

II

(Muut kuin lainsäätämisyksessä hyväksyttävät säädökset)

ASETUKSET

KOMISSION DELEGOITU ASETUS (EU) N:o 1252/2014,

annettu 28 päivänä toukokuuta 2014,

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY täydentämisestä siltä osin kuin on kyse ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa koskevista periaatteista ja yleisohjeista

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY ⁽¹⁾ ja erityisesti sen 47 artiklan kolmannen kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Kaikki unionissa valmistetut vaikuttavat aineet, mukaan luettuna vietäväksi tarkoitetut vaikuttavat aineet, on valmistettava noudattaen vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa koskevia periaatteita ja yleisohjeita, jotka tällä hetkellä esitetään komission julkaisemissa vaikuttavien aineiden valmistusta koskevista teknisissä yleisohjeissa. On tarpeen vahvistaa vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa koskevat periaatteet ja yleisohjeet oikeudellisesti sitovassa säädöksessä.
- (2) Yhdenmukaistettujen vaatimusten maailmanlaajuisen käytön edistämiseksi vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa koskevista periaatteista ja yleisohjeista olisi säädettävä ihmiselle tarkoitettujen lääkkeiden teknisten rekisteröintivaatimusten yhdenmukaistamista käsittelevän kansainvälisen konferenssin (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) vahvistamien vaikuttavien aineita koskevien yleisohjeiden mukaisesti.
- (3) Hyvän tuotantotavan periaatteet ja yleisohjeet olisi esitettävä kaikkien sellaisten seikkojen, toimintojen ja prosessien osalta, jotka ovat keskeisiä vaikuttavan aineen laadun määrittämisessä, kuten laadunhallinta, henkilöstö, tilat ja laitteet, dokumentointi, materiaalin hallinta, tuotanto, prosessin laadunvalvonta, pakkaus, merkinnät, laboratoriovalvonta, palautukset, valitukset ja takaisinvedot, ulkoistaminen ja jälleenpakkaus. Jotta voidaan varmistaa periaatteiden ja yleisohjeiden noudattaminen, vaikuttavien aineiden valmistajia olisi vaadittava perustamaan ja toteuttamaan tehokas järjestelmä näiden aineiden laadun hallintaa varten.
- (4) Henkilöstö, joka toimii epähygieenisissä olosuhteissa, käyttää soveltumatonta vaatetusta tai harjoittaa mahdollisesti kontaminoivaa toimintaa valmistusalueella, saattaa vaarantaa vaikuttavan aineen laadun. Tämä olisi estettävä sellaisten hygieniä- ja terveyskäytäntöjen avulla, jotka ovat valmistustoiminnan kannalta asianmukaisia. Vaikuttavan aineen valmistajan olisi vahvistettava tällaiset toimintatavat laadunhallintajärjestelmässä.
- (5) Vaikuttavan aineen riittävän laadun varmistamiseksi on minimoitava potentiaalinen kontaminaatio ja ristikontaminaatio edellyttämällä tätä tarkoitusta varten suunniteltujen tilojen, tuotantoprosessien ja säiliöiden käyttöä sekä asianmukaista kontaminaatiovalvontaa.

⁽¹⁾ EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

- (6) Ristikontaminaation välttäminen on erityisen tärkeää tuotettaessa vaikuttavia aineita, jotka ovat haitallisia ihmisten terveydelle. Muiden tuotteiden kontaminoituminen erittäin herkistävillä vaikuttavilla aineilla saattaa aiheuttaa vakavan uhkan kansanterveydelle, koska näille aineille altistuminen aiheuttaa erittäin usein yliherkkyyden ja allergisten reaktioiden kehittymisen. Tästä syystä tällaisten vaikuttavien aineiden valmistus olisi sallittava ainoastaan erillisillä tuotantoalueilla. Erillisten tuotantoalueiden käyttö saattaa olla tarpeen myös tuotettaessa vaikuttavia aineita, jotka saattavat olla haitallisia ihmisten terveydelle voimakkuutensa taikka infektoivan tai toksisen luonteensa vuoksi. Valmistajan olisi arvioitava näiden aineiden osalta ihmisten terveydelle aiheutuvat riskit ja erillisen tuotantoalueen tarve.
- (7) Jotta voidaan helpottaa mahdollisten laatuongelmien jäljittämistä, yksilöimistä ja ratkaisemista sekä todentaa hyvän tuotantotavan noudattaminen, valmistajan olisi pidettävä tarkkaa kirjaa kaikista suorittamistaan prosesseista, jotka liittyvät vaikuttavien aineiden valmistukseen, myös poikkeuksista näihin prosesseihin.
- (8) Jotta voidaan varmistaa lääkkeiden laatu-, turvallisuus- ja tehovaatimusten asianmukaisuus ja suojella kansanterveyttä, vaikuttavien aineiden valmistajien olisi ilmoitettava viipymättä kaikista vaikuttavan aineen laatuun mahdollisesti vaikuttavista muutoksista lääkkeiden valmistajille, jotka käyttävät kyseistä vaikuttavaa ainetta.
- (9) On tarpeen, että käytössä on asianmukaiset menettelyt laatuun liittyvien valitusten kirjaamista ja tutkimista ja tuotteiden takaisinvetoa varten, jotta voidaan puuttua nopeasti laatuongelmiin ja poistaa markkinoilta vaikuttavat aineet, jotka eivät täytä laatuvaatimuksia tai aiheuttavat vakavan uhkan kansanterveydelle.
- (10) Jos vaikuttavan aineen valmistaja antaa jonkin osan valmistuksesta toisen osapuolen tehtäväksi, on tärkeää selvittää kirjallisesti kyseisen toisen osapuolen vastuualueet hyvän tuotantotavan ja laatu-toimenpiteiden noudattamisen osalta.
- (11) On tarpeen soveltaa hyvää tuotantotapaa uudelleenpakkaamiseen ja uudelleenmerkintöihin, jotta vältetään vaikuttavien aineiden virheelliset merkinnät tai kontaminoituminen prosessissa,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Soveltamisala

Tässä asetuksessa säädetään ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden vaikuttavien aineiden, myös vientiin tarkoitettujen vaikuttavien aineiden, hyvää tuotantotapaa koskevista periaatteista ja yleisohjeista.

2 artikla

Määritelmät

Tässä asetuksessa tarkoitetaan:

- (1) 'valmistuksella' kaikkea täydellistä tai osittaista toimintaa, joka koskee vaikuttavan aineen ainesosien vastaanottamista sekä vaikuttavan aineen tuotantoa, pakkaamista, uudelleenpakkaamista, merkintöjä, uudelleenmerkintöjä, laadunvalvontaa tai vapauttamista myyntiin sekä niihin liittyvää valvontaa;
- (2) 'vaikuttavan aineen lähtöaineella' kaikkia aineita, joista vaikuttavaa ainetta valmistetaan tai uutetaan;
- (3) 'vaikuttavan aineen väliaineella' ainetta, joka saadaan vaikuttavan aineen tuotannon aikana ja joka on tarkoitettu jatkojalostukseen;
- (4) 'raaka-aineella' ainetta, reagenssia tai liuotinta, joka on tarkoitettu käytettäväksi vaikuttavan aineen tuotannossa ja josta vaikuttavaa ainetta ei suoraan valmisteta tai uuteta.

*3 artikla***Laadunhallinta**

1. Vaikuttavan aineen valmistajien, jäljempänä 'valmistaja', on perustettava, dokumentoitava ja pantava täytäntöön toimiva järjestelmä näiden aineiden laadunhallintaa varten valmistajien suorittaman valmistustoiminnan aikana, jäljempänä 'valmistusprosessi'. Järjestelmässä on määrättävä johto- ja valmistushenkilöstön aktiivisesta osallistumisesta.

Järjestelmällä on varmistettava, että vaikuttavat aineet täyttävät 12 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistetut laatu- ja puhtauseritelmät.

Järjestelmään on sisällytettävä laatua koskeva riskinhallinta.

2. Valmistajan on nimitettävä laatuyksikkö, joka on riippumaton tuotantoyksiköstä ja vastaa laadunvarmistuksesta ja -valvonnasta.
3. Valmistajan on suoritettava säännöllisesti sisäisiä auditointeja ja toteutettava seurantatoimia tulosten perusteella.

*4 artikla***Henkilöstö**

1. Valmistajan on varmistettava, että riittävän monella henkilöstöön kuuluvalla on koulutuksen tai kokemuksen kautta hankittu riittävä pätevyys, jotta he voivat valmistaa vaikuttavia aineita ja valvoa valmistusta.

2. Henkilöstön on noudatettava hyviä saniteetti- ja hygieniäkäytäntöjä valmistusalueella. Valmistusalueelle eivät saa tulla henkilöt,

- a) joilla on tarttuva tauti tai paljaana olevilla ihoalueilla avohaavoja tai muita ihotauteja, jotka saattavat vaikuttaa negatiivisesti vaikuttavan aineen laatuun ja puhtauteen;
- b) joiden vaatetuksessa on näkyvää likaa tai joiden vaatetus ei suojaa vaikuttavaa ainetta henkilöstä peräisin olevalta mahdolliselta kontaminaatiolta taikka ei suojaa henkilöä altistumiselta vaikuttaville aineille, jotka saattavat olla haitallisia ihmisten terveydelle;
- c) jotka tullessaan valmistusalueelle ovat suorittamassa toimia, jotka saattavat kontaminoida vaikuttavan aineen tai muutoin vaarantaa sen laadun.

*5 artikla***Rakennukset ja tilat**

1. Vaikuttavien aineiden valmistukseen käytetyt rakennukset ja tilat on sijoitettava, suunniteltava ja rakennettava niin, että ne sopivat suunniteltuun toimintaan ja helpottavat puhdistusta ja kunnossapitoa ottaen huomioon valmistuksen tyyppi ja vaihe, johon rakennuksia ja tiloja käytetään.

Tilat sekä materiaalien ja henkilöstön liikkuminen tiloissa on suunniteltava niin, että varmistetaan eri aineiden ja materiaalien pitäminen erillään, jotta ne eivät kontaminoi toisiaan.

2. Rakennukset on pidettävä asianmukaisesti kunnossa, korjattuina ja puhtaina.
3. Erittäin herkistävät vaikuttavat aineet on valmistettava erillisellä tuotantoalueella.

Tuotantotoimintaa suorittaessaan valmistajan on arvioitava, tarvitaanko erillisiä tuotantoalueita muille vaikuttaville aineille, jotka saattavat olla haitallisia ihmisten terveydelle voimakkuutensa taikka infektoivan tai toksisen luonteensa vuoksi. Arvioinnissa on arvioitava näiden vaikuttavien aineiden ihmisten terveydelle aiheuttama riski ottaen huomioon vaikuttavan aineen voimakkuus, toksisuus ja infektoivuus sekä käytössä olevat riskinminimointimenettelyt. Arviointi on dokumentoitava kirjallisesti.

Jos arvioinnissa tulee esiin riski ihmisten terveydelle, vaikuttava aine on tuotettava erillisellä tuotantoalueella.

6 artikla

Laitteet

1. Vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävät laitteet on suunniteltava ja sijoitettava asianmukaisesti ja niiden koon on oltava asianmukainen tarkoitettua käyttöä, puhdistusta, kunnossapitoa ja tarpeen mukaan desinfiointia varten.

Laitteet on rakennettava ja niiden on toimittava niin, että raaka-aineiden, vaikuttavan aineen lähtöaineiden, vaikuttavan aineen väliaineiden tai vaikuttavien aineiden kanssa kosketuksiin joutuvat pinnat eivät muuta raaka-aineiden, vaikuttavan aineen lähtöaineiden, vaikuttavan aineen väliaineiden tai vaikuttavien aineiden laatua siinä määrin, että ne eivät enää täytä 12 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistettuja eritelmiä.

2. Valmistajan on laadittava kirjallisesti menettelyt, jotka koskevat laitteiden puhdistusta ja sen jälkeen tehtävää tarkastusta laitteiden soveltuvuudesta valmistusprosessissa käyttöä varten.

3. Vaikuttavan aineen laadun varmistamisen kannalta ratkaisevan tärkeitä valvonta-, punnitus-, mittaus-, seuranta- ja testauslaitteet on kalibroitava kirjallisten menettelyjen ja vahvistetun aikataulun mukaisesti.

7 artikla

Dokumentointi ja asiakirjat

1. Valmistajan on perustettava ja pidettävä yllä dokumentointijärjestelmää ja kirjallisia menettelyjä, jotka kattavat valmistusprosessin.

Kaikki valmistusprosessiin liittyvät asiakirjat on laadittava, tarkistettava, hyväksyttävä ja jaettava kirjallisten menettelyjen mukaisesti.

Valmistajan on pidettävä kirjaa vähintään seuraavista tekijöistä, jotka liittyvät valmistusprosessiin:

- 1) laitteiden puhdistus ja käyttö;
- 2) raaka-aineiden, vaikuttavan aineen lähtöaineiden ja vaikuttavan aineen väliaineiden alkuperä;
- 3) raaka-aineisiin, vaikuttavan aineen lähtöaineisiin ja vaikuttavan aineen väliaineisiin liittyvä valvonta;
- 4) raaka-aineiden, vaikuttavan aineen lähtöaineiden ja vaikuttavan aineen väliaineiden käyttö;
- 5) vaikuttavien aineiden ja pakkausmateriaalien merkinnät;
- 6) tuotannon yleisohjeet;
- 7) erien tuotanto ja valvonta;
- 8) laboratoriovalvonta.

Valmistusprosessiin liittyvien asiakirjojen julkaisemisen, tarkistamisen, korvaamisen ja peruuttamisen on oltava valvottua, ja niiden tarkistuksesta, korvaamisesta ja peruuttamisesta on pidettävä kirjaa.

2. Kaikki valmistusprosessin aikana toteutetut laatuun liittyvät toimet on kirjattava silloin, kun ne suoritetaan. Kaikki 7 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuista kirjallisista menettelyistä poikkeamiset on dokumentoitava ja selitettävä. Poikkeamat, jotka vaikuttavat vaikuttavan aineen laatuun tai estävät vaikuttavaa ainetta täyttämästä 12 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja eritelmiä, on tutkittava, ja tutkimus ja sen päätelmät on dokumentoitava.

3. Tuotanto- ja valvontatoiminnan toteuttamisen jälkeen valmistajan on säilytettävä kaikki tuotanto- ja valvonta-asiakirjat vähintään vuoden ajan erän viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Sellaisen vaikuttavan aineen osalta, jolle on asetettu uudelleentestauspäivämäärät, valmistajan on säilytettävä asiakirjat vähintään kolme vuotta sen jälkeen, kun koko erä on saatettu markkinoille.

8 artikla

Materiaalin hallinta

1. Valmistajalla on oltava käytössä kirjalliset menettelyt, joilla varmistetaan sisääntulevan materiaalin laatu ja jotka kattavat seuraavat tekijät:

- 1) vastaanotto;
- 2) tunnistetiedot;

- 3) karanteeni;
 - 4) varastointi,
 - 5) käsittely;
 - 6) näytteenotto;
 - 7) testaus;
 - 8) hyväksyntä;
 - 9) hylkäys.
2. Valmistajalla on oltava käytössä järjestelmä, jolla arvioidaan kriittisen materiaalin toimittajat.

9 artikla

Tuotannon ja prosessin sisäinen valvonta

1. Tuotantotoimintaan on kohdistettava valvontaa, jotta voidaan seurata ja mukauttaa tuotantoprosessia tai todentaa, että vaikuttava aine täyttää laatua ja puhtautta koskevat eritelmät 12 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Tuotantotoiminta, joka on kriittistä sen varmistamiseksi, että vaikuttava aine täyttää 12 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut laatueritelmät, on toteutettava pätevän henkilöstön silmämääräisessä valvonnassa, tai siihen on kohdistettava vastaavaa valvontaa.
2. Raaka-aineiden ja vaikuttavan aineen lähtöaineiden punnitsemisen ja mittaamisen on oltava täsmällistä, ja se on suoritettava tavalla, joka ei vaikuta aineiden soveltuvuuteen käyttöä varten.
3. Tuotantotoiminta, mukaan luettuna kaikki toiminta vaikuttavan aineen väliaineiden tai vaikuttavan aineen puhdistamisen jälkeen, on suoritettava niin, että estetään raaka-aineiden, vaikuttavan aineen lähtöaineiden, vaikuttavan aineen väliaineiden ja vaikuttavien aineiden kontaminoituminen muilla aineilla.

10 artikla

Pakkaaminen ja merkinnät

1. Säiliöiden on tarjottava riittävä suoja vaikuttavan aineen heikentymistä ja kontaminoitumista vastaan siitä hetkestä lähtien, kun vaikuttava aine pakataan, siihen asti, kun se käytetään lääkkeiden valmistukseen.
2. Vaikuttavan aineen pakkauksissa olevien merkintöjen varastointia, painatusta ja käyttöä on valvottava. Pakkausmerkintöihin on sisällyttävä tarvittavat tiedot vaikuttavan aineen laadun varmistamiseksi.

11 artikla

Markkinoille saattaminen

Vaikuttava aine voidaan saattaa markkinoille vasta, kun laatuyksikkö on luovuttanut sen myyntiin.

12 artikla

Laboratoriovalvonta

1. Valmistajan on vahvistettava valmistamiensa vaikuttavien aineiden laatu- ja puhtausertelmät sekä eritelmät prosessissa käytetyille raaka-aineille, vaikuttavan aineen lähtöaineille ja vaikuttavan aineen väliaineille.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen eritelmien noudattamisen varmistamiseksi on tehtävä laboratoriotestejä.

Valmistajan on annettava analyysitodistus vaikuttavan aineen kustakin erästä seuraavien pyynnöstä:

- a) jonkin jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen;
- b) vaikuttavien aineiden valmistajat, joille on toimitettu suoraan tai välillisesti vaikuttavaa ainetta sen jatkojalostusta, pakkaamista, uudelleenpakkaamista, merkintöjä tai uudelleenmerkintöjä varten;

- c) vaikuttavien aineiden jakelijat ja välittäjät;
- d) lääkkeiden valmistajat, joille on toimitettu suoraan tai välillisesti vaikuttavaa ainetta.

3. Valmistajan on seurattava vaikuttavan aineen säilyvyyttä säilyvyystutkimuksin. Vaikuttavan aineen viimeinen käyttöpäivä tai uudelleentestauspäivä on asetettava säilyvyystutkimuksista johdettujen tietojen arvioinnin perusteella. Vaikuttavan aineen asianmukaisesti yksilöityjä näytteitä on säilytettävä vaikuttavan aineen kelpoisuusajan perusteella vahvistetun näytteenottosuunnitelman mukaisesti.

13 artikla

Validointi

Valmistajan on laadittava ja toteutettava validointisuunnitelma kriittisille prosesseille ja menettelyille sen varmistamiseksi, että vaikuttava aine täyttää 12 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistetut laatu- ja puhtauseritelvät.

14 artikla

Muutosten valvonta

1. Valmistajan on arvioitava sellaisten valmistusprosessin muutosten mahdollinen vaikutus vaikuttavan aineen laatuun, jotka saattavat vaikuttaa vaikuttavan aineen tuotantoon ja valvontaan, ennen muutosten toteuttamista.
2. Valmistusprosessin muutoksia, jotka vaikuttavat negatiivisesti vaikuttavan aineen laatuun, ei saa toteuttaa.
3. Vaikuttavan aineen valmistajan on ilmoitettava viipymättä niille lääkkeiden valmistajille, joille se toimittaa vaikuttavaa ainetta, kaikista valmistusprosessin muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa vaikuttavan aineen laatuun.

15 artikla

Hylkääminen ja palautukset

1. Sellaiset vaikuttavien aineiden ja vaikuttavan aineen väliaineiden erät, jotka eivät täytä 12 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistettuja eritelmiä, on hylättävä, merkittävä hylätyiksi ja asetettava karanteeniin.
2. Valmistajan, joka jalostaa tai työstää uudelleen vaikuttavan aineen hylättyjä eriä, jotka eivät täytä eritelmiä, tai hyödyntää raaka-aineita tai liuottimia uudelleenkäyttöä varten valmistusprosessissa, on noudatettava 7 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistettuja menetelmiä ja suoritettava asianmukaista valvontaa sen varmistamiseksi, että
 - a) uudelleen jalostettu tai työstetty vaikuttava aine täyttää 12 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistetut laatu-eritelvät;
 - b) hyödynnettävät raaka-aineet tai liuottimet soveltuvat tarkoitettua käyttöä varten valmistusprosessissa.
3. Palautetut vaikuttavat aineet on yksilöitävä palautetuiksi aineiksi ja asetettava karanteeniin.

16 artikla

Valitukset ja takaisinvedot

1. Valmistajan on kirjattava ja tutkittava kaikki laatuun liittyvät valitukset.
2. Valmistajan on vahvistettava menettelyt vaikuttavien aineiden vetämiseksi pois markkinoilta.
3. Jos markkinoilta vedetty vaikuttava aine aiheuttaa vakavan uhkan kansanterveydelle, valmistajan on ilmoitettava asiasta toimivaltaisille viranomaisille viipymättä.

17 artikla

Sopimusvalmistus

1. Valmistustoiminnasta tai siihen liittyvästä toiminnasta, jonka toinen osapuoli suorittaa vaikuttavan aineen valmistajan puolesta, jäljempänä 'sopimusvalmistaja', on tehtävä kirjallinen sopimus.

Sopimuksessa on määriteltävä selvästi sopimusvalmistajan vastuualueet hyvän tuotantotavan osalta.

2. Vaikuttavan aineen valmistajan on valvottava, että sopimusvalmistajan suorittamassa toiminnassa noudatetaan hyvää tuotantotapaa.

3. Valmistustoimintaa tai siihen liittyvää toimintaa, joka on annettu sopimusvalmistajan tehtäväksi, ei saa antaa alihankintana toteutettavaksi kolmannelle osapuolelle ilman vaikuttavan aineen valmistajan kirjallista suostumusta.

18 artikla

Uudelleenpakkaaminen

Jos valmistaja pakkaa vaikuttavan aineen uudelleen säiliöön, joka eroaa alkuperäisestä säiliöstä tilavuudeltaan tai valmistusmateriaaliltaan tai valonläpäisyvyydeltään, tämän on suoritettava säilyvyystutkimuksia vaikuttavalla aineella ja asetettava viimeinen käyttöpäivä tai uudelleentestauspäivä näiden tutkimusten perusteella.

19 artikla

Voimaantulo

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 25 päivästä toukokuuta 2015.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 28 päivänä toukokuuta 2014.

Komission puolesta

Puheenjohtaja

José Manuel BARROSO