

KOMISSION DELEGOITU ASETUS (EU) 2017/1569,**annettu 23 päivänä toukokuuta 2017,****Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 536/2014 täydentämisestä täsmentämällä ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteet ja ohjeet sekä tarkastuksia koskevat järjestelyt****(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisistä lääketutkimuksista ja direktiivin 2001/20/EY kumoamisesta 16 päivänä huhtikuuta 2014 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 536/2014 ⁽¹⁾ ja erityisesti sen 63 artiklan 1 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvällä tuotantotavalla varmistetaan, että samassa tai eri kliinisessä lääketutkimuksessa käytettävän saman tutkimuslääkkeen erät ovat keskenään yhdenmukaiset ja että tutkimuslääkkeen kehittämisen aikana tapahtuneet muutokset on riittävällä tavalla dokumentoitu ja perusteltu. Tutkimuslääkkeiden valmistamiseen liittyy lisähaasteita myyntiluvan saaneiden lääkkeiden valmistukseen verrattuna, sillä käytössä ei ole vakiintuneita rutiineja, kliinisen lääketutkimuksen koasetelmia on lukuisia erilaisia ja pakkausten suunnittelussa on näin ollen eroja. Nämä haasteet johtuvat siitä, että usein joudutaan käyttämään satunnaistamista ja salaamaan tutkimuslääkkeiden tunnistetiedot kliinistä lääketutkimusta varten (sokkouttaminen). Ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden toksisuutta, voimakkuutta ja herkistävyyttä ei ehkä täysin ymmärretä tutkimuksen aikana, joten kaikkien ristisaastumisen riskien minimoiminen on näin ollen vieläkin tärkeämpää kuin myyntiluvan saaneiden lääkkeiden kohdalla. Asiakokonaisuuden kompleksisuuden vuoksi valmistustoi-
minnassa olisi sovellettava erittäin tehokasta farmaseuttista laatuja järjestelmää.
- (2) Hyvä tuotantotapa perustuu niin sellaisten lääkkeiden, joilla on myyntilupa, kuin tutkimuslääkkeiden osalta samoihin periaatteisiin. Samat valmistuspaikat valmistavat usein niin tutkimuslääkkeitä kuin lääkkeitä, joilla on myyntilupa. Tästä syystä ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteet ja ohjeet olisi mahdollisuuksien mukaan saatettava vastaamaan niitä periaatteita ja ohjeita, joita sovelletaan ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin.
- (3) Asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 5 kohdan mukaisesti tiettyihin prosesseihin ei vaadita kyseisen asetuksen 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua lupaa. Asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 2 kohdan mukaisesti tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa ei sovelleta kyseisiin prosesseihin.
- (4) Jotta valmistaja voisi noudattaa tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa, valmistajan ja toimeksiantajan välinen yhteistyö on välttämätöntä. Jotta toimeksiantaja puolestaan voisi täyttää asetuksen (EU) N:o 536/2014 vaatimukset, sen on tehtävä yhteistyötä valmistajan kanssa. Jos valmistaja ja toimeksiantaja ovat eri oikeushenkilöitä, valmistajan ja toimeksiantajan keskinäiset velvollisuudet olisi täsmennettävä niiden välisessä teknisessä sopimuksessa. Tällaisessa sopimuksessa olisi määrättävä tarkastusraporttien jakamisesta ja tiedonvaihdoista laatuun liittyvissä kysymyksissä.
- (5) Unioniin tuotavien tutkimuslääkkeiden valmistuksessa olisi sovellettava vähintään unionin vaatimuksia vastaavia laatustandardeja. Tästä syystä ainoastaan sellaisten kolmansissa maissa toimivien valmistajien, joilla on oikeus tai lupa toimia näin sijoittautumisensa lakien mukaisesti, valmistamien valmisteiden tuonti unioniin olisi sallittava.
- (6) Kaikilla valmistajilla olisi oltava tehokas laadunvarmistusjärjestelmä valmistus- tai maahantuontitoiminnoilleen. Jotta tällainen järjestelmä olisi tehokas, on pantava täytäntöön farmaseuttinen laatuja järjestelmä. Hyvä

⁽¹⁾ EUVL L 158, 27.5.2014, s. 1.

dokumentointi on olennainen osa laadunvarmistusjärjestelmää. Kyseisen valmistajien dokumentointijärjestelmän avulla on oltava mahdollista jäljittää jokaisen erän valmistustapahtumat ja mahdolliset tutkimuslääkkeen kehittämisen aikana tehdyt muutokset.

- (7) Tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteet ja ohjeet olisi vahvistettava laadunhallinnan, henkilöstön, tilojen, laitteiden, dokumentoinnin, tuotannon, laadunvalvonnan, ulkoistettujen toimintojen, valitusten ja takaisinveltojen sekä sisäisen tarkastuksen suhteen.
- (8) On asianmukaista edellyttää valmistevaatimuksia, joissa kootaan yhteen ja jotka sisältävät kaikki olennaiset viiteasiakirjat sen varmistamiseksi, että tutkimuslääkkeet valmistetaan tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan ja kliinistä lääketutkimusta koskevan luvan mukaisesti.
- (9) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien tutkimuslääkkeiden erityispiirteiden vuoksi hyvän tuotantotavan säännöksiä olisi mukautettava kyseisiin valmisteisiin riskiperusteisen lähestymistavan mukaisesti. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 ⁽¹⁾ 5 artiklassa säädetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta tällaisesta mukauttamisesta. Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 5 artiklassa tarkoitetuissa komission ohjeissa olisi myös esitettävä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin tutkimuslääkkeisiin sovellettavat hyvää tuotantotapaa koskevat vaatimukset.
- (10) Tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteiden ja ohjeiden noudattamisen varmistamiseksi olisi annettava säännökset jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tekemistä tarkastuksista. Jäsenvaltioilla ei pitäisi olla velvollisuutta tarkastaa kolmansissa maissa toimivia tutkimuslääkkeiden valmistajia rutiininomaisesti. Tällaisten tarkastusten tarve olisi vahvistettava riskiperusteisen lähestymistavan mukaisesti, mutta kolmansissa maissa toimivat valmistajat olisi tarkastettava ainakin silloin, jos on syytä epäillä, että tutkimuslääkkeiden valmistuksessa ei sovelleta vähintään unionin vaatimuksia vastaavia laatustandardeja.
- (11) Tarkastajien olisi tarkastettava ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa koskevia komission ohjeita. Jotta tarkastusten aikana tehtyjen havaintojen vastavuoroiseen tunnustamiseen päästäisiin unionissa ja sitä saataisiin pidettyä yllä ja jotta helpotettaisiin jäsenvaltioiden yhteistyötä, olisi kehitettävä menettelyjen muodossa yhteisesti tunnustetut vaatimukset tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa koskevien tarkastusten tekemiselle. Komission ohjeita ja näitä menettelyjä olisi pidettävä yllä ja päivitettävä säännöllisesti teknisen ja tieteellisen kehityksen mukaisesti.
- (12) Tarkastajien olisi valmistuspaikan tarkastusten aikana tarkistettava, noudattaako valmistuspaikka hyvää tuotantotapaa sekä tutkimuslääkkeiden että niiden lääkkeiden osalta, joilla on myyntilupa. Tästä syystä ja tehokkaan valvonnan varmistamiseksi olisi ne menettelyt ja valtuudet, jotka liittyvät ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan noudattamisen todentamiseksi tehtävien tarkastusten suorittamiseen, saatettava mahdollisuuksien mukaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevien menettelyjen ja valtuuksien mukaisiksi.
- (13) Tarkastusten tehokkuuden varmistamiseksi tarkastajilla olisi oltava asianmukainen toimivalta.
- (14) Jäsenvaltioiden olisi voitava toteuttaa toimenpiteitä, jos ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa ei noudateta.
- (15) Toimivaltaisilta viranomaisilta olisi edellytettävä, että ne vahvistavat laatujärjestelmät sen varmistamiseksi, että tarkastusmenettelyjä noudatetaan ja seurataan johdonmukaisesti. Hyvin toimivan laatujärjestelmän olisi sisällettävä organisaatorakenne, selkeät prosessit ja menettelyt, mukaan luettuina vakiotoimintamenettelyt, joita tarkastajien on noudatettava tehtäviensä suorittamisessa, selkeästi määritellyt yksityiskohtaiset tiedot tarkastajien tehtävistä, vastuualueista ja jatkuvaa koulutusta koskevista vaatimuksista sekä asianmukaiset resurssit ja mekanismit vaatimusten noudattamatta jättämisen estämiseksi.
- (16) Tätä asetusta olisi sovellettava samasta päivästä kuin komission direktiiviä (EU) 2017/1572 ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13 päivänä marraskuuta 2007, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Komission direktiivi (EU) 2017/1572, annettu 15 päivänä syyskuuta 2017, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY täydentämisestä siltä osin kuin on kyse ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteista ja yleisohjeista (katso tämän virallisen lehden sivu 44).

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

I LUKU

YLEISET SÄÄNNÖKSET

1 artikla

Kohde

Tässä asetuksessa säädetään sellaisten ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteista ja ohjeista, joiden valmistus tai tuonti edellyttää asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua lupaa, ja vahvistetaan hyvän tuotantotavan noudattamiseen valmistajien keskuudessa liittyviä tarkastuksia koskevat järjestelyt kyseisen asetuksen 63 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

2 artikla

Määritelmät

Tässä asetuksessa tarkoitetaan

- 1) 'valmistajalla' mitä tahansa henkilöä, joka harjoittaa toimintaa, joka on asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 1 kohdan mukaisesti luvanvaraista;
- 2) 'kolmannessa maassa toimivalla valmistajalla' mitä tahansa henkilöä, joka on sijoittautunut kolmanteen maahan ja harjoittaa valmistustoimintaa kyseisessä kolmannessa maassa;
- 3) 'valmistevaatimuksilla' viiteasiakirjaa, joka sisältää kaikki tarpeelliset tiedot yksityiskohtaisten kirjallisten ohjeiden laatimiseksi tutkimuslääkkeiden valmistuksesta, pakkaamisesta, laadunvalvonnasta, testauksesta ja niiden erien vapauttamisesta tutkimuskäyttöön sekä eräkohtaisen todistuksen antamiseksi tai jossa viitataan tällaisiin tietoihin;
- 4) 'validoinnilla' toimia, joilla osoitetaan hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaisesti, että kaikki menettelyt, prosessit, laitteet, materiaalit, toiminnot tai järjestelmät todella johtavat odotettuihin tuloksiin.

II LUKU

HYVÄ TUOTANTOTAPA

3 artikla

Hyvän tuotantotavan periaatteiden noudattaminen

1. Valmistajan on varmistettava, että valmistus tapahtuu tässä asetuksessa eritellyn tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan mukaisesti ja asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitettun luvan nojalla.
2. Kun tutkimuslääkkeitä tuodaan maahan, asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitettun luvan haltijan on varmistettava, että valmistajien valmistuksessa on sovellettu vähintään tässä asetuksessa ja asetuksessa (EU) N:o 536/2014 vahvistettuja vaatimuksia vastaavia laatustandardeja ja että kolmannessa maassa toimivalla valmistajalla on kyseisen maan lainsäädännön mukaisesti oikeus tai lupa valmistaa kyseistä tutkimuslääkettä kyseisessä kolmannessa maassa.

4 artikla

Kliinistä lääketutkimusta koskevan luvan noudattaminen

1. Valmistajan on varmistettava, että kaikki tutkimuslääkkeiden valmistustoiminta tapahtuu toimeksiantajan asetuksen (EU) N:o 536/2014 25 artiklan mukaan toimittamien asiakirjojen ja tietojen mukaisesti ja asetuksen (EU) N:o 536/2014 II luvussa vahvistetun hyväksymismenettelyn tai, jos asiakirjoja ja tietoja on myöhemmin muutettu, sen III luvussa vahvistetun hyväksymismenettelyn mukaisesti.
2. Valmistajan on säännöllisesti arvioitava valmistusmenetelmänsä tieteen ja tekniikan kehityksen mukaan ja ottaen huomioon toimeksiantajan tutkimuslääkkeen kehittämisen aikana hankkiman kokemuksen.

Valmistajan on ilmoitettava toimeksiantajalle valmistusmenetelmiensä arvioinneista.

Kun kliinistä lääketutkimusta koskevaa lupaa on arvioinnin seurauksena tarpeen muuttaa, muutosta koskeva hakemus on toimitettava asetuksen (EU) N:o 536/2014 16 artiklan mukaisesti, jos kliiniseen lääketutkimukseen tehtävä muutos on huomattava, tai muutos on tehtävä kyseisen asetuksen 81 artiklan 9 kohdan mukaisesti, jos kliiniseen lääketutkimukseen tehtävä muutos ei ole huomattava.

*5 artikla***Farmaseuttinen laatujärjestelmä**

1. Valmistajan on otettava käyttöön, toteutettava ja pidettävä yllä tehokkaita, organisoituja järjestelyjä sen varmistamiseksi, että tutkimuslääkkeiden laatu vastaa niiden suunniteltua käyttötarkoitusta. Näihin järjestelyihin on sisällyttävä hyvän tuotantotavan ja laadunvalvonnan ottaminen käyttöön.
2. Ylemmän johdon ja eri osastojen henkilöstön on osallistuttava farmaseuttisen laatujärjestelmän käyttöönottoon.

*6 artikla***Henkilöstö**

1. Valmistajalla on jokaisessa valmistuspaikassa oltava käytettävissään riittävä määrä asianmukaisella tavalla pätevää henkilöstöä sen varmistamiseksi, että tutkimuslääkkeiden laatu vastaa niiden suunniteltua käyttötarkoitusta.
2. Hyvän tuotantotavan toteuttamisesta ja toiminnasta vastaavan päällikkö- ja valvontahenkilöstön, mukaan lukien pätevyysvaatimukset täyttävät henkilöt, tehtävät on esitettävä toimenkuivissa. Heidän hierarkkiset suhteensa on määriteltävä organisaatiokaaviona. Organisaatiokaaviot ja toimenkuvat on hyväksyttävä valmistajan sisäisten menettelyjen mukaisesti.
3. Edellä 2 kohdassa tarkoitettulla henkilöstöllä on oltava riittävä toimivalta tehtäviensä moitteetonta suorittamista varten.
4. Henkilöstölle on annettava perehdyttämis- ja jatkokoulutusta, joka kattaa erityisesti seuraavat alat:
 - a) farmaseuttisen laadun käsitteen teoria ja soveltaminen;
 - b) hyvä tuotantotapa.

Valmistajan on todennettava koulutuksen vaikuttavuus.

5. Valmistajan on otettava käyttöön hygieniaohjelmat, joihin on erityisesti sisällytettävä henkilöstön terveyteen, hygieniakäytäntöön ja vaatetukseen liittyvät menettelyt. Ohjelmat on mukautettava suoritettavaan valmistustoimintaan. Valmistajan on varmistettava, että ohjelmia noudatetaan.

*7 artikla***Tilat ja laitteet**

1. Valmistajan on varmistettava, että tilat ja valmistuslaitteet sijoitetaan, suunnitellaan, rakennetaan, varustetaan ja huolletaan aiottuun toimintaan sopivalla tavalla.
2. Valmistajan on varmistettava, että tilat ja valmistuslaitteet sijoitetaan, suunnitellaan ja niitä käytetään siten, että virheiden vaara on mahdollisimman pieni ja että tehokas puhtaanapito ja huolto on mahdollista saastumisen, ristisaastumisen ja mahdollisten muiden tutkimuslääkkeen laadun kannalta haitallisten vaikutusten välttämiseksi.
3. Valmistajan on varmistettava, että tilat ja laitteet, joita käytetään tutkimuslääkkeiden laadun kannalta ratkaisevissa valmistustapahtumissa, hyväksytään ja validoidaan asianmukaisella tavalla.

*8 artikla***Dokumentointi**

1. Valmistajan on kehitettävä ja ylläpidettävä dokumentointijärjestelmää, johon kirjataan – ottaen tarvittaessa huomioon toteutetut toimet – seuraavat:
 - a) eritelvät;
 - b) valmistusohjeet;
 - c) prosessointi- ja pakkausohjeet;

- d) menettelyt ja tutkimussuunnitelmat, mukaan luettuina yleisiä valmistustapahtumia ja -olosuhteita koskevat menettelyt;
- e) asiakirjat, jotka kattavat erityisesti suoritettut eri valmistustapahtumat ja eriä koskevat tiedot;
- f) tekniset sopimukset;
- g) analyysitodistukset.

Tiettyä tutkimuslääkettä koskevien asiakirjojen on vastattava asiaankuuluvia valmistevaatimuksia.

2. Dokumentointijärjestelmällä on varmistettava tietojen laatu ja eheys. Asiakirjojen on oltava selkeitä, virheettömiä, ja ne on pidettävä ajan tasalla.
3. Valmistajan on säilytettävä valmistevaatimukset ja erää koskevat asiakirjat vähintään viiden vuoden ajan viimeisen klinisen lääketutkimuksen, jossa erää käytettiin, päättymisen tai keskeyttämisen jälkeen.
4. Jos asiakirjat säilytetään käyttäen sähköisiä, valokuvaukseen perustuvia tai muita tietojenkäsittelyjärjestelmiä, valmistajan on ensin validoitava järjestelmät sen varmistamiseksi, että tiedot säilyvät asianmukaisesti koko 3 kohdassa vahvistetun säilytysajan. Näissä järjestelmissä säilytettyjen tietojen on oltava vaivatta saatavissa helposti luettavassa muodossa.
5. Sähköisessä muodossa tallennetut tiedot on suojattava laittomalta pääsylvä, tietojen häviämislä tai vahingoittumiselta esimerkiksi ottamalla kopiot tai varmuuskopiot, jotka siirretään toiseen tallennusjärjestelmään. Tiedoista on oltava jäljitysketjut eli kaikki tietoihin tehtävät merkitykselliset muutokset ja poistot on kirjattava.
6. Asiakirjat on pyynnöstä toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle.

9 artikla

Tuotanto

1. Valmistajan on suoritettava tuotantotapahtumat ennalta laadittujen ohjeiden ja menettelyjen mukaisesti.

Valmistajan on varmistettava, että prosessinaikaista valvontaa varten on käytettävissä asianmukaiset ja riittävät voimavarat ja että kaikki prosessiin liittyvät poikkeamat ja tuotevirheet dokumentoidaan ja tutkitaan yksityiskohtaisesti.

2. Valmistajan on toteutettava aiheelliset tekniset tai organisatoriset toimenpiteet ristisaastumisen ja aineiden tahattoman sekoittumisen välttämiseksi. Erityistä huomiota on kiinnitettävä tutkimuslääkkeiden käsittelyyn sokkoutuksen aikana ja sen jälkeen.

3. Valmistusprosessi on validoitava tarvittaessa kokonaisuudessaan tuotekehityksen vaihe huomioon ottaen.

Valmistajan on yksilöitävä tutkittavien turvallisuuden varmistavat prosessin vaiheet, kuten sterilointi, ja klinisessä lääketutkimuksessa tuotettavien tietojen luotettavuus ja varmuus. Nämä prosessin kriittiset vaiheet on validoitava ja niitä on validoitava määräajoin uudelleen.

Valmistusprosessin kaikki suunnittelu- ja kehitysvaiheet on dokumentoitava kokonaisuudessaan.

10 artikla

Laadunvalvonta

1. Valmistajan on perustettava laadunvalvontajärjestelmä ja pidettävä sitä yllä, ja se on sijoitettava sellaisen henkilön alaisuuteen, joka täyttää vaaditut pätevyysvaatimukset ja on tuotannosta riippumaton.

Kyseisellä henkilöllä on oltava pääsy yhteen tai useampaan laadunvalvontalaboratorioon, jossa on asianmukainen henkilöstö ja joka on varustettu suorittamaan tarkastukset ja kokeet lähtöaineille ja pakkausmateriaaleille sekä kokeet välituotteille ja lopullisille tutkimuslääkkeille.

2. Valmistajan on varmistettava, että laadunvalvontalaboratoriot ovat asetuksen (EU) N:o 536/2014 25 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuissa hakemusasiakirjoissa annettujen tietojen, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, mukaiset.

3. Jos tutkimuslääkkeet tuodaan kolmansista maista, unionissa tehtävät analyysit eivät ole pakollisia.

4. Lopullisen tutkimuslääkkeen lopullisessa tarkastuksessa ja ennen kuin valmistaja vapauttaa sen tutkimuskäyttöön valmistajan on otettava huomioon
- analyysitulokset;
 - tuotanto-olosuhteet;
 - prosessinaikaisen valvonnan tulokset;
 - valmistusasiakirjojen tutkiminen;
 - valmistetta koskevien eritelmien täytyminen;
 - valmisteen vastaavuus kliinistä lääketutkimusta koskevaan lupaan nähden;
 - lopullisen valmiin pakkauksen tutkiminen.

11 artikla

Laadunvalvonnassa käytettyjen näytteiden säilyttäminen

1. Valmistajan on säilytettävä riittävästi näytteitä kustakin pakkaamattomasta valmiste-erästä, kutakin lopullisen tutkimuslääkkeen erää varten käytetyistä pakkauksen keskeisistä osista sekä kustakin lopullisen tutkimuslääkkeen erästä vähintään kahden vuoden ajan viimeisen kliinisen lääketutkimuksen, jossa erää käytettiin, päättymisen tai keskeyttämisen jälkeen.

Valmistajan on säilytettävä muiden valmistusprosessissa käytettyjen lähtöaineiden kuin liuottimien, kaasujen tai veden näytteet vähintään kaksi vuotta siitä, kun tutkimuslääke vapautettiin tutkimuskäyttöön. Määräaika voidaan kuitenkin lyhentää, jos asiaankuuluvassa eritelmässä mainittu lähtöaineiden säilyvyysaika on lyhyempi.

Valmistajan on kaikissa tapauksissa pidettävä näytteet toimivaltaisen viranomaisen saatavilla.

2. Toimivaltainen viranomainen voi valmistajan hakemuksesta myöntää poikkeuksen 1 kohdasta lähtöaineiden ja tiettyjen tapauskohtaisesti tai pieninä määrinä valmistettavien valmisteiden näytteenoton ja säilytyksen osalta, tai kun niiden varastointi voisi aiheuttaa erityisongelmia.

12 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vastuu

1. Asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 2 kohdan b alakohdassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on vastuussa seuraavista:

- kun tutkimuslääkkeet valmistetaan kyseisessä jäsenvaltiossa, sen todentaminen, että kukin valmistuserä on valmistettu ja tarkastettu tässä asetuksessa vahvistetun tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan vaatimusten ja asetuksen (EU) N:o 536/2014 25 artiklan nojalla annettujen tietojen mukaisesti ottaen huomioon kyseisen asetuksen 63 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut ohjeet;
- kun tutkimuslääkkeet valmistetaan jossakin kolmannessa maassa, sen todentaminen, että kukin valmistuserä on valmistettu ja tarkastettu vähintään tässä asetuksessa vahvistettuja vaatimuksia vastaavien laatustandardien ja asetuksen (EU) N:o 536/2014 25 artiklan nojalla annettujen tietojen mukaisesti ottaen huomioon kyseisen asetuksen 63 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut ohjeet.

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on varmennettava rekisterissä tai tätä tarkoitusta varten annetussa vastaavassa asiakirjassa, että kukin valmiste-erä täyttää 1 kohdassa vahvistetut vaatimukset.

2. Rekisteri tai vastaava asiakirja on pidettävä ajan tasalla toiminnan toteuttamisen aikana ja sen on oltava toimivaltaisen viranomaisen saatavilla vähintään viiden vuoden ajan viimeisen kliinisen lääketutkimuksen, jossa valmiste-erää käytettiin, päättymisen tai virallisen keskeyttämisen jälkeen.

13 artikla

Ulkoistetut toiminnot

1. Jokaisesta ulkoistetusta valmistustapahtumasta tai siihen liittyvästä tapahtumasta on oltava kirjallinen sopimus.

2. Sopimuksessa on selvästi määriteltävä molempien osapuolten velvollisuudet. Siinä on määriteltävä sen osapuolen, jolle toiminta ulkoistetaan, velvollisuus noudattaa hyvää tuotantotapaa ja esitettävä tapa, jolla kunkin erän varmentamisesta vastaavan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on täytettävä velvollisuutensa.
3. Osapuoli, jolle toiminta ulkoistetaan, ei saa suorittaa valmistuttajan antamaa sopimukseen perustuvaa tehtävää alihankintana ilman valmistuttajan kirjallista lupaa.
4. Osapuolen, jolle toiminta ulkoistetaan, on noudatettava asianomaiseen toimintaan sovellettavia hyvän tuotantotavan periaatteita ja ohjeita ja suostuttava asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 4 kohdan mukaisiin toimivaltaisen viranomaisen tekemiin tarkastuksiin.

14 artikla

Valitukset, valmisteen takaisin veto ja sokkoutuksen purkaminen kiireellisessä tapauksessa

1. Valmistajan on yhteistyössä tutkimuksen toimeksiantajan kanssa toteutettava valitusten kirjaamis- ja arviointijärjestelmä sekä tehokas järjestelmä jakeluverkostoon jo saatettujen tutkimuslääkkeiden vetämiseksi takaisin milloin tahansa nopeasti. Valmistajan on kirjattava ja tutkittava jokainen virhettä koskeva valitus sekä ilmoitettava toimeksiantajalle ja asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista virheistä, jotka voisivat johtaa takaisinvetämiseen tai epätavanomaiseen jakelun rajoittamiseen.

Kaikki tutkimuspaikat ja mahdollisuuksien mukaan määrämaat on ilmoitettava.

Myyntiluvan saaneen tutkimuslääkkeen valmistajan on yhteistyössä toimeksiantajan kanssa ilmoitettava myyntiluvan haltijalle kyseiseen valmisteeseen mahdollisesti liittyvistä virheistä.

2. Jos tutkimuslääkkeen sokkoutusta edellytetään kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelmassa, valmistajan on yhdessä toimeksiantajan kanssa toteutettava menettely sokkoutettujen valmisteiden sokkoutuksen purkamiseksi nopeasti, jos tämä on tarpeen 1 kohdassa tarkoitettua valmisteiden nopeaa takaisinvetämistä varten. Valmistajan on varmistettava, että sokkoutetun valmisteen nimi paljastuu ainoastaan tarvittaessa.

15 artikla

Valmistajan suorittama sisäinen tarkastus

Valmistajan on toteutettava säännöllisesti tarkastuksia osana farmaseuttista laatuvarmistusta seuratakseen hyvän tuotantotavan soveltamista ja noudattamista. Sen on toteutettava mahdollisesti tarpeelliset oikaisutoimenpiteet ja otettava käyttöön mahdollisesti tarpeelliset ennalta ehkäisevät toimenpiteet.

Valmistajan on pidettävä kirjaa kaikista tällaisista tarkastuksista sekä niiden johdosta toteutetuista oikaisutoimenpiteistä tai ennalta ehkäisevistä toimenpiteistä.

16 artikla

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät tutkimuslääkkeet

Hyvän tuotantotavan periaatteita on mukautettava pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteisiin, kun niitä käytetään tutkimuslääkkeinä. Tutkimuslääkkeet, jotka ovat samalla pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, on valmistettava asetuksen (EY) N:o 1394/2007 5 artiklassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti.

III LUKU

TARKASTUKSET

17 artikla

Valvonta tarkastuksin

1. Jäsenvaltion on asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen säännöllisten tarkastusten avulla varmistettava, että kyseisen asetuksen 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen luvan haltijain noudattavat tässä asetuksessa vahvistettuja hyvän tuotantotavan periaatteita, ja se ottaa huomioon asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettujen ohjeiden.

2. Toimivaltainen viranomainen voi vaatia kolmannessa maassa toimivaa valmistajaa suostumaan asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 4 kohdassa ja tässä asetuksessa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkaan rajoittamatta unionin ja kolmansien maiden välillä mahdollisesti sovittuja järjestelyjä. Tätä asetusta sovelletaan soveltuvin osin tällaisiin tarkastuksiin kolmansissa maissa.

3. Jäsenvaltioiden on tehtävä kolmansissa maissa toimivien valmistajien tarkastuksia sen varmistamiseksi, että unioniin tuotujen tutkimuslääkkeiden valmistuksessa sovelletaan vähintään unionissa vahvistettuja vaatimuksia vastaavia laatustandardeja.

Jäsenvaltioilla ei ole velvollisuutta tarkastaa kolmansissa maissa toimivia tutkimuslääkkeiden valmistajia rutiininomaisesti. Tällaisten tarkastusten tarpeellisuuden on perustuttava riskien arviointiin, mutta niitä on tehtävä ainakin, jos jäsenvaltiolla on perusteita epäillä, että unioniin tuotujen tutkimuslääkkeiden valmistukseen sovellettavat laatustandardit ovat alhaisemmat kuin ne vaatimukset, jotka vahvistetaan tässä asetuksessa ja asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetuissa ohjeissa.

4. Tarkastukset voidaan tarvittaessa tehdä ilman ennakoilmoitusta.

5. Tarkastajan on tarkastuksen jälkeen laadittava tarkastusraportti. Ennen kuin toimivaltainen viranomainen hyväksyy raportin on valmistajalle annettava mahdollisuus esittää huomautuksia raportissa esitetyistä havainnoista.

6. Jos loppuraportin havainnot osoittavat, että valmistaja noudattaa tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa, toimivaltaisen viranomaisen on 90 päivän kuluessa tarkastuksesta myönnettävä valmistajalle hyvää tuotantotapaa koskeva todistus.

7. Toimivaltaisen viranomaisen on talletettava myöntämänsä hyvää tuotantotapaa koskeva todistus Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY (1) 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

8. Jos tarkastuksen perusteella todetaan, että valmistaja ei noudata tutkimuslääkkeiden hyvää tuotantotapaa, toimivaltaisen viranomaisen on talletettava nämä tiedot direktiivin 2001/83/EY 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

9. Toimivaltaisen viranomaisen on saatuaan perustellun pyynnön lähetettävä 5 kohdassa tarkoitettujen tarkastusraporttien sähköisesti muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tai Euroopan lääkevirastolle, jäljempänä 'lääkevirasto'.

10. Toimivaltaisen viranomaisen on talletettava asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua lupaa koskevat tiedot direktiivin 2001/83/EY 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

18 artikla

Tarkastajien välinen yhteistyö ja koordinaointi

Toimivaltaisten viranomaisten on tarkastusten osalta tehtävä yhteistyötä toistensa ja lääkeviraston kanssa. Niiden on vaihdettava lääkeviraston kanssa tietoja niin suunnitelluista kuin toteutetuista tarkastuksista.

19 artikla

Tarkastusten päätelmien tunnustaminen

1. Edellä 17 artiklan 5 kohdassa tarkoitettussa tarkastusraportissa tehtyjen päätelmien on oltava voimassa koko unionissa.

Jos toimivaltainen viranomainen ei poikkeuksellisissa tapauksissa kuitenkaan pysty kansanterveyteen liittyvistä syistä tunnustamaan asetuksen (EU) N:o 536/2014 63 artiklan 4 kohdan nojalla tehdyn tarkastuksen päätelmiä, kyseisen toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta komissiolle ja lääkevirastolle. Lääkevirasto ilmoittaa tästä muille asiaan liittyville toimivaltaisille viranomaisille.

2. Kun komissio saa tiedon 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti, se voi kuultuaan sitä toimivaltaista viranomaista, joka ei voinut hyväksyä raporttia, pyytää tarkastuksen tehnyttä tarkastajaa tekemään uuden tarkastuksen. Tarkastajan mukana voi olla kaksi tarkastajaa muista kuin erimielisyyden osapuolina olevista toimivaltaisista viranomaisista.

(1) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67).

*20 artikla***Tarkastajien valtuuttaminen**

1. Toimivaltaisen viranomaisen on annettava tarkastajille sopivat välineet heidän tunnistamistaan varten.
2. Tarkastajilla on oltava valtuudet
 - a) mennä valmistajan ja niiden laadunvalvontalaboratorioiden tiloihin, jotka ovat tehneet 10 artiklan mukaisia tarkastuksia valmistajalle, ja tarkastaa ne;
 - b) ottaa näytteitä muun muassa riippumattomien testien teettämiseksi jollakin virallisella lääkevalvontalaboratoriolla tai jäsenvaltion kyseiseen tarkoitukseen nimeämällä laboratoriolla; ja
 - c) tutkia kaikki tarkastuksen kohteeseen liittyvät asiakirjat, ottaa jäljennöksiä tallenteista tai painetuista asiakirjoista, tulostaa sähköisiä tallenteita ja ottaa valokuvia valmistajan tiloista ja laitteista.

*21 artikla***Tarkastajien toimivalta ja velvollisuudet**

1. Toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että tarkastajilla on riittävä pätevyys, kokemus ja tietämys. Tarkastajilla on erityisesti oltava
 - a) kokemusta ja tietoa tarkastusprosessista;
 - b) kykyä tehdä ammattimainen arvio hyvää tuotantotapaa koskevien vaatimusten noudattamisesta;
 - c) kykyä soveltaa laatua koskevan riskinhallinnan periaatteita;
 - d) tietoa tarkastusten kannalta merkityksellisistä nykYTEknologioista;
 - e) tietoa tutkimuslääkkeiden valmistukseen liittyvistä nykYTEknologioista.
2. Tarkastusten seurauksena hankittujen tietojen on pysyttävä luottamuksellisina.
3. Toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että tarkastajat saavat osaamisensa ylläpitämiseksi tai parantamiseksi tarvittavaa koulutusta. Kyseiseen tehtävään nimitettyjen henkilöiden on säännöllisesti arvioitava heidän koulutustarpeitaan.
4. Toimivaltaisen viranomaisen on pidettävä kirjaa kunkin tarkastajan pätevydestä, koulutuksesta ja kokemuksesta. Nämä tiedot on pidettävä ajan tasalla.

*22 artikla***Laatujärjestelmä**

1. Toimivaltaisten viranomaisten on otettava käyttöön ja toteutettava asianmukaisesti suunniteltu laatujärjestelmä tarkastajilleen ja noudatettava sitä. Laatujärjestelmä on tarvittaessa saatettava ajan tasalle.
2. Kullekin tarkastajalle on ilmoitettava vakiotoimintamenettelyistä ja hänen tehtävistään, vastuualueistaan ja jatkuvaa koulutusta koskevista vaatimuksista. Nämä menettelyt on pidettävä ajan tasalla.

*23 artikla***Tarkastajien puolueettomuus**

Toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että tarkastajiin ei kohdistu epäasianmukaista vaikuttamista, joka voisi vaikuttaa heidän puolueettomuuteensa ja arvioihinsa.

Tarkastajien on oltava erityisesti seuraavista tahoista riippumattomia:

- a) toimeksiantaja;
- b) klinisen lääketutkimuksen tutkimuspaikan johto ja henkilöstö;
- c) tutkijat, jotka osallistuvat klinisiin lääketutkimuksiin, joissa käytetään tarkastetun valmistajan valmistamia tutkimuslääkkeitä;
- d) henkilöt, jotka rahoittavat klinisen lääketutkimuksen, jossa tutkimuslääkettä käytetään;
- e) valmistaja.

Tarkastajien on annettava vuosittain selvitys taloudellisista sidonnaisuuksistaan tarkastuksen kohteena olevissa tahoissa tai muista yhteyksistä niihin. Toimivaltaisen viranomaisen on otettava selvitys huomioon osoittaessaan tarkastajia tiettyihin tarkastuksiin.

24 artikla

Pääsy tiloihin

Valmistajan on sallittava tarkastajille pääsy tiloihinsa ja asiakirjoihinsa kaikkina aikoina.

25 artikla

Valmistusluvan peruuttaminen väliaikaisesti tai kokonaan

Jos tarkastuksessa käy ilmi, että asetuksen (EU) N:o 536/2014 61 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun luvan haltija ei noudata unionin lainsäädännössä esitettyä hyvää tuotantotapaa, toimivaltainen viranomainen voi keskeyttää tämän valmistajan osalta ihmisille tarkoitetun tutkimuslääkkeen valmistuksen tai tuonnin kolmansista maista tai peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan luvan tietyn valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta.

IV LUKU

LOPPUSÄÄNNÖKSET

26 artikla

Siirtymäsäännös

Jäsenvaltiot voivat edelleen soveltaa komission direktiivin 2003/94/EY⁽¹⁾ nojalla hyväksytyjä kansallisia täytäntöönpanotoimenpiteitä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY⁽²⁾ soveltamisalaan kuuluvissa kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen tutkimuslääkkeiden valmistukseen asetuksen (EU) N:o 536/2014 98 artiklassa vahvistettujen siirtymäsäännösten mukaisesti.

27 artikla

Voimaantulo

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

Sitä sovelletaan kuuden kuukauden kuluttua päivästä, jona asetuksen (EU) N:o 536/2014 82 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu ilmoitus on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*, tai 1 päivästä huhtikuuta 2018 sen mukaan, kumpi ajankohta on myöhäisempi.

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

Tehty Brysselissä 23 päivänä toukokuuta 2017.

Komission puolesta
Puheenjohtaja
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Komission direktiivi 2003/94/EY, annettu 8 päivänä lokakuuta 2003, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista (EUVL L 262, 14.10.2003, s. 22).

⁽²⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/20/EY, annettu 4 päivänä huhtikuuta 2001, hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34).