



# EudraLex

The rules governing medicinal products  
in the European Union

Volym 4:

EU Guide för god tillverkningssed (GMP)  
Läkemedelsprodukter för humant och  
veterinärt bruk

## Del II

Grundläggande krav för aktiva substanser  
använda som startmaterial

Gällande från 1 september 2014

## Del III

Riktlinjer för den formaliserade  
riskbedömningen för att fastställa  
god tillverkningssed för hjälpämnen i  
humana läkemedel

Gällande från 19 mars 2015



### Svensk översättning med originaltext

Översättningen är endast för informativa syften. Den engelska originaltexten gäller vid eventuella tveksamheter eller vid tolkningssvårigheter. För att läsa EU-direktivet i sin helhet, tillhörande förord, samtliga annex och lista på definitioner hänvisar vi till Eudralex hemsida.

# 1 Inledning

Dessa anvisningar publicerades i november 2000 såsom Annex 18 till GMP-guiden som avspeglar EU's överenskommelse gentemot ICH Q7A och har använts av tillverkare och GMP-inspektörer på frivillig bas. Artikel 46 (f) av Direktiv 2001/83/EC och artikel 50 (f) av Direktiv 2001/82/EC; ålägger nya krav på innehavare av tillverkningsstillstånd att bara använda aktiva substanser som har tillverkats i överensstämmelse med god tillverkningsssed för startmaterial, som ändrat i Direktiv 2004/27/EC och 2004/28/EC respektive. Direktiven går vidare med att säga att principerna för god tillverkningsssed för aktiva substanser ska anammas som detaljerade anvisningarna. Medlemsstaterna har enats om att texten i förutvarande Annex 18 ska utgöra basen för de detaljerade anvisningar som kommer utgöra del av GMP-guiden.

## 1.1 Syfte

Dessa anvisningar är avsedda att ge vägledning angående god tillverkningsssed (GMP) för tillverkning av aktiva substanser i enlighet med ett lämpligt system för kvalitetsledning. De är också avsedda att vara till hjälp för att säkerställa att aktiva substanser uppfyller de krav för kvalitet och renhet som de avses eller representeras bestå.

I dessa anvisningar inkluderar "tillverkning" alla aktiviteter från mottagning av material, produktion, packning, ompackning, märkning, ommärkning, kvalitetskontroll, frisläppning, förvaring och distribution av aktiva substanser och relaterad kontroll/styrning. Uttrycket "bör" indikerar rekommendationer som förväntas appliceras, om de inte visats vara ej tillämpbara, förändrade i något relevant Annex till GMP-guiden, eller ersatta av ett alternativ som visats ge minst en likvärdig kvalitetsäkringsnivå.

GMP-guiden i sin helhet berör varken säkerhetsaspekter för personal som anlitas i tillverkning eller miljöskyddsaspekter. Ansvar för kontroll/styrning av detta ligger på tillverkaren och regleras i andra delar av lagen.

Dessa anvisningar är inte avsedda att definiera registreringskrav eller att ändra krav i farmakopéer och påverkar inte möjligheten för den ansvariga kompetenta myndigheten att upprätta specifika registreringskrav angående aktiva substanser

# 1 Introduction

This guideline was published in November 2000 as Annex 18 to the GMP Guide reflecting the EU's agreement to ICH Q7A and has been used by manufacturers and GMP inspectorates on a voluntary basis. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC and Article 50 (f) of Directive 2001/82/EC; as amended by Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC respectively, place new obligations on manufacturing authorisation holders to use only active substances that have been manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice for starting materials. The directives go on to say that the principles of Good Manufacturing Practice for active substances are to be adopted as detailed guidelines. Member States have agreed that the text of former Annex 18 should form the basis of the detailed guidelines to create Part II of the GMP Guide.

## 1.1 Objective

These guidelines are intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of active substances and the related controls. The term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by other parts of the legislation.

These guidelines are not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and do not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding active substances

i relation till marknadsförings- och tillverkningstillstånd. Alla åtaganden i registreringshandlingar måste efterlevas.

## 1.2 Omfattning

Dessa anvisningar appliceras på tillverkning av aktiv substans för medicinska produkter för både humant och veterinärt bruk. De gäller tillverkningen av steril aktiv substans bara fram till och med steget direkt före det steg där den aktiva substansen steriliseras. Sterilisering och aseptisk hantering av steril aktiv substans behandlas inte här, men ska utföras i enlighet med principer och anvisningar för GMP fastställt i direktiv 2003/94/EC och tolkat i GMP-guiden inklusive Annex 1.

Beträffande ectoparasitocider för veterinärt bruk, kan andra standarder än dessa anvisningar användas för att säkerställa att materialet är av lämplig kvalitet.

Dessa anvisningar exkluderar helblod och plasma, då Direktiv 2002/98/EC och de tekniska krav som stöder detta direktiv föreskriver detaljerade krav för insamling och testning av blod, däremot inkluderas aktiva substanser som tillverkas med blod eller plasma som råvara. Slutligen appliceras inte dessa anvisningar på bulkförpackad läkemedelsprodukt. De appliceras på allt annat aktivt startmaterial som hanteras eller behandlas på ett sätt beskrivet i något av appendixen till GMP-guiden, speciellt Annex 2 till 7 där kompletterande anvisningar för vissa typer av aktiva substanser kan hittas.

Sektion 17 ger anvisningar till parter som bland annat distribuerar eller förvarar aktiva substanser eller halvfabrikat. Dessa anvisningar utökas med riktlinjerna för god distributionssed för aktiva substanser för läkemedel för humant bruk som avses i artikel 47 i direktiv 2001/83/EC.

Sektion 19 innehåller anvisningar som bara appliceras på tillverkning av aktiva substanser som används i tillverkning av läkemedelsprodukter för undersökande ändamål, även om det ska noteras att applicering i dessa fall, visserligen rekommenderas, men inte är ett krav enligt Unionens lagstiftning.

Ett "startmaterial för aktiv substans" är en råvara, ett halvfabrikat eller en aktiv substans som används för att producera en aktiv substans och som införlivas som ett signifikant

within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

## 1.2 Scope

These guidelines apply to the manufacture of active substances for medicinal products for both human and veterinary use. They apply to the manufacture of sterile active substances only up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid down in Directive 2003/94/EC and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than these guidelines, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used.

These guidelines exclude, whole blood and plasma, as Directive 2002/98/EC and the technical requirements supporting that directive lay down the detailed requirements for the collection and testing of blood, however, it does include active substances that are produced using blood or plasma as raw materials.

Finally, these guidelines do not apply to bulk-packaged medicinal products. They apply to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annexes 2 to 7 where supplementary guidance for certain types of active substance may be found.

Section 17 gives guidance to parties who, among others, distribute or store an active substance or intermediate. This guidance is expanded in the guideline on the principles of good distribution practices for active substances for medicinal products for human use referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC.

Section 19 contains guidance that only applies to the manufacture of active substances used in the production of investigational medicinal products although it should be noted that its application in this case, although recommended, is not required by Community legislation.

An “Active Substance Starting Material” is a raw material, intermediate, or an active substance that is used in the production of an active substance and that is incorporated as a significant