vegne af en juridisk ikke-uafhængig part, fx et moderselskab eller lignende. Registrering kræves ved formidling af lægemidler til human og veterinær brug med en markedsføringsstilladelse inden for EU/EØS. Formidlere af magistrelle lægemidler, lægemidler til ikke-kliniske og kliniske forsøg, foderlægemidler og inaktiverede og ikke-inaktiverede immunologiske lægemidler til dyr er undtaget fra at skulle lade sig registrere. Det kræver ikke en § 39-tilladelse at formidle eller arrangere en ordre mellem to § 39-virksomheder, så længe der ikke foretages engrosforhandlingsaktiviteter hos formidleren.





Transport af lægemidler

Et transportfirma, som alene transporterer lægemidler, skal ikke have en § 39-tilladelse. Der er heller ikke krav om § 39-tilladelse selvom lægemidlerne ikke transporteres direkte fra A til B, men f.eks. går via et transportcenter og henstilles i en kortere periode (f.eks. hen over weekenden). Der må ikke foretages nogen form for udpakning eller ompakning af selve lægemidlet under transporten. Det er leverandørgrossistens ansvar, at lægemidlerne transporteres iht. GDP-reglerne. Leverandørgrossisten skal dermed sikre, at lægemidlerne er beskyttet mod beskadigelse, forfalskning og tyveri og at temperaturen holdes inden for de acceptable grænser under transporten. Leverandørgrossisten skal også sikre, at egne transportører og/eller det transportfirma de anvender, overholder dette. Krav til transport er beskrevet i [vejledning i god distributionspraksis for humanmedicinske lægemidler](#) kapitel 9.

Forhandling af lægemidler fra apotek

Apoteker er ikke omfattet af kravet om § 39-tilladelse, men har i kraft af deres bevilling en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at detailforhandle lægemidler.

Detailforhandling af lægemidler

Detailforhandling af ikke-apoteksforbeholdte lægemidler uden for apotek kræver en detailforhandlertilladelse. Listen over ikke-apoteksforbeholdte lægemidler findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside under [Håndkøbsmedicin](#).

Udførsel af lægemidler til tredjelande

Eksport (udførsel) af lægemidler til tredjelande kræver en engrosforhandlertilladelse. Dog er udførsel af egne, fremstillede lægemidler inkluderet i fremstillertilladelsen.

Mere information om § 39-tilladelser og virksomhedsregistreringer

Der findes mere information om ansøgning om de forskellige typer § 39-tilladelser under

1. [Ansøgning om tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter](#)
2. [Ansøgning om tilladelse til engrosforhandling af lægemidler uden for EU/EØS](#)
3. [Ansøgning om tilladelse til detailforhandling af håndkøbslægemidler](#)

Der findes mere information om de forskellige virksomhedsregistreringer under

1. [Registrering som fremstiller, indfører og distributør af aktive stoffer \(API\)](#)
2. [Registrering som formidler af lægemidler](#)

Der findes mere information om generelle krav og frister til ansøgning om fremstiller-, engrosforhandler- og detailforhandlertilladelse i [Vejledning om krav og frister ved ansøgning om virksomhedstilladelse](#).

Spørgsmål til denne vejledning kan rettes til sektionen for Virksomhedstilladelser på tlf. 4488 9779 eller virksomhedstilladelse@dkma.dk.

Version: Vejl-§ 39-aktiviteter-05