

## II

(Icke-lagstiftningsakter)

## FÖRORDNINGAR

## KOMMISSIONENS DELEGERADE FÖRORDNING (EU) nr 1252/2014

av den 28 maj 2014

om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser avsedda för humanläkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel <sup>(1)</sup>, särskilt artikel 47 tredje stycket, och

av följande skäl:

- (1) Alla aktiva substanser som tillverkas i unionen, inklusive aktiva substanser som är avsedda för export, bör tillverkas enligt de principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser som fastställts i de tekniska riktlinjer för tillverkning av aktiva substanser som kommissionen offentliggjort. Det är nödvändigt att fastställa principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser i en rättsligt bindande akt.
- (2) I syfte att främja användningen av harmoniserade standarder på global nivå bör man fastställa principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser i enlighet med de riktlinjer för aktiva substanser som fastställts av ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*).
- (3) Principer och riktlinjer för god tillverkningssed bör fastställas för alla de aspekter, moment och processer som är viktiga för att fastställa de aktiva substansernas kvalitet, såsom kvalitetsledning, personal, lokaler och utrustning, dokumentation, materialförsörjning, produktion, processtyrning, förpackning, märkning, laboratoriekontroller, retur, reklamationer och återkallanden, utkontraktering och ompackning. För att det ska säkerställas att dessa principer och riktlinjer följs bör tillverkarna av aktiva substanser åläggas att inrätta och genomföra ett effektivt system för kvalitetssäkring av dessa substanser.
- (4) Personal som arbetar under ohälsosamma förhållanden, har olämpliga kläder eller utför potentiellt förorenande verksamhet i tillverkningsområdet kan äventyra den aktiva substansens kvalitet. Detta bör förebyggas genom rutiner för hygien och hälsa som är anpassade till de tillverkningsmoment som utförs. Dessa rutiner bör ingå i det kvalitetsledningssystem som tillverkaren av den aktiva substansen har inrättat.
- (5) För att man ska kunna säkerställa att den aktiva substansen håller adekvat kvalitet måste potentiell kontaminering och korskontaminering minimeras genom krav på att anläggningar, produktionsprocesser och behållare utformade för detta ändamål ska användas och genom krav på lämpliga kontroller av kontaminering.

<sup>(1)</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

- (6) Det är särskilt viktigt att förhindra korskontaminering vid produktion av aktiva substanser som är skadliga för människors hälsa. Kontaminering av andra produkter med starkt sensibiliserande aktiva substanser skulle kunna utgöra ett allvarligt hot mot folkhälsan, eftersom exponering för dessa substanser mycket ofta leder till överkänslighet och allergiska reaktioner. Därför bör tillverkning av sådana aktiva substanser enbart tillåtas i separata produktionsområden. Det kan också behövas separata produktionsområden för sådana aktiva substanser som kan vara skadliga för människors hälsa p.g.a. sin styrka eller för att de är infektiösa eller toxiska. När det gäller sådana substanser bör tillverkaren bedöma riskerna för människors hälsa och behovet av separata produktionsområden.
- (7) För att underlätta spårning, identifiering och lösning av potentiella kvalitetsproblem och för att kontrollera att god tillverkningssed iakttas bör tillverkarna föra detaljerade skriftliga register över alla processer de utför som har samband med tillverkningen av aktiva substanser, inklusive avvikelser från dessa processer.
- (8) För att säkerställa att läkemedel upprätthåller lämplig standard för kvalitet, säkerhet och effekt och för att skydda folkhälsan bör tillverkare av aktiva substanser utan dröjsmål meddela sådana ändringar som kan påverka den aktiva substansens kvalitet till de läkemedelstillverkare som använder den aktiva substansen.
- (9) Det krävs lämpliga förfaranden för registrering och undersökning av kvalitetsrelaterade reklamationer och återkallande av produkter för att man snabbt ska kunna lösa kvalitetsproblem och avlägsna sådana substanser från marknaden som inte uppfyller kvalitetsnormerna eller utgör ett allvarligt hot mot folkhälsan.
- (10) När tillverkaren av den aktiva substansen låter en annan part utföra någon del av tillverkningen är det viktigt att skriftligen klargöra denna parts ansvar att följa god tillverkningssed och vidta kvalitetsåtgärder.
- (11) Det är nödvändigt att tillämpa god tillverkningssed vid ompackning och ommärkning så att inte de aktiva substanserna blir felmärkta eller kontamineras under processen.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

#### Artikel 1

#### Tillämpningsområde

I denna förordning fastställs principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser avsedda för humanläkemedel, även aktiva substanser avsedda för export.

#### Artikel 2

#### Definitioner

I denna förordning avses med

1. *tillverkning*: materialmottagning, framställning, förpackning, ompackning, märkning, ommärkning, kvalitetskontroll eller frisläppning av aktiva substanser, helt eller delvis, och tillhörande kontroller,
2. *utgångsmaterial för aktiva substanser*: substans som den aktiva substansen tillverkas av eller utvinns ur,
3. *intermediär till aktiva substanser*: substans som erhålls vid tillverkningen av en aktiv substans och som är avsedd för vidare bearbetning,
4. *råvara*: substans, reagens eller lösningsmedel som är tänkt att användas vid produktion av en aktiv substans och som den aktiva substansen inte direkt tillverkas av eller utvinns ur.

*Artikel 3***Kvalitetsledning**

1. Tillverkare av aktiva substanser (nedan kallade *tillverkare*) ska inrätta, dokumentera och tillämpa ett effektivt system för att kontrollera dessa substansers kvalitet vid de olika tillverkningsmomenten (nedan kallade *tillverkningsprocessen*). Både ledning och tillverkningspersonal ska delta aktivt i systemet.

Systemet ska säkerställa att de aktiva substanserna överensstämmer med specifikationerna för kvalitet och renhet enligt artikel 12.1.

Systemet ska innefatta hantering av kvalitetsrisker.

2. Tillverkaren ska utse en kvalitetsenhet som är oberoende av produktionsenheten och som ansvarar för kvalitetssäkring och kvalitetskontroll.

3. Tillverkaren ska regelbundet göra interna revisioner och följa upp resultaten.

*Artikel 4***Personal**

1. Tillverkaren ska se till att det finns tillräckligt med personal som genom utbildning eller erfarenhet förvärvat erforderliga kvalifikationer för att tillverka aktiva substanser och övervaka tillverkningen.

2. Personalen ska iaktta god hygien i tillverkningsområdet. Personalen ska inte ha tillträde till tillverkningsområdet om

- a) de har en infektionssjukdom eller har öppna sår eller andra dermatologiska tillstånd på den exponerade huden som kan inverka negativt på den aktiva substansens kvalitet och renhet,
- b) de har på sig kläder som är synligt smutsiga eller kläder som inte skyddar den aktiva substansen mot potentiell kontaminering från personalen eller som inte skyddar personalen mot exponering för aktiva substanser som kan skada människors hälsa,
- c) de i samband med att de kommer in i tillverkningsområdet utför verksamhet som skulle kunna kontaminera den aktiva substansen eller på annat sätt äventyra dess kvalitet.

*Artikel 5***Byggnader och anläggningar**

1. Byggnader och anläggningar som används vid tillverkning av aktiva substanser ska vara belägna, utformade och konstruerade så att de lämpar sig för den avsedda verksamheten och så att rengöring och underhåll underlättas för den typ av tillverkning och det steg i tillverkningen som byggnaderna och anläggningarna är avsedda för.

Anläggningarna och material- och personalflödet genom dem ska utformas så att det säkerställs att de olika substanserna och materialen hålls åtskilda och inte kontaminerar varandra.

2. Byggnaderna ska på lämpligt sätt underhållas, repareras och hållas rena.

3. Starkt sensibiliserande aktiva substanser ska tillverkas i separata produktionsområden.

Vid produktionsmomenten ska tillverkaren bedöma behovet av separata produktionsområden för andra aktiva substanser som kan vara skadliga för människors hälsa p.g.a. sin styrka eller för att de är infektiösa eller toxiska. Vid bedömningen ska man utvärdera den risk som dessa aktiva substanser utgör för människors hälsa, med hänsyn till den aktiva substansens styrka, toxicitet och infektionsförmåga och de förfaranden som införts för att minimera riskerna. Bedömningen ska dokumenteras skriftligen.

Om bedömningen visar att det finns risk för människors hälsa ska den aktiva substansen produceras i separata produktionsområden.

*Artikel 6***Utrustning**

1. Utrustning som används vid tillverkning av aktiva substanser ska vara utformad, dimensionerad och placerad på korrekt sätt för avsedd användning, rengöring, underhåll och, vid behov, sanering.

Utrustningen ska vara tillverkad och fungera på ett sådant sätt att ytorna som kommer i kontakt med råvaror, utgångsmaterial för aktiva substanser, intermediärer till aktiva substanser eller aktiva substanser inte ändrar kvaliteten på råvarorna, utgångsmaterialen för aktiva substanser, intermediärerna till aktiva substanser eller de aktiva substanserna så mycket att dessa inte längre överensstämmer med specifikationerna enligt artikel 12.1.

2. Tillverkaren ska upprätta skriftliga instruktioner för rengöring av utrustningen och kontroll av att den lämpar sig för användning i tillverkningsprocessen.

3. Den utrustning för kontroll, vägning, mätning, övervakning och analys som är nödvändig för att säkerställa den aktiva substansens kvalitet ska kalibreras i enlighet med skriftliga instruktioner och en fastställd tidsplan.

*Artikel 7***Dokumentation och register**

1. Tillverkaren ska inrätta och upprätthålla ett dokumentationssystem och skriftliga instruktioner som omfattar tillverkningsprocessen.

All dokumentation om tillverkningsprocessen ska utarbetas, granskas, godkännas och distribueras i enlighet med skriftliga instruktioner.

Tillverkaren ska föra register över minst följande i samband med tillverkningsprocessen:

1. Rengöring och användning av utrustningen.
2. Ursprunget för råvaror, utgångsmaterial för aktiva substanser och intermediärer till aktiva substanser.
3. Kontroller av råvaror, utgångsmaterial för aktiva substanser och intermediärer till aktiva substanser.
4. Användning av råvaror, utgångsmaterial för aktiva substanser och intermediärer till aktiva substanser.
5. Märkning av de aktiva substanserna och förpackningsmaterialen.
6. Huvuddokument för produktion.
7. Produktion och kontroll av tillverkningsstanser.
8. Laboratoriekontroller.

Utfärdande, revidering, utbyte och återkallande av dokument som rör tillverkningsprocessen ska kontrolleras, och det ska föras register över revidering, utbyte och återkallande.

2. All kvalitetsrelaterad verksamhet under tillverkningsprocessen ska registreras när den utförs. Eventuella avvikelser från de skriftliga instruktioner som avses i artikel 7.1 ska dokumenteras och förklaras. Avvikelser som påverkar den aktiva substansens kvalitet eller medför att den aktiva substansen inte överensstämmer med specifikationerna enligt artikel 12.1 ska undersökas, och undersökningen och slutsatserna från den ska dokumenteras.

3. Efter att ha utfört produktions- och kontrollmomenten ska tillverkaren spara alla register över produktion och kontroll i minst ett år efter tillverkningsstansens utgångsdatum. I fråga om en aktiv substans med datum för omanalys ska tillverkaren spara registren i minst tre år efter att hela tillverkningsstansen har släppts ut på marknaden.

*Artikel 8***Materialförsörjning**

1. Tillverkaren ska ha infört skriftliga instruktioner för att säkerställa kvaliteten på inkommande material när det gäller följande:

1. Mottagning.
2. Identifiering.

3. Karantän.
4. Lagring.
5. Hantering.
6. Provtagning.
7. Analyser.
8. Godkännande.
9. Underkännande.
2. Tillverkarna ska ha infört ett system för utvärdering av leverantörer av kritiska material.

#### Artikel 9

### Produktions- och processkontroll

1. Produktionsmomenten ska vara föremål för kontroller i syfte att övervaka och justera produktionsprocessen eller verifiera att den aktiva substansen överensstämmer med specifikationerna för kvalitet och renhet enligt artikel 12.1. De produktionsmoment som är avgörande för säkerställandet av att den aktiva substansen överensstämmer med kvalitets-specifikationerna enligt artikel 12.1 ska utföras under överinseende av kvalificerad personal eller underställas en likvärdig kontroll.
2. Vägningen och mätningen av råvaror och utgångsmaterial för aktiva substanser ska vara noggrann och utföras på ett sådant sätt att deras lämplighet för användning inte påverkas.
3. Produktionsmomenten, inklusive alla moment efter rening av intermediärerna till aktiva substanser eller av den aktiva substansen, ska utföras på ett sådant sätt att råvarorna, utgångsmaterialen för aktiva substanser, intermediärerna till aktiva substanser och de aktiva substanserna inte kontamineras av andra material.

#### Artikel 10

### Förpackning och märkning

1. Behållare ska ge tillräckligt skydd mot försämring eller kontaminering av den aktiva substansen från det att den aktiva substansen förpackas till dess att den används vid tillverkning av läkemedel.
2. Det ska kontrolleras hur etiketterna till de aktiva substansernas förpackningar förvaras, är tryckta och används. Etiketterna ska innehålla den information som behövs för att säkerställa den aktiva substansens kvalitet.

#### Artikel 11

### Utsläppande på marknaden

En aktiv substans får inte släppas ut på marknaden förrän den har släppts fri för försäljning av kvalitetsenheten.

#### Artikel 12

### Laboratoriekontroller

1. Tillverkarna ska fastställa specifikationer för kvalitet och renhet avseende de aktiva substanser de tillverkar och för de råvaror, utgångsmaterial för aktiva substanser och intermediärer till aktiva substanser som används i den processen.
2. Laboratorieanalyser ska utföras för att kontrollera överensstämmelsen med de specifikationer som avses i punkt 1.

Tillverkaren ska utfärda analysintyg för varje tillverkningsbatch av aktiva substanser på begäran av

- a) en medlemsstats behöriga myndigheter,
- b) tillverkare av aktiva substanser som direkt eller indirekt har erhållit den aktiva substansen för vidare bearbetning, förpackning, ompackning, märkning eller ommärkning av den aktiva substansen,

- c) distributörer eller förmedlare av aktiva substanser,
  - d) läkemedelstillverkare som direkt eller indirekt har erhållit den aktiva substansen.
3. Tillverkaren ska övervaka den aktiva substansens stabilitet genom stabilitetsstudier. Utgångsdatum eller datum för omanalys för aktiva substanser ska fastställas på grundval av en utvärdering av uppgifterna från stabilitetsstudierna. På lämpligt sätt identifierade prover av den aktiva substansen ska sparas i enlighet med en provningsplan som fastställts på grundval av den aktiva substansens lagringsbeständighet.

#### Artikel 13

### Validering

Tillverkaren ska inrätta och genomföra en valideringsstrategi för de processer och förfaranden som behövs för att säkerställa att den aktiva substansen överensstämmer med specifikationerna för kvalitet och renhet enligt artikel 12.1.

#### Artikel 14

### Kontroll av förändringar

1. Innan tillverkarna genomför sådana förändringar i tillverkningsprocessen som kan påverka produktionen och kontrollen av den aktiva substansen ska de utvärdera dessa förändringars eventuella inverkan på den aktiva substansens kvalitet.
2. Förändringar i tillverkningsprocessen som inverkar negativt på den aktiva substansens kvalitet får inte genomföras.
3. Tillverkare av aktiva substanser ska utan dröjsmål underrätta de läkemedelstillverkare som de levererar den aktiva substansen till om alla förändringar i tillverkningsprocessen som kan påverka den aktiva substansens kvalitet.

#### Artikel 15

### Underkännande och retur

1. Tillverkningssatser av aktiva substanser och intermediärer till aktiva substanser som inte överensstämmer med specifikationerna enligt artikel 12.1 ska underkännas, märkas som underkända och placeras i karantän.
2. Tillverkare som återbearbetar eller omarbetar underkända tillverkningssatser av aktiva substanser som inte överensstämmer med specifikationerna eller som återvinner råvaror och lösningsmedel för återanvändning i tillverkningsprocessen ska följa förfarandena enligt artikel 7.1 och genomföra lämpliga kontroller för att säkerställa att
  - a) den återbearbetade eller omarbetade aktiva substansen överensstämmer med specifikationerna för kvalitet enligt artikel 12.1,
  - b) de återvunna råvarorna och lösningsmedlen är lämpliga för avsedd användning i tillverkningsprocessen.
3. Returnerade aktiva substanser ska identifieras som sådana och placeras i karantän.

#### Artikel 16

### Reklamationer och återkallanden

1. Tillverkaren ska registrera och undersöka alla reklamationer avseende kvaliteten.
2. Tillverkaren ska fastställa förfaranden för återkallande av aktiva substanser från marknaden.
3. Om en återkallad aktiv substans utgör ett allvarligt hot mot folkhälsan ska tillverkaren utan dröjsmål underrätta de behöriga myndigheterna.

*Artikel 17***Kontraktstillverkning**

1. Ett tillverkningsmoment eller ett moment som hänger samman med detta och som ska utföras av en annan part (nedan kallad *kontraktstillverkare*) för tillverkaren av den aktiva substansen, ska omfattas av ett skriftligt kontrakt.

Kontraktstillverkarens ansvar i fråga om god tillverkningssed ska klart anges i kontraktet.

2. Tillverkaren av den aktiva substansen ska kontrollera att de moment som utförs av kontraktstillverkaren överensstämmer med god tillverkningssed.

3. Ett tillverkningsmoment eller ett moment som hänger samman med detta och som har tilldelats en kontraktstillverkare får inte läggas ut på en tredje part utan skriftligt medgivande från tillverkaren av den aktiva substansen.

*Artikel 18***Ompackning**

Om en tillverkare packar om den aktiva substansen i en behållare som skiljer sig från den ursprungliga behållaren i fråga om volym, material eller genomskinlighet ska tillverkaren utföra stabilitetsstudier på den aktiva substansen och på grundval av dessa studier ange ett utgångsdatum eller datum för omanalys.

*Artikel 19***Ikraftträdande**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den 25 maj 2015.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 28 maj 2014.

På kommissionens vägnar  
José Manuel BARROSO  
Ordförande