

II

(Muud kui seadusandlikud aktid)

MÄÄRUSED

KOMISJONI DELEGEERITUD MÄÄRUS (EL) nr 1252/2014,

28. mai 2014,

millega täiendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ seoses inimintervishoius kasutatavate ravimite toimeainete head tootmistava käsitlevate põhimõtete ja suunistega

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimintervishoius kasutatavate ravimite ühenduse eeskirjade kohta, ⁽¹⁾ eriti selle artikli 47 kolmandat lõiku,

ning arvestades järgmist:

- (1) Kõik liidus toodetavad toimeained, sealhulgas ekspordiks ettenähtud toimeained, tuleks toota kooskõlas toimeainete head tootmistava käsitlevate põhimõtete ja suunistega, mis on praegu esitatud komisjoni avaldatud tehnilistes suunistes toimeainete tootmise kohta. Toimeainete head tootmistava käsitlevad põhimõtted ja suunised on vaja kehtestada õiguslikult siduvas aktis.
- (2) Harmoneeritud standardite üleilmse kasutamise edendamiseks tuleks toimeainete head tootmistava käsitlevad põhimõtted ja suunised sätestada kooskõlas inimintervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelisel konverentsil kehtestatud suunistega.
- (3) Head tootmistava käsitlevad põhimõtted ja suunised tuleks kehtestada kõikide selliste küsimuste, toimingute ja protsesside kohta, millest toimeaine kvaliteet peamiselt sõltub; need on näiteks kvaliteedijuhtimine, töötajad, valdused ja seadmed, dokumendid, materjalijuhtimine, tootmine, tootmisagene kvaliteedikontroll, pakkimine, märgistamine, laboratoorne kontroll, tagastamine, kaebused ja toote tagasinõudmine, allhanked ja ümberpakkimine. Selleks et tagada kõnealuste põhimõtete ja suuniste järgimine, peaks toimeainete tootja kehtestama tõhusa toimeainete kvaliteedi juhtimise süsteemi ja seda rakendama.
- (4) Töötajad, kes tegutsevad ebahügieenilistes tingimustes, kannavad ebasobivaid riideid või teevad tootmisruumides toiminguid, mis võivad olla saastavad, võivad kahjustada toimeaine kvaliteeti. See tuleks ära hoida selliste sanitaar- ja tervishoiutavade järgimisega, mis on sobivad teostatavate tootmistimingute jaoks. Needavad tuleks ette näha toimeaine tootja poolt kehtestatud kvaliteedi juhtimise süsteemiga.
- (5) Selleks et tagada toimeaine nõuetekohane kvaliteet, on vaja minimeerida võimalik saastamis- ja ristsaastamisohu ning nõuda, et kasutataks sel eesmärgil ehitatud tootmishooneid, väljatöötatud tootmisprotsesse ja pakendeid ning rakendataks asjakohast saastamiskontrolli.

⁽¹⁾ EÜTL 311, 28.11.2001, lk 67.

- (6) Eriti oluline on hoida ära ristsaastamine inimeste tervisele kahjulike toimeainete tootmise ajal. Muude toodete saastumine tugeva sensibiliseeriva toimega toimeainetega võib endast kujutada tõsist ohtu inimeste tervisele, sest nende ainete kokkupuutumine põhjustab tihti ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone. Seepärast tuleb selliseid toimeaineid lubada toota ainult eraldi tootmisruumides. Eraldi tootmisruume võib vaja olla ka selliste toimeainete tootmise puhul, mis oma toimetugevuse, nakkusohtlikkuse või mürgisuse tõttu võivad kahjustada inimeste tervist. Tootja peaks selliste toimeainete puhul hindama ohtu inimeste tervisele ja vajadust eraldi tootmisruumide järele.
- (7) Selleks, et hõlbustada võimalike kvaliteediprobleemide avastamist, kindlaks tegemist ja lahendamist ning selleks, et kontrollida hea tootmistava järgimist, peaks tootja kirjalikult ja täpselt registreerima kõik tema poolt tehtavad toimingud, mis on seotud toimeainete tootmisega, sealhulgas nendest toimingutest kõrvalekaldumine.
- (8) Selleks, et ravimid vastaksid asjakohastele kvaliteedi-, ohutus- ja tõhususnormidele ja et kaitsta inimeste tervist, peaks toimeaine tootja teatama seda toimeainet kasutavatele ravimitootjatele viivitamata kõigist muudatustest, mis võivad mõjutada toimeaine kvaliteeti.
- (9) On vaja kehtestada asjakohased menetlused, mille kohaselt registreerida ja uurida kvaliteediga seotud kaebusi ja nõuda tooted tagasi, et kvaliteediprobleemid kiiresti lahendada ja kõrvaldada turult toimeained, mis ei vasta kvaliteedinormidele või kujutavad endast tõsist ohtu inimeste tervisele.
- (10) Kui toimeaine tootja volitab muule isikule mis tahes tootmistoiingu tegemise, on oluline kirjalikult fikseerida selle isiku kohustused seoses hea tootmistava järgimisega ja kvaliteedimeetmetega.
- (11) Hea tootmistava kohaldamine ümberpakkimise ja ümbermärgistamise puhul on vajalik selleks, et hoida ära toimeaine vale märgistus või toimeaine saastumine toimingu ajal,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

Reguleerimisala

Käesolevas määruses sätestatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite toimeainete, sealhulgas ekspordiks ettenähtud toimeainete head tootmistava käsitlevad põhimõtted ja suunised.

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid:

- 1) „tootmine” – mis tahes täielik või osaline materjalide vastuvõtmise, tootmis-, pakkimis-, ümberpakkimis-, märgistamis-, ümbermärgistamis-, kvaliteedikontrolli- või levitamistoiming ning nende toimingutega seotud kontroll;
- 2) „toimeaine lähtematerjal” – kõik ained, millest toodetakse või eraldatakse toimeainet;
- 3) „toimeaine vahematerjal” – aine, mis saadakse toimeaine tootmise ajal ja mis on ette nähtud edasiseks töötlemiseks;
- 4) „tooraine” – mis tahes aine, reaktiiv või lahusti, mida kasutatakse toimeaine tootmises ja millest toimeainet otseselt ei toodeta ega eraldata.

*Artikkel 3***Kvaliteedijuhtimine**

1. Toimeainete tootjad (edaspidi „tootjad“) kehtestavad tõhusa süsteemi toimeainete kvaliteedi juhtimiseks tootjate tootmistoimingute ajal, dokumenteerivad ja rakendavad seda (edaspidi „tootmisprotsess“). Süsteemiga tuleb ette näha juhtkonna ja tootmistöötajate aktiivne osalemine.

Süsteemiga tuleb tagada, et toimeained vastavad artikli 12 lõike 1 kohaselt kehtestatud kvaliteedi- ja puhtusnõuetele.

Süsteem peab sisaldama kvaliteediriski juhtimist.

2. Tootja määrab kvaliteediüksuse, mis on sõltumatu tootmisüksusest ja vastutab kvaliteedi tagamise ja -kontrolli eest.
3. Tootja teeb korrapäraselt siseauditeid ja tulemuste põhjal järelkontrolli.

*Artikkel 4***Töötajad**

1. Tootja tagab, et toimeainete tootmiseks ja nende tootmise järelevalve tegemiseks on piisaval arvul töötajatel hariduse, koolituste või kogemuste põhjal omandatud vajalik kvalifikatsioon.
2. Töötajad järgivad tootmisruumides häid sanitaar- ja hügieenitavasid. Töötajad ei lähe tootmisruumidesse, kui:
 - a) neil on nakkushaigus või katmata nahapinnal lahtised haavad või muud nahahaigused, mis võivad kahjustada toimeainete kvaliteeti ja puhtust;
 - b) nende riietel on nähtav mustus või need ei kaitse toimeainet piisavalt töötaja tõttu tekkiva võimaliku saastumise eest või töötaja riietus ei kaitse neid piisavalt selliste toimeainete eest, mis võivad olla inimeste tervisele kahjulikud;
 - c) nad on tootmisruumidesse sisenemise hetkel tegemas midagi, mis võib tekitada toimeaine saastumise või kahjustada muul viisil selle kvaliteeti.

*Artikkel 5***Hooned ja rajatised**

1. Toimeainete tootmiseks kasutatavad hooned ja rajatised peavad asuma sellises asukohas ning olema projekteeritud ja ehitatud nii, et need sobivad ette nähtud toimingute jaoks ja et nende puhastamine ja haldamine oleks lihtsam arvestades seda, millise tootmisliigi ja -etapi jaoks hooneid ja rajatise kasutatakse.

Rajatised ja materjalide ning töötajate liikumine nende vahel peab olema selline, et oleks tagatud eri ainete ja materjalide eraldi hoidmine ja et need üksteist ei saastaks.

2. Hooneid tuleb hoida nõuetekohaselt hooldatuna, remondituna ja puhtana.
3. Tugeva sensibiliseeriva toimega toimeaineid tuleb toota eraldi tootmisruumides.

Tootmistoimingute tegemisel hindab tootja, kas muude toimeainete jaoks, millel on nende toimetugevuse, nakkusohtlikkuse või mürgisuse tõttu võimalik kahjulik mõju inimeste tervisele, vaja eraldi tootmisruume. Nendest toimeainetest inimeste tervisele tuleneva ohu hindamiseks tuleb arvesse võtta nende toimetugevust, mürgisust, nakkusohtlikust ja kohaldatavaid riski minimeerimise meetmeid. Hindamine tuleb dokumenteerida kirjalikult.

Kui hinnangu kohaselt on toimeaine inimeste tervisele kahjulik, tuleb seda toota eraldi tootmisruumides.

*Artikkel 6***Seadmed**

1. Toimeainete tootmiseks kasutatavad seadmed peavad olema nende kavandatava kasutusala, puhastamise, hooldamise ja vajaduse korral saneerimise jaoks nõuetekohaselt konstrueeritud, asjakohase suuruse ja asukohaga.

Seadmed tuleb konstrueerida ja neid tuleb käitada nii, et toorainete, toimeainete lähte- ja vahematerjalide või toimeainetega kokkupuutuvad pinnad ei muuda tooraine, toimeainete lähte- ja vahematerjalide või toimeainete kvaliteeti sel määral, et nad ei vasta enam artikli 12 lõike 1 kohaselt kehtestatud nõuetele.

2. Tootja koostab kirjalikud juhised seadmete puhastamise kohta ja selle kohta, kuidas kontrollida nende puhastamisjärgset tootmisprotsessis kasutamise kõlblikkust.

3. Kontrolli-, kaalumise-, mõõtmise-, kontrolli- ja katseseadmed, mis on peamise tähtsusega toimeaine kvaliteedi tagamisel, tuleb kalibreerida kooskõlas kirjalike juhiste ja kindlaks määratud kavaga.

*Artikkel 7***Dokumenteerimine ja registrid**

1. Tootja kehtestab tootmisprotsessi dokumenteerimissüsteemi ja kirjalikud juhised ning haldab neid.

Kõik tootmisprotsessiga seotud dokumendid tuleb koostada, neid tuleb kontrollida, need tuleb heaks kiita ja neid tuleb levitada kooskõlas kirjalike juhistega.

Tootja peab registrit vähemalt järgmiste tootmisprotsessi üksikasjade kohta:

- 1) seadmete puhastamine ja kasutamine;
- 2) toorainete, toimeainete lähte- ja vahematerjalide päritolu;
- 3) toorainete, toimeainete lähte- ja vahematerjalide kontroll;
- 4) toorainete, toimeainete lähte- ja vahematerjalide kasutamine;
- 5) toimeainete ja pakkimismaterjalide märgistamine;
- 6) põhitootmisjuhised;
- 7) partiide tootmine ja kontroll;
- 8) laboratoorne kontroll.

Tootmisprotsessiga seotud dokumentide väljaandmist, kontrollimist, asendamist ja tühistamist tuleb kontrollida ja nende kontrollimise, asendamise ja tühistamise kohta tuleb pidada registrit.

2. Kõik tootmisprotsessi ajal tehtud kvaliteediga seotud toimingud tuleb registreerida nende tegemise ajal. Kõik artikli 7 lõikes 1 osutatud kirjalikest juhistest kõrvalekaldumised tuleb dokumenteerida ja neid tuleb põhjendada. Kõiki kõrvalekaldumisi, mis mõjutavad toimeaine kvaliteeti või takistavad toimeainel vastamast artikli 12 lõikes 1 osutatud nõuetele, tuleb uurida ning uurimine ja selle tulemused tuleb dokumenteerida.

3. Pärast tootmisprotsessi lõpetamist ja kontrolli tegemist säilitab tootja tootmis- ja kontrolliandmeid vähemalt ühe aasta pärast kehtivusaja lõppemist. Sellise toimeaine puhul, mille suhtes on kehtestatud uuesti kontrollimise kuupäev, säilitab tootja andmeid vähemalt kolm aastat pärast seda, kui kogu partii on turule lastud.

*Artikkel 8***Materjalihaldus**

1. Tootjad kehtestavad sissetuleva materjali kvaliteedi tagamiseks kirjalikud suunised, mis käsitlevad järgmist:

- 1) vastuvõtmine;
- 2) identifitseerimine;

- 3) karantiin;
 - 4) ladustamine;
 - 5) käitlemine;
 - 6) proovide võtmine;
 - 7) analüüsimine;
 - 8) heakskiitmine;
 - 9) tagasilükkamine.
2. Tootja kehtestab kriitilise tähtsusega materjali tarnijate hindamise süsteemi.

Artikkel 9

Tootmise kontroll ja tootmisaegne kontroll

1. Tootmist tuleb kontrollida, et tootmisprotsessi jälgida ja kohandada või kontrollida, kas toimeaine vastab artikli 12 lõike 1 kohastele kvaliteedi- ja puhtusnõuetele. Tootmistoiiminguid, millest peamiselt sõltub, kas toimeaine vastab artikli 12 lõikes 1 osutatud kvaliteedinõuetele, tuleb teha pädevate töötajate visuaalse järelevalve all või nende suhtes tuleb kohaldada samaväärset kontrollitoimingut.
2. Toorainet ja toimeaine lähtematerjali tuleb kaaluda ja mõõta täpselt ja kahjustamata nende kasutamiskõlblikkust.
3. Tootmistoiimingud, sealhulgas toimeainete vahematerjalide või toimeainete puhastamisjärgsed toimingud, tuleb teha nii, et hoitakse ära tooraine, toimeaine lähte- ja vahematerjali ning toimeaine saastumine muude materjalidega.

Artikkel 10

Pakendid ja märgistamine

1. Pakend peab pakkuma piisavat kaitset toimeaine kvaliteedi halvenemise või saastumise eest alates toimeaine pakkimisest kuni selle kasutamiseni ravimi tootmises.
2. Kontrollida tuleb toimeaine pakendil olevate märgistuste säilitamist, trükkimist ja kasutamist. Märgistus peab sisaldama toimeaine kvaliteedis veendumiseks vajalikku teavet.

Artikkel 11

Turuleviimine

Toimeaine võib turule viia ainult pärast seda, kui kvaliteediüksus on selle müüki lubanud.

Artikkel 12

Laboratoorne kontroll

1. Tootja kehtestab tema poolt toodetavate toimeainete ning nende tootmisprotsessis kasutatavate toorainete ning toimeaine lähte- ja vahematerjalide kvaliteedi- ja puhtusnõuded.
 2. Lõikes 1 osutatud nõuete järgimise kontrollimiseks tuleb teha laboratoorseid uuringuid.
- Tootja annab analüüsisertifikaadi iga toimeaine partii kohta, kui seda taotlevad:
- a) liikmesriikide pädevad asutused;
 - b) toimeainete tootjad, kellele toimeaine tarnitakse otse või vahendajate kaudu edasise töötlemise, pakkimise, ümberpakkimise, märgistamise või ümbermärgistamise jaoks;

c) toimeainete levitajad ja vahendajad;

d) toimeainete tootjad, kellele toimeaine tarnitakse otse või vahendajate kaudu.

3. Tootja jälgib toimeaine stabiilsust stabiilsusuuringute abil. Toimeaine kehtivusaja lõppkuupäev või uuesti kontrollimise tähtaeg tuleb kehtestada stabiilsusuuringutest saadud andmete hindamise alusel. Toimeaine nõuetekohaselt identifitseeritud proove tuleb hoida kooskõlas proovivõtukavaga, mis on kehtestatud toimeaine säilivusaja alusel.

Artikkel 13

Valideerimine

Tootja kehtestab selliste protsesside ja toimingute valideerimisstrateegia, millest peamiselt sõltub, kas toimeaine vastab artikli 12 lõike 1 kohaselt kehtestatud kvaliteedi- ja puhtusnõuetele, ja rakendab kõnealust strateegiat.

Artikkel 14

Muutuste kontroll

1. Tootja hindab kõikide selliste tootmisprotsessi muudatuste võimalikku mõju toimeaine kvaliteedile, mis võivad mõjutada toimeaine tootmist ja kontrolli enne muudatuste tegemist.

2. Tootmisprotsessi muudatusi, mis kahjustavad toimeaine kvaliteeti, ei tehta.

3. Toimeaine tootja teatab viivitamata ravimitootjatele, kellele ta toimeainet tarnib, kõikidest tootmisprotsessi muudatustest, millel võib olla mõju toimeaine kvaliteedile.

Artikkel 15

Tagasilükkamine ja tagastamine

1. Toimeaine ja toimeaine vahematerjalide partiid, mis ei vasta artikli 12 lõike 1 kohaselt kehtestatud nõuetele, lükkatakse tagasi, märgistatakse kui tagasilükatud partiid ja pannakse karantiini.

2. Tootja, kes töötleb või töötab ümber nõuetele mittevastavate toimeainete tagasilükatud partiisid või kogub tooraineid ja lahusteid tootmisprotsessis korduskasutamiseks, järgib artikli 7 lõike 1 kohaselt kehtestatud juhiseid ja teeb asjakohast kontrolli, tagamaks, et

a) ümbertöödeldud või -töötatud toimeained vastavad artikli 12 lõike 1 kohaselt kehtestatud kvaliteedinõuetele;

b) kogutud toorained ja lahustid sobivad nende jaoks tootmisprotsessis ette nähtud kasutusala jaoks.

3. Tagastatud toimeained tuleb identifitseerida tagastatavatena ja panna karantiini.

Artikkel 16

Kaebused ja toote tagasinõudmine

1. Tootja registreerib ja uurib kõiki kvaliteediga seotud kaebusi.

2. Tootja kehtestab menetlused toimeainete tagasinõudmiseks turult.

3. Kui tagasinõutud toimeaine kujutab endast tõsist ohtu inimeste tervisele, teatab tootja sellest viivitamata pädevatele asutustele.

*Artikkel 17***Allhanke korras tootmine**

1. Tootmistoimingu või sellega seotud toimingu kohta, mida teeb muu isik toimeaine tootja nimel (edaspidi „allhankija”) tuleb sõlmida kirjalik leping.

Lepingus tuleb selgelt määratleda allhankija kohustused seoses hea tootmistavaga.

2. Toimeaine tootja kontrollib, kas allhankija tehtavad toimingud vastavad heale tootmistavale.

3. Tootmistoimingut või sellega seotud toimingut, mida teeb allhankija, ei saa teha alltöövõtu korras kolmas isik, välja arvatud juhul, kui toimeaine tootja on selleks andnud kirjaliku nõusoleku.

*Artikkel 18***Ümberpakkimine**

Kui tootja pakib toimeaine ümber pakendisse, mis erineb originaalpakendist selle mahu, materjali või läbipaistvuse poolest, teeb tootja toimeaine stabiilsusuuringud ja määrab nende uuringute põhjal säilivuse lõppkuupäeva või uuesti kontrollimise tähtaja.

*Artikkel 19***Jõustumine**

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates 25. maist 2015.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 28. mai 2014

Komisjoni nimel

president

José Manuel BARROSO
