Euroopan unionin
virallinen lehti

FI
L-sarja

2025/2154

27.10.2025

KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2025/2154,

annettu 17 päivänä lokakuuta 2025,

eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvästä tuotantotavasta Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta 11 päivänä joulukuuta 2018 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 ([1]) ja erityisesti sen 93 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Unionissa valmistettavat eläinlääkkeet, mukaan lukien vientiin tarkoitetut eläinlääkkeet ja unioniin tuodut eläinlääkkeet, on asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti valmistettava hyvän tuotantotavan mukaisesti ja niiden lähtöaineina on käytettävä ainoastaan sellaisia vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan mukaisesti.

(2) Komission on määrä hyväksyä unionissa sovellettava eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden, jäljempänä 'vaikuttavat aineet', hyvä tuotantotapa. Unionissa sovellettavat hyvät tuotantotavat olisi jatkossakin pidettävä yhdenmukaisina asiaa koskevien kansainvälisten standardien kanssa.

(3) Vaikuttavien aineiden valmistajien, jäljempänä 'valmistajat', olisi varmistettava unionissa sovellettavaa vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa koskevien vaatimusten noudattaminen. Jotta uusien ratkaisujen tai uusien teknologioiden kehittämistä ei rajoitettaisi, vaikuttavien aineiden valmistajien olisi voitava soveltaa tässä asetuksessa esitettyihin lähestymistapoihin nähden vaihtoehtoisia lähestymistapoja, mutta vain, jos ne pystyvät osoittamaan, että vaihtoehtoisella lähestymistavalla voidaan saavuttaa samat tavoitteet ja että vaikuttavien aineiden laatu ja puhtaus on varmistettu.

(4) Steriilien vaikuttavien aineiden valmistukseen liittyy erityisiä riskejä, joihin olisi puututtava tällaisten vaikuttavien aineiden laadun varmistamiseksi. Steriilien vaikuttavien aineiden sterilointi ja aseptinen käsittely olisi tämän vuoksi suoritettava eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 ([2]) liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

(5) Biologista alkuperää olevien vaikuttavien aineiden valmistukseen liittyy erityispiirteitä, jotka olisi otettava huomioon tällaisten vaikuttavien aineiden laadun varmistamiseksi. Eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä II vahvistettuja vaatimuksia olisi tätä varten sovellettava soveltuvin osin.

(6) Kasviperäisten vaikuttavien aineiden valmistukseen liittyy erityispiirteitä, jotka olisi otettava huomioon tällaisten vaikuttavien aineiden laadun varmistamiseksi. Eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä III vahvistettuja vaatimuksia olisi tätä varten sovellettava soveltuvin osin.

([1]) EUVL L 4, 7.1.2019, s. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2025/2091, annettu 17 päivänä lokakuuta 2025, eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti (EUVL L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Mehiläisten loislääkkeissä käytettäviä vaikuttavia aineita ja eläimillä ulkoisesti käytettävissä ulkoloislääkkeissä käytettäviä vaikuttavia aineita tuotetaan usein käytettäväksi muun tyyppisissä tuotteissa, ja eläinlääkkeiden tuotantoon tarvittava määrä on liian pieni, jotta se olisi taloudellisesti kannattava. Jotta voidaan varmistaa mehiläisten loislääkkeiden ja eläinten ulkoloislääkkeiden saatavuus, tätä asetusta ei pitäisi soveltaa kyseisten vaikuttavien aineiden tuotantoon. Niiden valmistusprosessissa olisi kuitenkin voitava varmistaa vaikuttavien aineiden laatu ja puhtaus. Lisäksi olisi noudatettava eläinlääkkeen valmistajan esittämiä laatuvaatimuksia.

(8) Jos prosessi on jatkuvatoiminen alkaen vaikuttavan aineen hankinnasta tai eristämisestä biologisesta lähteestä aina lopputuotteen valmistukseen (esim. soluista, viruspohjaisista rokotteista tai faageista koostuvat eläinlääkkeet), koko valmistusprosessiin sovelletaan eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annettua täytäntöönpanoasetusta (EU) 2025/2091, eikä niihin pitäisi näin ollen soveltaa tätä asetusta.

(9) Jos prosessi on jatkuvatoiminen alkaen kaasumaisen vaikuttavan aineen valmistuksesta aina lopputuotteen valmistukseen, koko valmistusprosessiin sovelletaan eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annettua täytäntöönpanoasetusta (EU) 2025/2091, eikä niihin pitäisi näin ollen soveltaa tätä asetusta.

(10) Valmistajien olisi varmistettava vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja niiden ominaisuuksien säilyminen, jäljitettävyys ja tasalaatuisuus niiden tuotannon aikana. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi valmistajien olisi otettava käyttöön kattava laadunhallintajärjestelmä.

(11) Valmistajien olisi tuotteiden laatuarvioinnin avulla varmistettava nykyisten prosessien tasalaatuisuus ja nykyisten laatuvaatimusten asianmukaisuus, havaittava kehityssuuntauksia ja tunnistettava tuotteisiin ja prosesseihin tehtäviä parannuksia. Tällaisen tarkastelun tulosten olisi tarvittaessa johdettava korjaavien tai ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttamiseen.

(12) Sen varmistamiseksi, että vaikuttavat aineet täyttävät vaaditut laatuvaatimukset ja ovat myyntiluvan ehtojen ja hyvän tuotantotavan mukaisia, valmistajien olisi tehtävä säännöllisiä sisäisiä tarkastuksia.

(13) Vaikuttavien aineiden laadun varmistamiseksi valmistajilla olisi oltava riittävä määrä pätevää henkilöstöä, jolla on selkeät velvollisuudet. Henkilöstölle olisi annettava sille osoitettuihin tehtäviin liittyvää perus- ja jatkokoulutusta.

(14) Asianmukaisia hygieniavaatimuksia olisi pidettävä yllä koko valmistusprosessin ajan.

(15) Vaikuttavien aineiden laadun varmistamiseksi valmistajilla olisi oltava asianmukaiset tilat ja laitteet vaikuttavien aineiden valmistusta ja valvontaa varten sekä sopivat tilat materiaalien ja tuotteiden varastointia varten. Tällaisia tiloja ja laitteita olisi ylläpidettävä asianmukaisesti. Tilojen ja laitteiden, myös vaikuttavien aineiden valmistuksen aikana käytettävien hyödykkeiden ja järjestelmien, kvalifiointi ja validointi olisi vahvistettava hyvän tuotantotavan perusvaatimukseksi.

(16) Sen varmistamiseksi, että tietokonepohjaisten järjestelmien käyttö ei lisää vaikuttavien aineiden laatuun kohdistuvia riskejä, olisi säädettävä tietyistä tällaisten järjestelmien käyttöä koskevista vaatimuksista.

(17) Laadunhallintajärjestelmän keskeiseksi osaksi olisi vahvistettava kattava dokumentointijärjestelmä. Dokumentointijärjestelmällä olisi varmistettava, että on vahvistettu asianmukaiset ohjeet ja laatuvaatimukset, mukaan lukien asiaankuuluvat valvonta- ja seurantamenettelyt, jotta voidaan varmistaa vaikuttavien aineiden laatu. Dokumentointijärjestelmällä olisi lisäksi varmistettava, että kaikki toiminnot, jotka voivat suoraan tai välillisesti vaikuttaa vaikuttavien aineiden laatuun, kirjataan asianmukaisesti ja että tietojen eheydestä huolehditaan koko säilytysajan.

(18) Olisi vahvistettava materiaalien ja tuotteiden käsittelyä, toimittajien kvalifiointia, ristikontaminaation ehkäisemistä ja pakkaamista koskevat vaatimukset.

(19) Tuotannonvalvontaa ja valmistuksen aikaisia tarkastuksia olisi tehtävä vaikuttavan aineen ja sen välituotteiden laadun varmistamiseksi.

(20) Olisi otettava käyttöön laboratoriovalvontamenettelyt sen varmistamiseksi, että materiaaleja ei vapauteta käyttöön eikä tuotteita vapauteta toimitettaviksi ennen kuin niiden laatu on tarkastettu. Laboratoriovalvontaan olisi näin ollen sisällyttävä näytteenotto, laatuvaatimukset ja testaus sekä organisatoriset toimenpiteet, dokumentointi ja vapauttamismenettelyt.

(21) Asianmukainen näytteenotto on olennaisen tärkeää valmistettujen tuotteiden laadun varmistamiseksi. Vastanäytteet olisi säilytettävä vaikuttavan aineen erän kirjaamiseksi ja mahdollisten laatututkimusten yhteydessä tapahtuvaa arviointia varten.

(22) Sen varmistamiseksi, että laatuongelmat voidaan tunnistaa ja käsitellä nopeasti, valmistajien olisi otettava käyttöön järjestelmä epäiltyjen laatuvirheiden ja laatuun liittyvien valitusten kirjaamiseksi ja tutkimiseksi. Lisäksi olisi vahvistettava menettelyt takaisinvetojen käsittelemiseksi.

(23) Sen varmistamiseksi, että vaikuttavien aineiden valmistukseen ja valvontaan liittyvien toimintojen ulkoistaminen ei lisää vaikuttavien aineiden laatuun kohdistuvia riskejä, olisi säädettävä tietyistä vaatimuksista. Ulkoistaminen olisi tehtävä kirjallisesti, ja kunkin osapuolen velvollisuudet olisi rajattava selkeästi.

(24) Tietyntyyppisten vaikuttavien aineiden valmistukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Lisävaatimuksia olisi sovellettava sellaisten vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden valmistukseen, jotka valmistetaan soluviljelyllä tai fermentoinnilla, sekä kaasumaisten vaikuttavien aineiden valmistukseen. Sen vuoksi on tarpeen vahvistaa tiettyjä mukautuksia hyvää tuotantotapaa koskeviin vaatimuksiin tai asettaa tarvittaessa lisävaatimuksia kyseisten tuotteiden osalta.

(25) Vaikka tässä asetuksessa säädetyt hyvää tuotantotapaa koskevat vaatimukset ovat edelleen yhdenmukaiset Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY ([3]) nojalla sovellettavien vaatimusten kanssa, toimivaltaisille viranomaisille ja asianomaisille sidosryhmille olisi annettava aikaa tutustua tämän asetuksen säännöksiin. Sen vuoksi sen soveltamista olisi lykättävä.

(26) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän eläinlääkintäkomitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

I LUKU

YLEISET SÄÄNNÖKSET

1 artikla

Kohde ja soveltamisala

1. Tässä asetuksessa vahvistetaan eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden, jäljempänä ’vaikuttavat aineet’, hyvää tuotantotapaa koskevat vaatimukset.

2. Tätä asetusta sovelletaan steriilien vaikuttavien aineiden valmistukseen ainoastaan siihen pisteeseen asti, joka välittömästi edeltää vaikuttavan aineen muuttamista steriiliksi. Sterilointi ja aseptinen käsittely on suoritettava eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

([3]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/82/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Biologisten vaikuttavien aineiden valmistuksen on täytettävä eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä II vahvistetut lisävaatimukset, lukuun ottamatta 7 kohdassa tarkoitettuja vaikuttavia aineita.

4. Kasviperäisten vaikuttavien aineiden valmistuksen on täytettävä eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä III vahvistetut lisävaatimukset.

5. Tätä asetusta, sen XVII lukua lukuun ottamatta, sovelletaan muiden vaikuttavien aineiden kuin tämän artiklan 7 kohdassa tarkoitettujen aineiden valmistajiin.

6. XVII lukua sovelletaan muiden vaikuttavien aineiden kuin tämän artiklan 7 kohdassa tarkoitettujen aineiden uudelleenpakkaamiseen tai uudelleenmerkitsemiseen osallistuviin toimijoihin.

7. Tätä asetusta ei sovelleta seuraaviin vaikuttaviin aineisiin:

a) mehiläisten loislääkkeissä käytettävät vaikuttavat aineet,

b) eläimillä ulkoisesti käytettävissä ulkoloislääkkeissä käytettävät vaikuttavat aineet,

c) biologiset vaikuttavat aineet, joiden osalta on käynnissä jatkuvatoiminen prosessi alkaen vaikuttavan aineen hankinnasta tai eristämisestä biologisesta lähteestä aina lopputuotteen valmistukseen,

d) kaasut, joiden osalta on käynnissä jatkuvatoiminen valmistus, eikä kaasua voida varastoida välivarastoon vaikuttavan aineen valmistuksen ja eläinlääkkeen valmistuksen välillä.

8. VII lukua ei sovelleta ilmaerotuksella tapahtuvaan kaasumaisten vaikuttavien aineiden tuotantoon.

9. 48 ja 49 artiklaa ei sovelleta sellaisten kaasumaisten vaikuttavien aineiden tuotantoon, joiden osalta alkuperäiset säilyvyystutkimukset on korvattu bibliografisilla tiedoilla.

10. 50 artiklaa ei sovelleta kaasumaisten vaikuttavien aineiden tuotantoon, ellei toisin säädetä.

11. Tässä asetuksessa säädettyjen vaatimusten täyttyminen osoittaa hyvän tuotantotavan noudattamisen, mutta vaikuttavien aineiden valmistaja, jäljempänä ’valmistaja’, voi ottaa käyttöön vaihtoehtoisia lähestymistapoja tässä asetuksessa säädettyjen vaatimusten osalta, jos on asianmukaisesti perusteltu, että vaihtoehtoisella lähestymistavalla voidaan saavuttaa samat tavoitteet ja että vaikuttavan aineen laatu ja puhtaus varmistetaan.

2 artikla

Määritelmät

Tässä asetuksessa tarkoitetaan:

1) ’allekirjoitetulla’ tietyn toimen tai tarkastelun suorittaneen henkilön merkintää. Tämä merkintä voi olla nimikirjaimet, täydellinen käsinkirjoitettu allekirjoitus, henkilökohtainen leima tai Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 910/2014 ([4]) 3 artiklan 11 kohdassa määritelty kehittynyt sähköinen allekirjoitus;

2) ’laaturiskinhallinnalla’ järjestelmällistä prosessia, jota sovelletaan ennakoivasti ja takautuvasti vaikuttavan aineen laatuun liittyvien riskien arviointiin, valvontaan, niistä ilmoittamiseen ja niiden tarkasteluun;

3) ’välituotteella’ ainetta, joka tuotetaan vaikuttavan aineen käsittelyvaiheiden aikana ja jolle tehdään muita molekyylimuutoksia tai puhdistustoimia ennen kuin siitä tulee vaikuttava aine;

([4]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 910/2014, annettu 23 päivänä heinäkuuta 2014, sähköisestä tunnistamisesta ja sähköisiin transaktioihin liittyvistä luottamuspalveluista sisämarkkinoilla ja direktiivin 1999/93/EY kumoamisesta (EUVL L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) ’kvalifioinnilla’ prosessia, jolla osoitetaan, että toimijat, tilat, laitteet, hyödykkeet, järjestelmät tai materiaalit soveltuvat aiottuun tehtävään ja voivat tuottaa odotetut tulokset;

5) ’valmistuksen aikaisilla tarkastuksilla’ tuotannon aikana tehtäviä tarkastuksia, joiden tarkoituksena on seurata ja tarvittaessa mukauttaa prosessia sen varmistamiseksi, että välituote tai vaikuttava aine on vaadittujen laatuvaatimusten mukainen;

6) ’validoinnilla’ prosessia, jolla osoitetaan, että menetelmä tai prosessi soveltuu aiottuun käyttöön;

7) ’erällä’ tiettyä määrää materiaaleja tai tuotteita, joille tehdään sama(t) prosessi(t), jotta sen voidaan olettaa olevan homogeeninen. Jatkuvatoimisen valmistuksen tapauksessa erä vastaa tiettyä tuotannon osaa, jolle on ominaista sen tavoiteltu homogeenisuus;

8) ’raaka-aineella’ lähtöaineita, reagensseja ja liuottimia, jotka on tarkoitettu käytettäviksi välituotteiden tai vaikuttavien aineiden tuotannossa;

9) ’tilalla’ aluetta. Rakennuksen tiettyä huonekokonaisuutta, joka liittyy yhden tai useamman tuotteen valmistukseen ja jolla on yhteinen ilmankäsittely-yksikkö, pidetään yhtenä tilana;

10) ’ristikontaminaatiolla’ toisen materiaalin tai tuotteen aiheuttamaa materiaalin tai tuotteen saastumista;

11) ’karanteenilla’ materiaalien, välituotteiden tai vaikuttavien aineiden eristämistä joko fyysisesti tai muulla tehokkaalla tavalla odotettaessa päätöstä niiden vapauttamisesta tai hylkäämisestä;

12) ’uudelleenprosessoinnilla’ välituotteen tai vaikuttavan aineen, myös sellaisen, joka ei ole standardien tai laatuvaatimusten mukainen, saattamista takaisin valmistusprosessiin ja kiteyttämisvaiheen tai muun sellaisen asianmukaisen kemiallisen tai fysikaalisen käsittelyvaiheen toistamista, joka on osa vakiintunutta valmistusprosessia. Siihen ei kuulu prosessivaiheen jatkaminen sen jälkeen, kun valmistuksen aikaiset tarkastukset ovat osoittaneet, että vaihe on epätäydellinen;

13) ’kampanjavalmistuksella’ saman tuotteen erien valmistamista sarjana peräkkäin tiettynä ajanjaksona, minkä jälkeen noudatetaan tiukasti ennalta vahvistettuja valvontatoimenpiteitä ennen siirtymistä toiseen tuotteeseen. Saman laitteen käyttö eri tuotteiden kohdalla on mahdollista kampanjavalmistuksessa edellyttäen, että sovelletaan asianmukaisia valvontatoimenpiteitä;

14) ’bulkkitavaralla’ mitä tahansa tuotetta, jolle on tehty kaikki käsittelyvaiheet lopulliseen pakkaamiseen asti, mutta ei lopullista pakkaamista;

15) ’sekoittamisella’ prosessia, jossa saman laatuvaatimuksen täyttäviä materiaaleja yhdistetään homogeenisen välituotteen tai vaikuttavan aineen tuottamiseksi;

16) ’ensisijaisella vertailustandardilla’ ainetta, jonka on kattavien analyysitestien avulla osoitettu olevan erittäin puhdasta aitoa materiaalia ja joka on saatu virallisesti tunnustetusta lähteestä tai valmistettu riippumattomalla synteesillä tai saatu olemassa olevasta erittäin puhtaasta tuotantomateriaalista tai valmistettu olemassa olevan tuotantomateriaalin lisäpuhdistuksella;

17) ’toissijaisella vertailustandardilla’ ainetta, jonka laatu ja puhtaus on vahvistettu vertaamalla sitä ensisijaiseen vertailustandardiin ja jota käytetään vertailustandardina rutiiniluonteisessa laboratorioanalyysissä;

18) ’vastanäytteellä’ eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistuksessa käytetystä materiaalierästä otettua näytettä, jota säilytetään sen varalta, että kyseisen erän analysointia tarvitaan sen kestoaikana;

19) ’uudelleentyöstämisellä’ sitä, että välituotteelle tai vaikuttavalle aineelle, joka ei ole standardien tai laatuvaatimusten mukainen, tehdään yksi tai useampi käsittelyvaihe, joka poikkeaa vakiintuneesta valmistusprosessista, jotta saadaan hyväksyttävää laatua oleva välituote tai vaikuttava aine;

20) ’emäliuoksella’ jäännösnestettä, joka jää jäljelle kiteyttämis- tai eristysprosessin jälkeen;

21) ’klassisella fermentoinnilla’ prosesseja, joissa käytetään luonnossa esiintyviä tai perinteisin menetelmin, kuten säteilyttämällä tai kemiallisella mutageneesillä, muunnettuja mikro-organismeja lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden tuottamiseksi.

3 artikla

Vaikuttavien aineiden valmistuksen lähtökohta

1. Vaikuttavan aineen valmistuksen lähtökohta määritetään tämän asetuksen liitteen mukaisesti. Käytetyn lähestymistavan syyt on dokumentoitava.

2. Edellä olevan 1 kohdan mukaisesti määritetystä ajankohdasta alkaen sovelletaan tässä asetuksessa vahvistettuja vaatimuksia.

II LUKU

LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ

4 artikla

Laadunhallintajärjestelmän toteuttaminen

1. Valmistajilla on oltava käytössä kattava laadunhallintajärjestelmä, jonka tarkoituksena on varmistaa vaikuttavien aineiden laatu.

2. Hyvän tuotantotavan ja tarvittaessa myyntiluvan ehtojen noudattaminen on olennainen osa laadunhallintajärjestelmää.

5 artikla

Laadunhallintajärjestelmää koskevat vaatimukset

1. Laadunhallintajärjestelmän suunnittelun on perustuttava seuraaviin riskinhallintaperiaatteisiin:

a) laatuun kohdistuvan riskin arviointi perustuu tieteelliseen tietämykseen ja prosessista saatuihin kokemuksiin ja on viime kädessä kytköksissä käyttäjän suojeluun ja hoidettavien eläinten turvallisuuteen;

b) laaturiskinhallinnan prosesseihin liittyvät työpanos, muotovaatimukset ja asiakirjavaatimukset ovat oikeassa suhteessa riskitasoon.

2. Valmistajan on dokumentoitava laadunhallintajärjestelmä ja seurattava sen tehokkuutta.

3. Laadunhallintajärjestelmässä on täsmennettävä

a) valmistajan organisaatiorakenne;

b) menettelyt, prosessit ja resurssit sekä toimet, jotka ovat tarpeen vaikuttavan aineen laadun ja puhtauden varmistamiseksi;

c) henkilöt, joilla on lupa vapauttaa vaikuttavia aineita ja niiden välituotteita.

4. Laadunhallintajärjestelmällä on varmistettava, että

a) käytössä on riittävästi henkilöstöä, jolla on tarvittava pätevyys ja riittävä koulutus, ja vastuualueet, mukaan lukien johtamisvastuu, on selkeästi jaettu;

b) käytössä on laatuyksikkö, joka on riippumaton tuotannosta ja joka täyttää niin laadunvarmistukseen kuin laadunvalvontaan liittyvät velvollisuudet;

c) tilat ja laitteet soveltuvat aiottuun käyttöön ja niitä ylläpidetään asianmukaisesti;

d) kaikki laatuun liittyvät toimet kirjataan niiden suorittamishetkellä ja kirjauksissa yksilöidään tiedot kirjannut henkilö;

e) käytössä on asianmukainen dokumentointijärjestelmä, jolla varmistetaan, että vaikuttavan aineen ja sen välituotteiden valmistuksessa käytettäville materiaaleille on vahvistettu asianmukaiset laatuvaatimukset, että tuotannon ja laadun valvontamenettelyt on määritelty selkeästi ja että niistä pidetään asianmukaisesti kirjaa;

f) valmistusprosessia tarkastellaan järjestelmällisesti sen varmistamiseksi, että sillä pystytään tasalaatuisesti toimittamaan vaaditun laatuinen tuote asiaankuuluvien laatuvaatimusten mukaisesti;

g) suoritetaan asianmukaista valvontaa, mukaan lukien valmistuksen aikaiset tarkastukset ja validoinnit;

h) tuotteiden ja prosessin seurannan tulokset otetaan huomioon erän vapauttamisen yhteydessä ja poikkeamia tutkittaessa;

i) laatuvirheet, poikkeamat ja muut ongelmat tai epätavalliset tapahtumat, jotka voivat vaikuttaa vaikuttavan aineen laatuun, tunnistetaan, niiden syyt tutkitaan ja toteutetaan asianmukaisia korjaavia ja/tai ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä;

j) käytössä on järjestelyt suunniteltujen muutosten ennakoivaa arviointia ja niiden hyväksymistä varten ennen niiden toteuttamista – ottaen huomioon sovellettavat sääntelyvaatimukset – sekä toteutettujen muutosten arviointia varten (muutoksenhallinta);

k) materiaaleja ei vapauteta tai käytetä ennen kuin laatuyksikkö on saanut arvioinnin tyydyttävästi päätökseen, ellei käytössä ole asianmukaisia järjestelmiä tällaisen käytön sallimiseksi;

l) käytössä on menettelyt, joilla johdolle ilmoitetaan kohtuullisessa ajassa viranomaistarkastuksista, vakavista hyvän tuotantotavan puutteista, tuotevioista ja niihin liittyvistä toimista;

m) käytössä on sisäisen tarkastuksen ja/tai laaduntarkastuksen prosessi, jossa arvioidaan säännöllisesti laadunhallintajärjestelmän tehokkuutta.

6 artikla

Laatuyksikön velvollisuudet

1. Laatuyksikkö vastaa sekä laadunvarmistuksesta että laadunvalvonnasta.

2. Laatuyksikön vastuulle kuuluvat muun muassa seuraavat:

a) vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden vapauttaminen tai hylkääminen;

b) järjestelmän perustaminen raaka-aineiden, välituotteiden sekä pakkaus- ja merkintämateriaalien vapauttamiseksi tai hylkäämiseksi;

c) eräpöytäkirjan ja analyysikirjanpidon tarkastelu kriittisten prosessiparametrien osalta ennen vaikuttavan aineen vapauttamista;

d) seuraavien hyväksyntä:

   i) laatuvaatimukset ja hyväksytyt tuotannon valmistusohjeet;

   ii) menettelyt, jotka vaikuttavat vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuun;

   iii) välituotteiden ja vaikuttavien aineiden sopimusvalmistajat;

   iv) muutokset, jotka mahdollisesti vaikuttavat vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuun;

e) kaikkien asianmukaisten laatuun liittyvien asiakirjojen tarkastelu ja hyväksyminen;

f) sen varmistaminen, että

   i) kriittiset poikkeamat tutkitaan ja ratkaistaan;

   ii) tehdään sisäisiä tarkastuksia ja/tai sisäisiä auditointeja;

   iii) laatuun liittyvät valitukset tutkitaan ja ratkaistaan;

   iv) ratkaisevan tärkeiden laitteiden huoltoon ja kalibrointiin käytetään tehokkaita järjestelmiä;

v) materiaalit testataan asianmukaisesti ja tulokset raportoidaan;

vi) saatavilla on tarvittaessa säilyvyystietoja vaikuttavien aineiden tai välituotteiden uudelleentestauksen tueksi;

g) 8 artiklassa tarkoitetun tuotteiden laatuarvioinnin suorittaminen.

3. Laatuyksikön velvollisuudet on dokumentoitava kirjallisesti, eikä niitä saa siirtää.

7 artikla

Tuotantoyksikön velvollisuudet

Tuotantotoimintaa koskevat velvollisuudet on dokumentoitava kirjallisesti, ja niihin on sisällyttävä vähintään seuraavat seikat:

— vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden tuotantoa koskevien ohjeiden laatiminen, uudelleentarkastelu, hyväksyminen ja jakelu kirjallista menettelyä noudattaen;

— vaikuttavien aineiden ja tarvittaessa välituotteiden tuotanto ennalta hyväksyttyjen ohjeiden mukaisesti;

— koko eräpöytäkirjan tarkastelu ja sen varmistaminen, että se on täytetty kokonaisuudessaan ja allekirjoitettu;

— kaikista tuotantopoikkeamista raportointi ja niiden arviointi, kriittisten poikkeamien tutkiminen ja päätelmien kirjaaminen;

— tuotantotilojen puhdistus ja tarvittaessa desinfiointi;

— kalibrointien suorittaminen ja niitä koskevien tietojen säilyttäminen;

— tilojen ja laitteiden kunnossapito ja kirjan pitäminen kunnossapitotoimista;

— validointiprotokollien ja -raporttien tarkastelu ja hyväksyminen;

— tuotteeseen, prosessiin tai laitteisiin ehdotettujen muutosten arviointi;

— uusien ja muutettujen tilojen ja laitteiden kvalifioinnin varmistaminen.

8 artikla

Tuotteiden laatuarvioinnit

1. Kustakin vaikuttavasta aineesta on tehtävä ja dokumentoitava vuosittain tuotteen laatuarviointi ottaen huomioon aiemmat arvioinnit, ja siihen on sisällyttävä vähintään seuraavien seikkojen tarkastelu:

a) kriittiset valmistuksen aikaiset tarkastukset ja kriittisten vaikuttavia aineita koskevien testien tulokset,

b) kaikki erät, jotka eivät täyttäneet vahvistettuja laatuvaatimuksia,

c) kaikki kriittiset poikkeamat tai vaatimustenvastaisuudet ja niiden tutkiminen,

d) kaikki valmistusprosessiin tai analyysimenetelmiin tehdyt muutokset,

e) säilyvyysseurannan tulokset,

f) kaikki laatuun liittyvät palautukset, valitukset ja takaisinvedot,

g) korjaavien toimien riittävyys.

2. Tuotteiden laatuarvioinnin tulokset on evaluoitava, ja on arvioitava, onko tarpeen toteuttaa korjaavia ja/tai ennaltaehkäiseviä toimia. Korjaavien toimien syyt on dokumentoitava ja sovitut korjaavat toimet on saatettava päätökseen kohtuullisessa ajassa ja tehokkaasti.

9 artikla

Sisäinen tarkastus

1. On tehtävä säännöllisiä sisäisiä tarkastuksia henkilöstöä, tiloja, laitteita, asiakirjoja, tuotantoa, laadunvalvontaa, laadunhallintajärjestelmää, erien vapauttamista ja laatuun liittyvien valitusten ja takaisinvetojen käsittelyä koskevien järjestelyjen toteuttamisen seuraamiseksi.

2. Sisäisillä tarkastuksilla on tarkistettava, että 1 kohdassa tarkoitetut järjestelyt soveltuvat varmistamaan sen, että vaikuttavat aineet täyttävät vaaditut laatuvaatimukset ja että ne ovat hyvän tuotantotavan mukaisia.

3. Sisäisistä tarkastuksista on laadittava seloste. Selosteessa on esitettävä tehdyt havainnot ja tarvittaessa ehdotuksia korjaaviksi toimenpiteiksi. Myös myöhemmin toteutetuista toimista on laadittava seloste.

III LUKU

HENKILÖSTÖ

10 artikla

Henkilöstöä koskevat yleiset vaatimukset

1. Jokaisessa valmistuspaikassa on oltava riittävä määrä henkilöstöä, jolla on aiottuun toimintaan tarvittava pätevyys ja käytännön kokemus. Henkilöstön henkilökohtaiset velvollisuudet on määriteltävä selkeästi.

2. Konsulteilla on oltava riittävä koulutus ja kokemus, jotta he voivat antaa neuvoja aiheesta, jota varten heidät on palkattu. Konsulttien pätevyydestä ja siitä, minkä tyyppistä palvelua he tarjoavat, on pidettävä kirjaa.

11 artikla

Koulutus

1. Koko henkilöstölle on annettava sille osoitettujen tehtävien edellyttämää perus- ja jatkokoulutusta. Laadunhallintajärjestelmää ja hyvää tuotantotapaa koskevaa koulutusta on tarjottava henkilöstölle, jonka on työtehtäviensä vuoksi käytävä tuotanto- ja varastointitiloissa tai valvontalaboratorioissa. Henkilöstölle, joka työskentelee tiloissa, joissa on kontaminaatiovaara, kuten puhdastiloissa tai tiloissa, joissa käsitellään erittäin aktiivisia, myrkyllisiä, tartuntavaarallisia tai herkistäviä materiaaleja, on annettava erityiskoulutusta. Koulutukseen on sisällyttävä myös 12 artiklassa tarkoitetut hygieniaohjelmat.

2. Koulutuksen käytännön tehokkuutta on arvioitava säännöllisesti. Koulutuksesta on pidettävä kirjaa.

12 artikla

Hygienia

1. On laadittava yksityiskohtaiset hygieniaohjelmat, jotka on mukautettu valmistuspaikan erilaisiin tarpeisiin. Tällaisiin ohjelmiin on sisällytettävä henkilöstön terveyteen, hygieniakäytäntöihin ja vaatetukseen liittyviä menettelyjä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä steriilien ja biologisten valmisteiden valmistuksessa tarvittaviin hygieniatoimenpiteisiin. Jokaisen tuotanto- ja valvontatiloihin tulevan henkilön on noudatettava tarkasti hygieniamenettelyjä.

2. Tartuntatautia sairastavat henkilöt tai henkilöt, joilla on avoimia haavoja kehon suojaamattomalla pinnalla, eivät saa osallistua toimintaan, joka voisi vaarantaa vaikuttavien aineiden turvallisuuden tai laadun.

3. Jokaisella valmistustiloihin saapuvalla henkilöllä on oltava suoritettavaan toimintaan soveltuva suojavaatetus, joka on tarvittaessa vaihdettava. Vaatetuksen on, myös laatunsa osalta, oltava prosessin ja työskentelyalueen tilaluokituksen kannalta asianmukainen. Sitä on käytettävä siten, että tuote suojataan kontaminaatioriskiltä.

4. Käyttäjän ja avoimen tuotteen sekä laitteen kaikkien osien, jotka joutuvat kosketuksiin tuotteiden kanssa, välistä suoraa kosketusta on vältettävä.

5. Syöminen, juominen, purukumin pureminen tai purutupakan käyttö tai tupakoiminen taikka elintarvikkeiden, juomien tai tupakointitarvikkeiden varastointi tuotanto- ja varastointitiloissa on kiellettävä.

IV LUKU

TILAT

13 artikla

Tiloja koskevat yleiset vaatimukset

1. Vaikuttavien aineiden valmistukseen käytettävien tilojen on sovelluttava aiottuihin toimiin. Tilat on eritoten suunniteltava tai mukautettava, ne on varustettava, niitä on käytettävä, ne on puhdistettava ja niitä on ylläpidettävä siten, että minimoidaan ulkoisen kontaminaation, ristikontaminaation, virheiden aiheuttaman riskin ja vaikuttavien aineiden laatuun kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuus.

2. Materiaalien ja henkilöstön kulku eri tiloissa on suunniteltava siten, että vältetään sekoittuminen tai kontaminoituminen.

3. Seuraavia toimia varten on oltava käytössä määritellyt alueet tai valvontajärjestelmät:

a) saapuvan materiaalin vastaanottaminen, tunnistaminen, näytteenotto ja karanteeni ennen sen vapauttamista tai hylkäämistä,

b) tuotantotoimet,

c) laboratoriotoiminta,

d) pakkaamis- ja merkitsemistoimet,

e) karanteeni ennen vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden vapauttamista tai hylkäämistä,

f) näytteenotto vaikuttavista aineista ja niiden välituotteista,

g) vapautettujen materiaalien varastointi,

h) hylättyjen materiaalien säilyttäminen ennen jatkotoimia (esim. palauttaminen, uudelleenprosessointi tai hävittäminen).

4. Henkilöstölle on tarjottava asianmukaiset peseytymis- ja käymälätilat. Peseytymistilat on pidettävä puhtaina ja varustettava asianmukaisesti kuumalla ja kylmällä vedellä, saippualla tai pesuaineella sekä ilmakuivaimilla tai kertakäyttöpyyhkeillä. Peseytymis- ja käymälätilojen on oltava erillään valmistustiloista.

5. Suihkussa käymistä tai vaatteiden vaihtamista varten on tarvittaessa oltava asianmukaiset tilat.

6. Laboratoriotilat ja -toimet on yleensä erotettava tuotantotiloista.

7. Poiketen siitä, mitä 6 kohdassa säädetään, laboratoriotilat voivat sijaita tuotantotiloissa, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) tuotantoprosessin toiminnot eivät vaikuta haitallisesti laboratoriomittausten tarkkuuteen;

b) laboratorio ja sen toiminta eivät vaikuta haitallisesti tuotantoprosessiin tai vaikuttaviin aineisiin tai niiden välituotteisiin.

8. Kaikki tuotteen laatuun vaikuttavat hyödykkeet (esim. höyry, kaasut, paineilma, lämmitys, ilmanvaihto ja ilmastointi) on kvalifioitava, ja niitä on seurattava. Jos näitä hyödykkeitä koskevat raja-arvot ylittyvät, on toteutettava toimenpiteitä. Näitä hyödykejärjestelmiä koskevien piirustusten on oltava saatavilla.

9. Tarvittaessa on otettava käyttöön asianmukaiset ilmanvaihto-, ilmansuodatus- ja pakokaasujärjestelmät. Nämä järjestelmät on suunniteltava ja rakennettava siten, että kontaminaatio- ja ristikontaminaatioriskit minimoidaan, ja niissä on oltava kunkin valmistusvaiheen kannalta asianmukaiset ilmanpaineen, mikro-organismien, tarvittaessa pölyn, kosteuden ja lämpötilan hallintalaitteet. Erityistä huomiota on kiinnitettävä kontaminaatio- ja ristikontaminaatioriskien minimointiin tiloissa, joissa vaikuttavat aineet altistuvat ympäristölle.

10. Jos ilmaa kierrätetään takaisin tuotantotiloihin, on toteutettava asianmukaiset toimenpiteet kontaminaatio- ja ristikontaminaatioriskien hallitsemiseksi.

11. Kiinteät putket on yksilöitävä asianmukaisesti merkitsemällä yksittäiset putket, asiakirjoilla, tietokoneohjausjärjestelmillä tai vaihtoehtoisin keinoin.

12. Viemärien on oltava riittävän suuria, ja niissä on tarvittaessa oltava ilmakatko tai sopiva laite takaisinvirtauksen estämiseksi.

13. Kaikissa tiloissa on oltava riittävä valaistus puhdistuksen, kunnossapidon ja asianmukaisen toiminnan helpottamiseksi.

14. Rakennuksissa ja niiden välittömässä läheisyydessä olevat jätevedet, kiinteät jätteet ja muut jätteet on hävitettävä turvallisesti, kohtuullisessa ajassa ja hygieenisesti. Jätesäiliöt ja -putket on merkittävä selkeästi.

15. Jokaisesta valmistuspaikasta on laadittava tehdasselvitys, joka sisältää ylätason kuvauksen tiloista, valmistuspaikassa suoritettavista toiminnoista ja käytetystä laatujärjestelmästä. Tehdasselvityksen on oltava eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä VI vahvistetun mallin mukainen.

14 artikla

Vesi

1. Vaikuttavien aineiden valmistukseen käytettävän veden on sovelluttava aiottuun käyttöön.

2. Vaikuttavien aineiden valmistuksessa käytettävän veden on oltava vähintään juomaveden laatuista, ellei muu ole perusteltua.

3. Jos juomaveden laatu ei riitä varmistamaan vaikuttavan aineen laatua ja tarvitaan tiukempia veden laatua koskevia laatuvaatimuksia, on vahvistettava fysikaalisia, kemiallisia ja mikrobiologisia ominaisuuksia, haitallisia organismeja ja endotoksiineja koskevat asianmukaiset laatuvaatimukset.

4. Jos valmistaja käsittelee vaikuttavien aineiden valmistuksessa käytettävää vettä määritellyn laadun saavuttamiseksi, veteen sovellettava prosessi on täytynyt validoida ja sitä on seurattava ja on asetettava toimintarajat veden laadun varmistamiseksi.

5. Vettä, jota käytetään steriilin eläinlääkkeen tuotantoon tarkoitetun ei-steriilin vaikuttavan aineen tuotannon lopullisissa eristys- ja puhdistusvaiheissa, on seurattava ja valvottava mikrobien, haitallisten organismien ja endotoksiinien kokonaismäärän osalta.

15 artikla

Leviämisen estäminen

1. Ellei validoituja inaktivointi- ja puhdistusmenettelyjä ole otettu käyttöön ja ylläpidetä, on käytettävä erityisiä tuotantotiloja, kun käsitellään materiaaleja, jotka ovat luonteeltaan tarttuvia tai farmakologisesti erittäin aktiivisia tai myrkyllisiä.

2. On otettava käyttöön ja toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä, joilla estetään muun muassa tilasta toiseen siirtyvästä henkilöstöstä tai materiaaleista aiheutuva ristikontaminaatio.

3. Erittäin myrkyllisten muiden kuin farmaseuttisten aineiden, kuten biosidien ja kasvinsuojeluaineiden, tuotanto (mukaan lukien punnitus, jauhaminen tai pakkaaminen) ei saa tapahtua tiloissa, joita käytetään vaikuttavien aineiden tuotantoon.

4. Erittäin myrkylliset muut kuin farmaseuttiset aineet on käsiteltävä ja varastoitava vaikuttavista aineista erillään.

5. On käytettävä kattavaa ja tehokasta laatujärjestelmää, joka sisältää riittävän laadunvalvonnan ja laaturiskien hallinnan, jotta voidaan määrittää, voidaanko tuotantotiloja käyttää useiden vaikuttavien aineiden tuotantoon ja missä määrin, ja vähentää kontaminaatioriskiä.

16 artikla

Desinfiointi ja kunnossapito

1. On laadittava kirjalliset menettelyt, joissa osoitetaan desinfiointia koskeva vastuu ja kuvataan rakennusten ja tilojen puhdistamisessa käytettävät puhdistusaikataulut, -menetelmät, -välineet ja -materiaalit.

2. On laadittava kirjalliset menettelyt sopivien jyrsijämyrkkyjen, hyönteismyrkkyjen, sienimyrkkyjen, kaasutusaineiden sekä puhdistus- ja desinfiointiaineiden käyttöä varten, jotta estetään laitteiden, raaka-aineiden, pakkaus- tai merkintämateriaalien, vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden kontaminoituminen.

V LUKU

LAITTEET

17 artikla

Suunnittelu ja rakentaminen

1. Vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden valmistustoimintaan tarkoitettujen laitteiden on täytettävä seuraavat edellytykset:

a) niiden on oltava rakenteeltaan asianmukaiset ja riittävän kokoiset, ne on sijoitettava sopivaan paikkaan ja ne on täytynyt kvalifioida aiottuun käyttötarkoitukseen;

b) ne on puhdistettava, tarvittaessa desinfioitava, ja huollettava;

c) ne on rakennettava siten, että kontaktipinnat eivät muuta tuotteiden laatua enemmän kuin laatuvaatimuksissa on vaikuttavan aineen osalta vahvistettu;

d) niitä on käytettävä niiden kvalifioidulla toiminta-alueella.

2. Vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden tuotannossa käytettävät tärkeimmät laitteet ja pysyvästi asennetut valmistuslinjat on yksilöitävä asianmukaisesti.

3. Valmistustoiminnassa käytettävien laitteiden toiminnassa tarvittavat aineet, kuten voiteluaineet, lämmitysnesteet tai jäähdytysnesteet, eivät saa joutua kosketuksiin vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden kanssa. Poikkeamat tästä vaatimuksesta on arvioitava sen tarkistamiseksi, ettei vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden soveltuvuudelle käyttötarkoitukseensa aiheudu haitallisia vaikutuksia. Valmistustoiminnassa käytettävien laitteiden käytön aikana on mahdollisuuksien mukaan käytettävä elintarvikelaatuisia voiteluaineita ja öljyjä.

4. Tarvittaessa on käytettävä suljettuja tai eristettyjä laitteistoja. Jos käytetään avointa laitetta tai laite avataan, on toteutettava asianmukaiset varotoimet kontaminaatioriskin minimoimiseksi.

5. Valmistajan on varmistettava, että valmistustoiminnassa käytettävistä laitteista ja kriittisistä laitteistoista, kuten instrumentointi- ja hyödykejärjestelmistä, pidetään tallessa ajantasaiset piirustukset.

18 artikla

Kunnossapito ja puhdistus

1. Valmistajien on laadittava

a) valmistustoiminnassa käytettävien laitteiden kunnossapitoa koskevat aikataulut ja menettelyt, mukaan lukien vastuunjako;

b) kirjalliset menettelyt laitteiden puhdistamiseksi ja niiden vapauttamiseksi käytettäväksi vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden valmistuksessa.

2. Puhdistusmenettelyjen on oltava riittävän yksityiskohtaiset, jotta kukin laitetyyppi voidaan puhdistaa toistettavissa olevalla ja tehokkaalla tavalla, ja niihin on sisällyttävä kuvaus seuraavista:

a) laitteiden puhdistamista koskevan vastuun jakaminen;

b) puhdistusaikataulut, mukaan lukien tarvittaessa desinfiointiaikataulut;

c) menetelmät ja materiaalit, mukaan lukien laitteiden puhdistamiseen käytettävien puhdistusaineiden laimentaminen;

d) kunkin laitteen purkamista ja uudelleen kokoamista koskevat ohjeet, joilla varmistetaan tarvittaessa asianmukainen puhdistus;

e) ohjeet aiemman erän tunnistetietojen poistamiseksi tai poispyyhkimiseksi;

f) ohjeet puhtaiden laitteiden suojaamiseksi kontaminaatiolta ennen käyttöä;

g) laitteiden puhtauden tarkastaminen välittömästi ennen käyttöä, jos se on käytännössä mahdollista;

h) enimmäisaika, joka voi tarvittaessa kulua valmistusprosessin päätökseen saamisen ja laitteiden puhdistamisen välillä.

3. Laitteet ja välineet on puhdistettava, varastoitava ja tarvittaessa desinfioitava tai steriloitava, jotta estetään sellaisen materiaalin aiheuttama kontaminaatio tai sellaisen materiaalin siirtyminen, joka muuttaisi vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatua enemmän kuin vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuvaatimuksissa on vahvistettu.

4. Jos laitteet on tarkoitettu saman vaikuttavan aineen tai sen välituotteen peräkkäisten erien jatkuvatoimiseen tuotantoon tai kampanjavalmistukseen, laitteet on puhdistettava asianmukaisin väliajoin, jotta estetään epäpuhtauksien kertyminen ja siirtyminen.

5. Laitteita, joita ei ole tarkoitettu saman vaikuttavan aineen tai sen välituotteen peräkkäisten erien jatkuvatoimiseen tuotantoon tai kampanjavalmistukseen, on puhdistettava eri materiaalien tuotannon välillä ristikontaminaation estämiseksi.

6. Jäämien hyväksymiskriteerit ja puhdistusmenetelmien ja puhdistusaineiden valinta on määriteltävä ja niiden valintaperusteet on dokumentoitava.

7. Laitteet on yksilöitävä sisällön ja puhtauden osalta.

19 artikla

Kalibrointi

1. Valmistajien on varmistettava, että seuraavat vaatimukset täyttyvät:

a) vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laadun varmistamisen kannalta kriittiset valvonta-, punnitus-, mittaus-, seuranta- ja testauslaitteet on kalibroitava kirjallisten menettelyjen ja vahvistetun aikataulun mukaisesti;

b) laitteiden kalibroinnissa käytetään standardeja, joilla varmistetaan jäljitettävyys sertifioituihin standardeihin, jos niitä on saatavilla;

c) edellä b alakohdassa tarkoitetuista kalibroinneista pidetään kirjaa;

d) vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laadun kannalta kriittisten laitteiden kalibroinnin tila on tiedossa ja todennettavissa;

e) laitteita, jotka eivät täytä kalibrointikriteerejä, ei käytetä.

2. Poikkeamat kriittisten laitteiden sertifioiduista kalibrointistandardeista on tutkittava, jotta voidaan määrittää mahdolliset vaikutukset kyseisiä laitteita käyttäen valmistettujen vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuun edellisen onnistuneen kalibroinnin jälkeen.

20 artikla

Tietokonepohjaiset järjestelmät

1. Vaikuttavien aineiden hyvään tuotantotapaan liittyvät tietokonepohjaiset järjestelmät on täytynyt validoida ottaen huomioon tietokonepohjaisen järjestelmän monimuotoisuus, kompleksisuus ja kriittisyys.

2. Asianmukaisella asennuskvalifioinnilla ja toimintakvalifioinnilla on osoitettava tietokonelaitteistojen ja -ohjelmistojen soveltuvuus annettujen tehtävien suorittamiseen.

3. Kaupallisesti saatavilla olevilta kvalifioiduilta ohjelmistoilta ei edellytetä samantasoista testausta kuin ei-kaupallisesti saatavilla olevilta ohjelmistoilta. Jos olemassa olevaa tietokonepohjaista järjestelmää ei ole validoitu asennushetkeen mennessä, on tehtävä takautuva validointi, jos asianmukaiset asiakirjat ovat saatavilla.

4. Tietokonepohjaisissa järjestelmissä on oltava valvontalaitteet, joilla estetään luvaton pääsy tietoihin, tietojen muuttaminen ja tietojen häviäminen. Kaikki tietojen muutokset on kirjattava ja tarkastettava kirjausketjussa.

5. Tietokonepohjaisten järjestelmien toimintaa ja ylläpitoa varten on oltava käytettävissä kirjalliset menettelyt.

6. Jos kriittisiä tietoja syötetään manuaalisesti, toisen käyttäjän tai itse järjestelmän on tehtävä lisätarkastus tietojen oikeellisuudesta.

7. Tietokonepohjaisiin järjestelmiin liittyvät häiriötilanteet, jotka voivat vaikuttaa vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuun tai kirjausten tai testitulosten luotettavuuteen, on kirjattava ja tutkittava.

8. Tietokonepohjaiseen järjestelmään tehtävät muutokset on tehtävä muutoksenhallintamenettelyä noudattaen, ja ne on tarvittaessa virallisesti hyväksyttävä, dokumentoitava ja testattava. Kaikista tietokonepohjaiseen järjestelmään tehdyistä muutoksista, mukaan lukien laitteistoon, ohjelmistoon ja muihin järjestelmän kriittisiin komponentteihin tehdyt muutokset ja parannukset, on pidettävä kirjaa. Kirjanpidosta on käytävä ilmi, että tietokonepohjaista järjestelmää pidetään yllä validoidussa tilassa.

9. Käytössä on oltava varajärjestelmä, jolla estetään tietokonepohjaisen järjestelmän kaatuminen tai häiriö, joka johtaa tietojen pysyvään katoamiseen.

10. Tietosuoja on varmistettava kaikissa tietokonepohjaisissa järjestelmissä.

11. Tietokonepohjaisen järjestelmän lisäksi tiedot voidaan tallentaa muulla tavoin.

VI LUKU

DOKUMENTOINTI

21 artikla

Dokumentointijärjestelmä

1. On perustettava dokumentointijärjestelmä, joka on riittävä laadunhallintajärjestelmän tavoitteiden saavuttamiseksi, ja ylläpidettävä sitä.

2. Dokumentointijärjestelmän on katettava kokonaisvaltaisesti vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden valmistukseen liittyvät ohjeet ja laatuvaatimukset sekä muut laadunhallintajärjestelmän kannalta merkitykselliset asiakirjat ja varmistettava, että pidetään kirjaa toiminnoista, jotka voivat suoraan tai välillisesti vaikuttaa vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuun. Dokumentointijärjestelmässä on täsmennettävä kunkin asiakirjan tai tietueen säilytysaika.

3. Erän kaikki tuotanto-, valvonta- ja jakelutiedot on säilytettävä vähintään yhden vuoden ajan erän viimeisestä käyttöpäivämäärästä.

4. Poiketen siitä, mitä 3 kohdassa säädetään, tiedot vaikuttavista aineista, joille on asetettu uudelleentestauspäivät, on säilytettävä vähintään kolmen vuoden ajan siitä, kun erä on kokonaan jaettu.

5. Asiakirjojen on oltava sisällöltään yksiselitteisiä, ja ne on pidettävä ajan tasalla.

6. Asiakirjoja voidaan säilyttää eri muodoissa, ja tässä luvussa vahvistettuja vaatimuksia sovelletaan muodosta riippumatta. Jos käytetään sähköisiä, valokuvaus-, videotallennus- tai muita tietojenkäsittelyjärjestelmiä, kyseiset järjestelmät on validoitava ensin sen varmistamiseksi, että ne ovat riittävät tietojen tallentamiseksi asianmukaisesti vaaditun säilytysajan ajaksi.

7. Saatavilla on oltava helposti sopivat hakulaitteet ja keinot tuottaa paperitulosteita, jos laatuvaatimusten, ohjeiden, menettelyjen tai tietueiden säilyttämiseen käytetään pienentämistekniikoita, kuten mikrofilmausta tai sähköisiä tallenteita.

8. Asiakirjojen ja tietueiden on säilytysajan oltava helposti saatavilla laitoksessa, jossa kyseisissä asiakirjoissa ja tietueissa kuvatut toiminnot toteutettiin.

9. Asiakirjojen ja tietueiden sähköiset allekirjoitukset on varmennettava ja suojattava.

22 artikla

Laatuvaatimukset

1. On laadittava ja vahvistettava laatuvaatimukset, jotka koskevat

a) raaka-aineita;

b) välituotteita;

c) vaikuttavia aineita;

d) merkintä- ja pakkausmateriaaleja.

2. Kaikille muille vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden tuotannossa käytettäville materiaaleille, jotka voivat vaikuttaa ratkaisevasti vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden laatuun, on vahvistettava laatuvaatimukset.

3. Valmistuksen aikaisia tarkastuksia varten on vahvistettava ja dokumentoitava hyväksymiskriteerit.

23 artikla

Laitteiden puhdistus-, kunnossapito- ja käyttötiedot

1. Tärkeimpien laitteiden käytöstä, puhdistuksesta, sanitoinnista, steriloinnista ja kunnossapidosta on pidettävä kirjaa. Näihin tietoihin on sisällyttävä:

a) päivämäärä ja tarvittaessa kellonaika,

b) tuote ja kunkin laitteessa valmistetun erän eränumero,

c) puhdistuksen ja kunnossapidon suorittanut henkilö.

2. Erillisiä laitetietoja ei vaadita laitteista, jotka on tarkoitettu vain yhden vaikuttavan aineen tai sen välituotteen valmistukseen, edellyttäen, että erät seuraavat toisiaan jäljitettävissä olevassa järjestyksessä.

3. Tärkeimpien laitteiden käyttöä, puhdistusta, sanitointia tai sterilointia sekä kunnossapitoa koskevat tiedot voivat olla osa eräpöytäkirjaa tai ne voidaan säilyttää erikseen.

24 artikla

Raaka-aineita, välituotteita ja vaikuttavien aineiden merkintä- ja pakkausmateriaaleja koskevat tiedot

1. On pidettävä asianmukaisesti kirjaa, jotta erän koko historia voidaan jäljittää.

2. Jokaisesta valmistuksessa käytettävien materiaalien toimituksesta, mukaan lukien raaka-aineet, välituotteet sekä merkintä- ja pakkausmateriaalit, on säilytettävä vastaanottoa ja erän käsittelyä koskeva kirjanpito. Näihin tietoihin on sisällyttävä:

a) toimitetun materiaalin valmistajan nimi,

b) kunkin vaikuttavien aineiden raaka-aine-, välituote- tai merkintä- ja pakkausmateriaalierän kunkin toimituksen tunnistetiedot ja määrä,

c) toimittajan nimi,

d) toimittajan tunnistenumero,

e) vastaanottohetkellä annettu tunnistenumero ja vastaanottopäivä,

f) suoritettujen testien tai tutkimusten tulokset ja niistä tehdyt päätelmät,

g) materiaalien käytön jäljittämistä koskevat tiedot,

h) asiakirjat, jotka koskevat vaikuttavien aineiden merkintä- ja pakkausmateriaalien tutkimista ja tarkastelua vahvistettujen laatuvaatimusten mukaisuuden varmistamiseksi,

i) hylättyjä raaka-aineita, välituotteita tai vaikuttavien aineiden merkintä- ja pakkausmateriaaleja koskeva lopullinen päätös.

3. Hyväksytty etikettimalli on säilytettävä, jotta sitä voidaan verrata annettuihin etiketteihin.

25 artikla

Hyväksytyt tuotannon valmistusohjeet

1. Jokaisen vaikuttavan aineen ja sen välituotteen hyväksytyt tuotannon valmistusohjeet on laadittava, päivättävä ja allekirjoitettava yhden henkilön toimesta, ja laatuyksikössä olevan henkilön on riippumattomasti tarkastettava, päivättävä ja allekirjoitettava ne.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettuihin hyväksyttyihin tuotannon valmistusohjeisiin on sisällyttävä:

a) valmistettavan vaikuttavan aineen tai sen välituotteen nimi ja tarvittaessa tunnisteasiakirjan viitekoodi;

b) täydellinen luettelo raaka-aineista ja välituotteista, jotka on nimetty nimillä tai koodeilla, jotka ovat riittävän täsmällisiä niiden mahdollisten erityisten laatuominaisuuksien tunnistamiseksi;

c) tarkka ilmoitus kunkin käytettävän raaka-aineen tai välituotteen määrästä tai suhteesta, mittayksikkö mukaan luettuna. Jos määrää ei ole vahvistettu, mukaan on sisällytettävä kunkin erän kokoa tai sen osuutta tuotannosta koskeva laskelma. Käytettävien raaka-aineiden tai välituotteiden määrien muutokset on sisällytettävä mukaan, jos ne ovat perusteltuja;

d) tuotantopaikka ja tärkeimmät käytettävät tuotantolaitteet;

e) yksityiskohtaiset tuotannon valmistusohjeet, mukaan lukien:

— noudatettava järjestys,

— käytettävien prosessiparametrien vaihteluvälit,

— näytteenotto-ohjeet ja valmistuksen aikaiset tarkastukset ja tarvittaessa niiden hyväksymiskriteerit,

— yksittäisten käsittelyvaiheiden ja tarvittaessa koko prosessin päätökseen saattamisen määräajat,

— odotetut tuotoksen vaihteluvälit asianmukaisissa valmistusvaiheissa tai asianmukaisina ajankohtina,

— noudatettavat erityismerkinnät ja varotoimet tai ristiinviittaukset niihin, tarpeen mukaan,

— vaikuttavan aineen tai sen välituotteen varastointiohjeet sen käyttöön soveltuvuuden varmistamiseksi, mukaan lukien merkintä- ja pakkausmateriaalit sekä erityiset varastointiolosuhteet ja tarvittaessa aikarajoitukset.

26 artikla

Eräpöytäkirja

1. Jokaisesta vaikuttavasta aineesta ja sen välituotteesta on laadittava eräpöytäkirja. Tältä eräpöytäkirjalta edellytetään seuraavaa:

a) siinä on oltava kustakin erästä 2 kohdassa tarkoitetut täydelliset tiedot;

b) se on tarkastettava ennen sen antamista sen varmistamiseksi, että se on asianmukainen versio ja helposti luettavissa oleva jäljennös asianomaisesta hyväksytystä tuotannon valmistusohjeesta;

c) siinä on oltava viittaus käytössä oleviin hyväksyttyihin tuotannon valmistusohjeisiin, jos kyseinen eräpöytäkirja on tuotettu hyväksytyn tuotannon valmistusohjeen erillisestä osasta;

d) se on numeroitava yksilöllisellä erä- tai tunnistenumerolla ja päivättävä ja allekirjoitettava, kun se annetaan. Jatkuvatoimisessa tuotannossa tuotekoodia sekä päivämäärää ja kellonaikaa voidaan käyttää yksilöllisenä tunnisteena, kunnes lopullinen numero on annettu.

2. Eräpöytäkirjaan on sisällyttävä

a) tuotanto- ja valvontapäivät ja tarvittaessa -ajat;

b) tärkeimpien käytettävien laitteiden (esim. reaktorit, kuivaajat, myllyt jne.) tunnistetiedot;

c) kunkin erän erityiset tunnistetiedot, mukaan lukien raaka-aineiden, välituotteiden tai valmistuksen aikana käytettävien uudelleenprosessoitujen materiaalien painot, mitat ja eränumerot;

d) kriittisten prosessiparametrien osalta kirjatut tulokset;

e) suoritetut näytteenotot;

f) toiminnan kunkin kriittisen vaiheen suorittavien ja sitä suoraan valvovien tai tarkastavien henkilöiden allekirjoitukset;

g) valmistuksen aikana ja laboratoriossa tehtyjen testien tulokset;

h) tuotos asianmukaisissa vaiheissa tai asianmukaisina ajankohtina;

i) vaikuttavan aineen tai sen välituotteen pakkauksen ja merkintöjen kuvaus;

j) vaikuttavan aineen tai sen välituotteen edustava etiketti, jos se asetetaan kaupallisesti saataville;

k) poikkeaminen menettelyistä ja ohjeista tai mikä tahansa epätavallinen tapahtuma, joka voi vaikuttaa vaikuttavan aineen valmistukseen tai testaukseen, sen arviointi, suoritettu tutkimus (tarvittaessa) tai viittaus kyseiseen tutkimukseen, jos se säilytetään erikseen;

l) myyntiinvapauttamistestauksen tulokset.

3. On laadittava kirjalliset menettelyt ja noudatettava niitä tutkittaessa kriittisiä poikkeamia menettelyistä ja ohjeista tai mitä tahansa epätavallista tapahtumaa, joka voi vaikuttaa vaikuttavan aineen valmistukseen tai testaukseen tai siihen, ettei vaikuttavan aineen tai sen välituotteen erä ole laatuvaatimusten mukainen. Tutkimus on ulotettava koskemaan muita eriä, jotka ovat saattaneet liittyä kyseiseen poikkeamaan tai vaatimusten täyttymättä jäämiseen.

27 artikla

Analyysikirjanpito

1. Jokaisesta vaikuttavasta aineesta on laadittava analyysikirjanpito. Vahvistettujen laatuvaatimusten ja standardien mukaisuuden varmistamiseksi analyysikirjanpidon on sisällettävä kaikkien testien täydelliset tiedot, mukaan lukien tutkimukset ja määritykset, ja erityisesti seuraavat seikat:

a) testattaviksi saatujen näytteiden kuvaus, mukaan lukien materiaalin nimi tai lähde, eränumero tai muu sen erottava koodi, näytteenottopäivä ja tarvittaessa näytteen määrä ja päivämäärä, jona näyte vastaanotettiin testausta varten;

b) kuvaus kustakin käytetystä testimenetelmästä tai viittaus siihen;

c) menetelmän mukaisesti selvitys kussakin testissä käytetyn näytteen painosta tai määrästä; vertailustandardien, reagenssien ja standardiliuosten valmistamista ja testausta koskevat tiedot tai ristiviittaukset;

d) kaikki kunkin testin aikana tuotettu raakadata sekä laboratoriolaitteista saadut kuvaajat, kaaviot ja spektrit, jotka on asianmukaisesti yksilöity testatun materiaalin ja erän osoittamiseksi;

e) tiedot kaikista testin yhteydessä tehdyistä laskelmista, mukaan lukien esimerkiksi mittayksiköt, muuntokertoimet ja ekvivalenssikertoimet;

f) selvitys testituloksista ja siitä, miten ne suhteutuvat vahvistettuihin hyväksymiskriteereihin;

g) kunkin testin suorittaneen henkilön allekirjoitus ja testien suorituspäivät;

h) päivämäärä ja toisen henkilön allekirjoitus, joka osoittaa, että alkuperäisten tietojen oikeellisuus, täydellisyys ja vahvistettujen standardien mukaisuus on tarkastettu.

2. Analyysikirjanpidon on sisällettävä myös täydelliset tiedot seuraavista:

a) kaikki vakiintuneeseen analyysimenetelmään tehdyt muutokset;

b) laboratoriovälineiden, -laitteiden ja -mittareiden ja tallentimien säännöllinen kalibrointi;

c) kaikki vaikuttaville aineille suoritetut säilyvyyskokeet;

d) laatuvaatimuksista poikkeavia tuloksia koskevat tutkimukset.

28 artikla

Eräpöytäkirjan ja analyysikirjanpidon tarkastelu

1. Ennen erän vapauttamista on vahvistettava kirjalliset menettelyt ja noudatettava niitä 26 artiklassa tarkoitetun eräpöytäkirjan ja 27 artiklassa tarkoitetun analyysikirjanpidon tarkastelua ja hyväksymistä varten sen varmistamiseksi, että vaikuttava aine tai sen välituote on vahvistettujen laatuvaatimusten mukainen.

2. Kelpoisuusehdot täyttävä tuotantohenkilöstö tai muut yksiköt voivat tarkastella ei-kriittisten prosessivaiheiden osalta eräpöytäkirjaa ja analyysikirjanpitoa laatuyksikön hyväksymiä menettelyjä noudattaen.

3. Kaikkia poikkeamiin, tutkimuksiin ja laatuvaatimuksista poikkeaviin tuloksiin liittyviä raportteja on tarkasteltava uudelleen osana eräpöytäkirjan tarkastelua ennen erän vapauttamista.

4. Laatuyksikkö voi siirtää välituotteiden vapauttamista koskevan vastuun ja toimivallan tuotantoyksikölle, lukuun ottamatta niitä välituotteita, jotka lähetetään pois valmistajan valvonnasta.

VII LUKU

MATERIAALIEN HALLINTA

29 artikla

Materiaalien käsittely

1. Materiaalien käsittelyssä, mukaan lukien vastaanottoon, tunnistamiseen, karanteeniin, varastointiin, käsittelyyn, näytteenottoon, testaukseen ja hyväksymiseen tai hylkäämiseen liittyvät näkökohdat, on noudatettava kirjallisia menettelyjä tai ohjeita, ja siitä on pidettävä kirjaa asianmukaisesti.

2. Vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävien materiaalien toimittajat on hyväksyttävä sen jälkeen, kun laatuyksikkö on tarkistanut niiden soveltuvuuden. Kriittisten materiaalien osalta edellytetään toimittajien kvalifiointia. Valvonnan tason on oltava oikeassa suhteessa yksittäisten materiaalien aiheuttamiin riskeihin.

3. Kaikki materiaalit on ostettava asiaa koskevan laatuvaatimuksen mukaisesti.

4. Jos kriittisen materiaalin toimittaja ei ole kyseisen materiaalin valmistaja, välituotteen tai vaikuttavan aineen valmistajalla on oltava tiedossa kyseisen valmistajan nimi ja osoite.

5. Kriittisten raaka-aineiden toimituslähteen muutokset on käsiteltävä XIII luvun mukaisesti.

30 artikla

Saapuvien materiaalien vastaanotto ja karanteeni

1. Jokaisen materiaalien säilytysastian tai -astioiden ryhmän vastaanottamisen yhteydessä on tarkastettava silmämääräisesti, että merkinnät ovat oikein, mukaan lukien toimittajan käyttämän nimen ja valmistajan käyttämän nimen välinen vastaavuus, jos ne käyttävät eri nimeä.

2. Säilytysastioiden vahingoittuminen ja muut ongelmat (esim. todisteet sinettien luvattomasta murtamisesta tai todisteet puuttumisesta pakkauksen koskemattomuuteen), jotka voivat vaikuttaa haitallisesti materiaalin laatuun, on tutkittava.

3. Saapuvat materiaalit on asetettava fyysisesti tai hallinnollisesti karanteeniin heti niiden vastaanottamisen jälkeen, kunnes vastuuhenkilö on antanut luvan niiden vapauttamiseen sen jälkeen, kun asiaa koskevien laatuvaatimusten noudattaminen on varmistettu.

4. Ennen kuin saapuvat materiaalit sekoitetaan olemassa oleviin varastoihin (esim. liuottimet tai siiloissa olevat varastot), ne on tunnistettava oikeiksi, tarvittaessa testattava ja vapautettava. Käytettävissä on oltava menettelyt, joilla estetään materiaalien purkaminen erehdyksessä olemassa olevaan varastoon.

5. Kun bulkkitavaraa toimitetaan tankeissa, joita ei ole varattu pelkästään tähän tarkoitukseen, on varmistettava, ettei tankista aiheudu ristikontaminaatiota. Tällainen varmuus voidaan antaa yhdellä tai useammalla seuraavista:

— todistus puhdistuksesta,

— epäpuhtausjäämien testaaminen,

— toimittajan auditointi.

6. Suuret varastoastiat ja niihin liittyvät jakotukit ja täyttö- ja purkulinjat on yksilöitävä asianmukaisesti.

7. Jokaiselle säilytysastialle tai -astioiden ryhmälle, jossa on saapuvaa materiaalia, on annettava oma koodi, erä- tai vastaanottonumero, jolla se yksilöidään. Tätä numeroa käytetään kunkin erän myöhemmän käytön kirjaamiseen.

8. Käytössä on oltava järjestelmä kunkin erän tilan tunnistamiseksi vastaanoton ja karanteenin aikana.

31 artikla

Saapuvien materiaalien testaus

1. On tehtävä vähintään yksi testi kunkin saapuvan materiaalierän tunnistamiseksi. Testien suorittamisen sijasta voidaan käyttää toimittajan analyysitodistusta edellyttäen, että valmistajalla on käytössään järjestelmä toimittajien arvioimiseksi.

2. Toimittajan hyväksyntään on sisällyttävä arviointi, joka antaa riittävät todisteet (esim. vaatimusten aiempi noudattaminen) siitä, että valmistaja toimittaa tasalaatuisesti materiaalia, joka täyttää asiaankuuluvat laatuvaatimukset.

3. Vähintään kolmesta saapuvasta materiaalierästä on tehtävä täysimittainen analyysi ennen kuin kyseisen materiaalin sisäistä testausta vähennetään. Tällainen täysimittainen analyysi on tehtävä asianmukaisin väliajoin, ja sitä on verrattava toimittajan analyysitodistuksiin.

4. Analyysitodistusten luotettavuus on tarkistettava säännöllisin väliajoin.

5. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, valmistuksen apuaineita, vaarallisia tai erittäin myrkyllisiä raaka-aineita, muita erityismateriaaleja tai toiseen valmistajan hallinnassa olevaan yksikköön siirrettäviä materiaaleja ei tarvitse testata, jos saadaan toimittajan analyysitodistus, joka osoittaa, että kyseiset materiaalit ovat vahvistettujen laatuvaatimusten mukaisia. Säilytysastioiden silmämääräinen tarkastus, etiketit ja eränumeroiden kirjaukset auttavat tunnistamaan kyseiset materiaalit. Jos näille materiaaleille ei tehdä paikalla testejä, tämä on perusteltava ja dokumentoitava.

32 artikla

Näytteenotto saapuvista materiaaleista

1. Näytteiden ottamisesta vastaavalle henkilöstölle on annettava koulutusta näytteenottotekniikoista ja -välineistä, ristikontaminaation riskeistä, epästabiilien tai steriilien aineiden suhteen toteutettavista varotoimista, odottamattomien tai epätavallisten olosuhteiden kirjaamisesta sekä muista näytteenottomenettelyjen toteuttamisen kannalta merkityksellisistä seikoista.

2. Näytteiden on edustettava sitä materiaalierää, josta ne on otettu. Näytteenotossa on noudatettava kirjallisia menettelyjä, joissa kuvataan ainakin seuraavat seikat:

a) niiden astioiden lukumäärä, joista näytteet otetaan,

b) se, mistä astian osasta näytteet otetaan,

c) kustakin astiasta otettavan näytteen määrä.

3. Niiden astioiden lukumäärän, joista näytteet otetaan, ja näytteen koon on perustuttava näytteenottosuunnitelmaan, jossa otetaan huomioon seuraavat seikat:

a) saapuvan materiaalin kriittisyys,

b) materiaalin vaihtelevuus,

c) toimittajan aiempi vaatimusten noudattaminen,

d) analyysiin tarvittavan näytteen määrä.

4. Näytteenotto on suoritettava määritellyissä paikoissa ja menetelmillä, joiden tarkoituksena on estää näytteenoton kohteena olevan materiaalin ja muiden materiaalien kontaminoituminen.

5. Astiat, joista näytteet kerätään, on avattava huolellisesti ja suljettava uudelleen. Niissä on oltava merkintä siitä, että niistä on otettu näyte.

6. Näytteiden säilytysastioissa on oltava merkintä, josta käy ilmi sisältö, eränumero, näytteenottopäivä ja astiat, joista näytteet on otettu.

33 artikla

Materiaalien uudelleenarviointi

Kaikki materiaalit on arvioitava uudelleen tarpeen mukaan, jotta voidaan määrittää niiden soveltuvuus käyttöön (esim. pitkäaikaisen varastoinnin tai lämmölle tai kosteudelle altistumisen jälkeen).

VIII LUKU

TUOTANNONVALVONTA JA VALMISTUKSEN AIKAISET TARKASTUKSET

34 artikla

Tuotantotoimet

1. Vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden valmistukseen tarkoitetut raaka-aineet on punnittava tai mitattava asianmukaisissa olosuhteissa, jotka eivät vaikuta niiden käyttöön soveltuvuuteen.

2. Vaakojen ja mittauslaitteiden mittausalueen ja tarkkuuden on oltava riittävä punnitusten tarkkuuden varmistamiseksi.

3. Aina kun materiaali jaetaan edelleen käytettäväksi myöhemmin tuotantotoimissa, astian, johon materiaali vastaanotetaan, on oltava sopiva ja se on yksilöitävä siten, että seuraavat tiedot ovat saatavilla:

a) materiaalin nimi tai koodi,

b) vastaanotto- tai tarkastusnumero,

c) materiaalin paino tai määrä uudessa säilytysastiassa,

d) tarvittaessa uudelleenarviointi- tai uudelleentestauspäivä.

4. Kriittiset toiminnot, mukaan lukien kriittiset punnitus-, mittaus- tai jakotoimet, on todennettava tai niitä on valvottava vastaavalla tavalla. Valmistajan on ennen käyttöä varmistettava, että sen tuotantohenkilöstö tarkistaa, että materiaalit ovat niitä, jotka on eritelty eräpöytäkirjassa aiotun vaikuttavan aineen tai sen välituotteen osalta.

5. Tosiasiallisia tuotoksia on verrattava tuotantoprosessin nimetyissä vaiheissa odotettuihin tuotoksiin. Odotetut tuotokset asianmukaisine vaihteluväleineen on vahvistettava aiempien laboratorio-, koetuotanto- tai valmistustietojen perusteella. Kriittisiin prosessivaiheisiin liittyvät poikkeamat tuotoksessa on tutkittava, jotta voidaan määrittää niiden vaikutus tai mahdollinen vaikutus niiden erien laatuun, joihin poikkeamat liittyvät.

6. Kaikki poikkeamat tuotoksessa on dokumentoitava ja selitettävä. Kaikki kriittiset poikkeamat on tutkittava.

7. Merkittävien laiteyksiköiden käsittelyn tila on ilmoitettava joko yksittäisissä laiteyksiköissä tai asianmukaisissa asiakirjoissa, tietokoneohjausjärjestelmissä tai vaihtoehtoisin keinoin.

8. Uudelleenprosessoitavat tai uudelleentyöstettävät materiaalit on tarkastettava asianmukaisesti luvattoman käytön estämiseksi.

35 artikla

Määräajat

Aina kun hyväksytyissä tuotannon valmistusohjeissa asetetaan määräaikoja, näitä määräaikoja on noudatettava vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden laadun varmistamiseksi. Määräajoista poikkeaminen on dokumentoitava ja arvioitava.

36 artikla

Valmistuksen aikaiset tarkastukset ja näytteenotto

1. On laadittava kirjalliset menettelyt, joilla seurataan vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden laadun vaihtelua aiheuttavien käsittelyvaiheiden edistymistä ja valvotaan niiden suorittamista Valmistuksen aikaiset tarkastukset ja niiden hyväksymiskriteerit on määriteltävä kehitysvaiheessa saatujen tietojen tai aiempien tietojen perusteella.

2. Hyväksymiskriteerit ja testauksen tyyppi ja laajuus voivat riippua seuraavista seikoista:

a) valmistettavan välituotteen tai vaikuttavan aineen luonne,

b) suoritettava reaktio tai prosessivaihe,

c) se, missä määrin prosessi aiheuttaa vaihtelevuutta vaikuttavan aineen tai sen välituotteen laadussa.

3. Varhaisissa käsittelyvaiheissa voi olla asianmukaista soveltaa vähemmän tiukkoja valmistuksen aikaisia tarkastuksia, kun taas myöhemmissä käsittelyvaiheissa (esim. eristämis- ja puhdistusvaiheissa) tiukemmat tarkastukset voivat olla aiheellisia.

4. Kriittiset valmistuksen aikaiset tarkastukset ja kriittisten prosessien seuranta, mukaan lukien tarkistuspisteet ja -menetelmät, on ilmoitettava kirjallisesti, ja laatuyksikön on hyväksyttävä ne.

5. Valmistuksen aikaiset tarkastukset voi suorittaa tuotanto-osaston pätevä henkilöstö. Menettelyä voidaan mukauttaa ilman laatuyksikön ennakkohyväksyntää, jos kyseiset mukautukset tehdään laatuyksikön hyväksymissä rajoissa. Kaikki testit ja tulokset on dokumentoitava kokonaisuudessaan osana eräpöytäkirjaa.

6. Kirjallisissa menettelyissä on kuvattava valmistuksessa käytettäviä materiaaleja, välituotteita ja vaikuttavia aineita koskevat näytteenottomenetelmät. Nämä menettelyt on suunniteltava siten, että estetään näytteenoton kohteena olevan materiaalin ja muiden välituotteiden tai vaikuttavien aineiden kontaminoituminen. On vahvistettava menettelyt, joilla varmistetaan näytteiden ominaisuuksien säilyminen keräyksen jälkeen.

7. Jos laatuvaatimuksista poiketaan, on suoritettava tutkimuksia.

8. Poiketen siitä, mitä 7 kohdassa säädetään, laatuvaatimuksista poikkeamista koskevia tutkimuksia ei vaadita valmistuksen aikaisissa testeissä, jotka tehdään prosessin valvomiseksi tai mukauttamiseksi.

37 artikla

Välituotteiden tai vaikuttavien aineiden erien sekoittaminen

1. Laatuvaatimuksista poikkeavia eriä ei saa sekoittaa muihin eriin laatuvaatimusten vaatimusten täyttämiseksi.

2. Jokaisen seokseen sisällytetyn erän on täytettävä seuraavat vaatimukset:

a) se on valmistettu vakiintuneella menetelmällä ja

b) se on testattu yksittäin ja todettu asianmukaisten laatuvaatimusten mukaiseksi ennen sekoittamista.

3. Sekoittaminen on hyväksyttävää muun muassa seuraavista syistä:

a) pienten erien sekoittaminen erän koon kasvattamiseksi,

b) saman välituotteen tai vaikuttavan aineen jäännöserien (esim. suhteellisen pienet määrät eristettyä materiaalia) sekoittaminen yhden erän muodostamiseksi.

4. Sekoitusprosesseja on valvottava asianmukaisesti, ja ne on dokumentoitava, ja sekoitettu erä on tarvittaessa testattava sen varmistamiseksi, että se on vahvistettujen laatuvaatimusten mukainen.

5. Sekoitusprosessin eräpöytäkirjan on mahdollistettava seoksen muodostavien yksittäisten erien jäljitettävyys.

6. Jos vaikuttavan aineen fysikaaliset ominaisuudet ovat kriittisiä (esim. vaikuttavat aineet, jotka on tarkoitettu käytettäviksi suun kautta annettavissa kiinteissä lääkemuodoissa tai suspensioissa), sekoitustoimet on validoitava yhdistetyn erän homogeenisuuden osoittamiseksi. Validointiin on sisällyttävä sellaisten kriittisten ominaisuuksien testaus (esim. hiukkaskokojakauma, kaatotiheys ja tärytiheys), joihin sekoitusprosessi voi vaikuttaa.

7. Jos sekoittaminen voi vaikuttaa haitallisesti säilyvyyteen, lopullisille sekoitetuille erille on tehtävä säilyvyyskokeet.

8. Sekoitetun erän viimeinen käyttö- tai uudelleentestauspäivä perustuu vanhimman seoksessa olevan jäännöserän tai erän valmistuspäivään.

38 artikla

Kontaminaation torjunta

1. Materiaalijäämien siirtyminen peräkkäisiin eriin ei saa johtaa sellaisten hajoamistuotteiden tai mikrobikontaminaation siirtymiseen, jotka voivat haitallisesti muuttaa vahvistettua vaikuttavan aineen epäpuhtausprofiilia.

2. Tuotantotoimet on toteutettava siten, että estetään vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden kontaminoituminen muista materiaaleista.

3. Vaikuttavien aineiden käsittelyssä on puhdistuksen jälkeen noudatettava varotoimenpiteitä kontaminaation välttämiseksi.

IX LUKU

PAKKAAMINEN JA MERKITSEMINEN

39 artikla

Pakkauksia ja merkintöjä koskevat yleiset vaatimukset

1. On otettava käyttöön kirjalliset menettelyt pakkaus- ja merkintämateriaalien vastaanottamisen, tunnistamisen, karanteenin, näytteenoton, tutkimisen tai testauksen, vapauttamisen sekä käsittelyn kuvaamiseksi.

2. Pakkaus- ja merkintämateriaalien on oltava vahvistettujen laatuvaatimusten mukaisia. Pakkaus- ja merkintämateriaalit, jotka eivät ole laatuvaatimusten mukaisia, on hylättävä, jotta vältetään niiden käyttö toiminnoissa, joihin ne eivät sovellu.

40 artikla

Säilytysastiat

1. Säilytysastioiden on oltava sellaiset, että vaikuttavat aineet tai niiden välituotteet voidaan riittävästi suojata kuljetuksen ja varastoinnin aikana mahdollisesti ilmenevältä pilaantumiselta tai kontaminoitumiselta.

2. Säilytysastioiden on oltava puhtaita, ja jos vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden luonne niin edellyttää, ne on desinfioitava sen varmistamiseksi, että ne soveltuvat aiottuun käyttöön. Näillä säilytysastioilla ei saa olla reaktiivisia, additiivisia tai absorboivia ominaisuuksia, jottei vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatu muuttuisi määriteltyjä rajoja enemmän.

3. Kun säilytysastioita käytetään uudelleen, ne on puhdistettava dokumentoitujen menettelyjen mukaisesti ja kaikki aiemmat etiketit on poistettava tai tuhottava.

41 artikla

Etikettien antaminen ja valvonta

1. Pääsy tiloihin, joissa etikettejä säilytetään, on rajattava valtuutettuun henkilöstöön.

2. On käytettävä menettelyjä, joilla tehdään annettujen, käytettyjen ja palautettujen etikettien saantolaskelma ja tunnistetaan poikkeavuudet etiketillä varustettujen säilytysastioiden lukumäärän ja annettujen etikettien lukumäärän välillä. Tällaiset poikkeamat on tutkittava, ja laatuyksikön on hyväksyttävä tutkimus.

3. Kaikki ylimääräiset etiketit, joissa on eränumero tai muu eräkohtainen painatus, on hävitettävä. Palautetut etiketit on säilytettävä ja varastoitava niin, että etiketit voidaan tunnistaa asianmukaisesti ja niiden sekoittuminen voidaan estää.

4. Vanhentuneet etiketit on hävitettävä ja hävittämisestä on pidettävä kirjaa.

5. Painolaitteita, joita käytetään etikettien painamiseen pakkaustoimia varten, on valvottava sen varmistamiseksi, että kaikki painatus vastaa eräpöytäkirjassa määritettyä painojälkeä.

6. Erälle painetut etiketit on tarkastettava huolellisesti sen varmistamiseksi, että ne vastaavat tunnisteeltaan ja sisällöltään hyväksytyssä tuotannon valmistusohjeessa määriteltyjä laatuvaatimuksia. Tämän tarkastuksen tulokset on dokumentoitava.

7. Eräpöytäkirjaan on sisällytettävä yksi kyseisen erän osalta käytetty painettu etiketti.

42 artikla

Pakkaamis- ja merkitsemistoimet

1. On otettava käyttöön dokumentoidut menettelyt sen varmistamiseksi, että käytetään oikeita pakkausmateriaaleja ja etikettejä.

2. Pakkausmateriaalien tai etikettien sekoittumisen välttämiseksi on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä. Toiminnot, joissa on mukana muita välituotteita tai vaikuttavia aineita, on erotettava fyysisesti tai alueellisesti.

3. Välituotteiden tai vaikuttavien aineiden säilytysastioissa käytetyissä etiketeissä on ilmoitettava tuotteen nimi tai tunnistekoodi, eränumero ja varastointiolosuhteet, jos nämä tiedot ovat kriittisiä vaikuttavan aineen tai sen välituotteiden laadun varmistamiseksi.

4. Aina kun välituote tai vaikuttava aine on tarkoitus siirtää pois valmistajan valvonnasta, etiketissä on oltava myös valmistajan nimi ja osoite, sisällön määrä, erityiset kuljetusolosuhteet ja mahdolliset erityiset lakisääteiset vaatimukset. Niiden välituotteiden tai vaikuttavien aineiden, joilla on viimeinen käyttöpäivä, viimeinen käyttöpäivämäärä on ilmoitettava etiketissä ja analyysitodistuksessa. Niiden välituotteiden tai vaikuttavien aineiden, joille on asetettu uudelleentestauspäivä, uudelleentestauksen päivämäärä on ilmoitettava etiketissä ja analyysitodistuksessa.

5. Pakkaus- ja merkintätilat on tarkastettava välittömästi ennen käyttöä sen varmistamiseksi, että kaikki materiaalit, joita ei tarvita seuraavaa pakkaustoimea varten, on poistettu. Tämä tarkastus on dokumentoitava eräpöytäkirjassa, laitoksen lokikirjassa tai muussa dokumentointijärjestelmässä.

6. Pakatut ja etiketillä varustetut välituotteet tai vaikuttavat aineet on tutkittava sen varmistamiseksi, että erän astioissa ja pakkauksissa on oikea etiketti. Tämän tutkimuksen on oltava osa pakkaustoimea. Näiden tutkimusten tulokset on kirjattava eräpöytäkirjaan.

7. Välituotteen tai vaikuttavan aineen säilytysastiat, jotka kuljetetaan pois valmistajan valvonnasta, on suljettava siten, että jos sinetti rikotaan tai se puuttuu, vastaanottaja havaitsee, että sisältöä on mahdollisesti muutettu.

X LUKU

VARASTOINTI JA JAKELU

43 artikla

Varastointiolosuhteet ja -menettelyt

1. Kaikki vaikuttavien aineiden valmistuksessa käytettävät materiaalit on varastoitava ja käsiteltävä asianmukaisissa olosuhteissa (esim. lämpötilan ja kosteuden säätely tarvittaessa) niiden laadun varmistamiseksi ja hajoamisen, kontaminoitumisen ja ristikontaminaation estämiseksi.

2. Aina kun varastointiolosuhteet ovat kriittiset materiaalin ominaisuuksien säilyttämiseksi, niistä on pidettävä kirjaa.

3. Kuitutynnyreissä, pusseissa tai laatikoissa säilytettävät materiaalit on varastoitava muualla kuin lattialla ja tarvittaessa sijoiteltava sopivalle etäisyydelle toisistaan, jotta puhdistaminen ja tarkastus on mahdollista.

4. Materiaaleja ei saa varastoida niin kauan, että niiden laatu vaarantuisi. Materiaaleja on valvottava siten, että vanhin varasto käytetään ensin.

5. Tiettyjä materiaaleja voidaan varastoida sopivissa säilytysastioissa ulkona edellyttäen, että niiden etiketit ovat luettavissa ja säilytysastiat puhdistetaan asianmukaisesti ennen avaamista ja käyttöä.

6. Hylätyt materiaalit on tunnistettava ja niitä on valvottava karanteenijärjestelmällä, jonka tarkoituksena on estää niiden luvaton käyttö valmistuksessa.

7. Karanteeniin asetettujen, hylättyjen, palautettujen tai takaisin vedettyjen materiaalien varastointiin on varattava erilliset tilat.

44 artikla

Jakelumenettelyt

1. Vaikuttavat aineet ja niiden välituotteet saa vapauttaa kolmansille osapuolille jakelua varten vasta sen jälkeen, kun laatuyksikkö on vapauttanut ne.

2. Vaikuttavat aineet ja niiden välituotteet voidaan siirtää karanteenissa toiseen valmistajan valvonnassa olevaan yksikköön, kun laatuyksikkö on antanut siihen luvan ja jos asianmukaiset tarkastukset ja asiakirjat ovat käytössä.

3. Vaikuttavat aineet ja niiden välituotteet on kuljetettava siten, ettei kuljetus vaikuta haitallisesti niiden laatuun.

4. Vaikuttavan aineen tai välituotteen erityiset kuljetus- tai varastointiolosuhteet on ilmoitettava etiketissä.

5. Kun on kyse XVI luvussa tarkoitetuista ulkoistetuista toiminnoista, valmistajan, jäljempänä ’toimeksiantaja’, on varmistettava, että sopimuskumppanille, jäljempänä ’toimeksisaaja’, toimitetaan riittävät tiedot ulkoistettujen toimintojen suorittamisesta ja että toimeksisaaja noudattaa asianmukaisia kuljetus- ja varastointiedellytyksiä.

6. Käytössä on oltava järjestelmä, jonka avulla kunkin välituote- tai vaikuttavan aineen erän jakelu voidaan jäljittää sen takaisinvedon mahdollistamiseksi.

XI LUKU

LABORATORIOVALVONTA

45 artikla

Yleinen valvonta

1. Kaikkien laatuvaatimusten, näytteenottosuunnitelmien ja testausmenettelyjen on oltava tieteellisesti perusteltuja ja asianmukaisia sen varmistamiseksi, että raaka-aineet, välituotteet, vaikuttavat aineet, etiketit ja pakkausmateriaalit ovat vahvistettujen laatu- ja puhtausvaatimusten mukaisia.

2. Laatuvaatimusten ja testausmenettelyjen on oltava myyntiluvan ehtojen mukaisia. Myyntiluvan ehdoissa olevien laatuvaatimusten lisäksi voidaan esittää muita laatuvaatimuksia.

3. Asianmukaisen organisaatioyksikön on laadittava laatuvaatimukset, näytteenottosuunnitelmat ja testausmenettelyt, mukaan lukien niihin tehtävät muutokset, ja laatuyksikön on tarkastettava ja hyväksyttävä ne.

4. Vaikuttaville aineille on vahvistettava asianmukaiset laatuvaatimukset hyväksyttyjen standardien ja valmistusprosessin mukaisesti.

5. Vaikuttavaa ainetta koskeviin laatuvaatimuksiin on sisällyttävä epäpuhtauksien (esim. orgaaniset epäpuhtaudet, epäorgaaniset epäpuhtaudet ja liuotinjäämät) valvonta. Jos vaikuttavalla aineella on mikrobiologista puhtautta koskeva laatuvaatimus, on vahvistettava asianmukaiset toimintarajat mikrobien ja haitallisten organismien kokonaismäärälle ja noudatettava niitä. Jos vaikuttavalla aineella on endotoksiineja koskeva laatuvaatimus, on vahvistettava asianmukaiset toimintarajat ja noudatettava niitä.

6. Laboratoriovalvontaa on seurattava, ja se on dokumentoitava suoritushetkellä.

7. On vahvistettava menettelyt laatuvaatimuksista poikkeavien tulosten tutkimista ja dokumentointia varten. Nämä menettelyt edellyttävät tietojen analysointia, laatuvaatimuksista poikkeavan tuloksen kriittisyyden arviointia, korjaaviin toimiin liittyvien tehtävien jakamista ja päätelmien tekemistä. Laatuvaatimuksista poikkeavien tulosten jälkeinen uusi näytteenotto tai uudelleentestaus on suoritettava dokumentoitua menettelyä noudattaen.

8. Reagenssien ja standardiliuosten valmistamista ja niiden merkitsemistä varten on vahvistettava menettelyt. Analyysilaatuisten reagenssien tai standardiliuosten osalta on käytettävä tapauksen mukaan viimeistä käyttöpäivämäärää.

9. Ensisijaisten vertailustandardien on sovelluttava aiottuun käyttötarkoitukseen. Kunkin ensisijaisen vertailustandardin lähde on dokumentoitava. Kunkin ensisijaisen vertailustandardin varastoinnista ja käytöstä on pidettävä kirjaa toimittajan suositusten mukaisesti.

10. Virallisesti tunnustetusta lähteestä saatuja ensisijaisia vertailustandardeja voidaan käyttää ilman testausta, jos ne varastoidaan toimittajan suositusten mukaisissa olosuhteissa.

11. Jos ensisijaista vertailustandardia ei ole saatavilla virallisesti tunnustetusta lähteestä, on vahvistettava ”sisäinen ensisijainen vertailustandardi”. Sisäisen ensisijaisen vertailustandardin tunnistettavuuden ja puhtauden toteamiseksi on tehtävä asianmukaiset testit. Näistä testeistä on pidettävä asianmukaisesti kirjaa.

12. Toissijaiset vertailustandardit on valmistettava, yksilöitävä, testattava, hyväksyttävä ja varastoitava asianmukaisesti. Kunkin toissijaisen vertailustandardin erän soveltuvuus on määritettävä ennen ensimmäistä käyttöä vertaamalla sitä ensisijaiseen vertailustandardiin. Kukin toissijaisen vertailustandardin erä on hyväksyttävä määräajoin uudelleen kirjallisen protokollan mukaisesti.

46 artikla

Testaus

1. Kullekin vaikuttavan aineen ja sen välituotteiden erälle on tehtävä asianmukaiset laboratoriotestit laatuvaatimusten mukaisuuden määrittämiseksi.

2. Kullekin vaikuttavalle aineelle on vahvistettava epäpuhtausprofiili, joka kuvaa tunnistetut ja tunnistamattomat epäpuhtaudet tyypillisessä erässä, joka on tuotettu tietyssä valvotussa tuotantoprosessissa. Epäpuhtausprofiiliin on sisällyttävä

a) epäpuhtauden tunnistetiedot tai jonkinlainen laadullinen analyyttinen nimitys (esim. viipymisaika),

b) kunkin tunnistetun epäpuhtauden vaihteluväli,

c) kunkin tunnistetun epäpuhtauden luokitus (esim. epäorgaaninen, orgaaninen, liuotin).

3. Poiketen siitä, mitä 2 kohdassa säädetään, epäpuhtausprofiileja ei tarvita yrtti- tai eläinkudosperäisistä vaikuttavista aineista.

4. Epäpuhtausprofiilia on verrattava asianmukaisin väliajoin myyntiluvan ehdoissa esitettyyn epäpuhtausprofiiliin tai aiempiin tietoihin, jotta voidaan havaita raaka-aineiden, laitteiden toimintaparametrien tai tuotantoprosessin muutoksista johtuvat muutokset vaikuttavassa aineessa.

5. Jokaiselle välituote- ja vaikuttavan aineen erälle, jonka mikrobiologinen laatu on määritelty, on tehtävä asianmukaiset mikrobiologiset testit.

47 artikla

Analyysitodistukset

1. Kullekin välituote- tai vaikuttavan aineen erälle on pyynnöstä annettava analyysitodistukset.

2. Analyysitodistuksessa on oltava vähintään seuraavat tiedot:

a) välituotteen tai vaikuttavan aineen nimi ja tarvittaessa sen laatu,

b) eränumero,

c) vapauttamispäivä,

d) niiden välituotteiden tai vaikuttavien aineiden viimeinen käyttöpäivämäärä, joilla on viimeinen käyttöpäivä,

e) niiden välituotteiden tai vaikuttavien aineiden uudelleentestauksen päivämäärä, joille on asetettu uudelleentestauspäivä,

f) jokainen farmakopean tai asiakkaan vaatimusten mukaisesti suoritettu testi, mukaan lukien hyväksymisrajat, ja tarvittaessa saadut numeeriset tulokset.

3. Laatuyksikön valtuutetun henkilöstön on päivättävä ja allekirjoitettava todistukset, joissa on oltava alkuperäisen valmistajan nimi, osoite ja puhelinnumero.

4. Jos analyysin ovat tehneet uudelleenpakkaamiseen tai uudelleenprosessointiin osallistuvat toimijat, analyysitodistuksessa on oltava uudelleenpakkaamiseen tai uudelleenprosessointiin osallistuvan toimijan nimi, osoite ja puhelinnumero sekä viittaus alkuperäisen valmistajan nimeen.

5. Aina kun uuden todistuksen myöntää uudelleenpakkaamiseen tai uudelleenprosessointiin osallistuva toimija tai tällainen todistus myönnetään sen puolesta, todistuksessa on oltava analyysin suorittaneen laboratorion nimi, osoite ja puhelinnumero. Todistuksessa on myös oltava viittaus alkuperäisen valmistajan nimeen ja osoitteeseen sekä alkuperäiseen erätodistukseen, jonka jäljennös on liitettävä mukaan.

48 artikla

Jatkuva säilyvyysseuranta

1. Valmistajien on otettava käyttöön dokumentoitu ja jatkuva säilyvyysseuranta, jolla seurataan vaikuttavien aineiden säilyvyyttä koskevia tietoja. Tuloksia käytetään asianmukaisten varastointiolosuhteiden ja uudelleentestaus- tai viimeisen käyttöpäivämäärän vahvistamiseen.

2. Säilyvyystutkimuksissa käytettävien testimenettelyjen on oltava vaikuttavalle aineelle soveltuvia ja validoituja.

3. Säilyvyyden seuraamiseksi otetut näytteet on säilytettävä astioissa, jotka jäljittelevät kaupan pidettyä pakkausta.

4. Kolme ensimmäistä tuotantoerää on otettava jatkuvaan säilyvyysseurantaan, jotta voidaan vahvistaa uudelleentestaus- tai viimeinen käyttöpäivämäärä.

5. Poiketen siitä, mitä 4 kohdassa säädetään, jos aiemmista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että vaikuttavan aineen odotetaan säilyvän vähintään kaksi vuotta, voidaan käyttää vähemmän kuin kolme erää.

6. Sen jälkeen, kun kolme ensimmäistä tuotantoerää on sisällytetty jatkuvaan säilyvyysseurantaan, tähän seurantaan on vuosittain sisällytettävä vähintään yksi valmistetun vaikuttavan aineen erä, paitsi jos tiettynä vuonna ei tuoteta yhtään erää tai jos erilainen aikaväli on muutoin perusteltu.

7. Sellaisten vaikuttavien aineiden osalta, joiden kestoaika on lyhyt, säilyvyys on testattava useammin. Jos on olemassa tietoja, jotka vahvistavat, että vaikuttavan aineen säilyvyys ei ole vaarantunut, voidaan harkita tiettyjen testivälien poistamista.

8. Vaikuttavien aineiden säilyvyystestit on tarvittaessa suoritettava uusien eläinlääkeaineiden ja -lääkkeiden säilyvyyden testausta koskevissa ohjeissa ([5]) vahvistettujen edellytysten mukaisesti.

49 artikla

Viimeisen käyttöpäivän ja uudelleentestauspäivän asettaminen

1. Jos välituote on tarkoitus siirtää pois valmistajan valvonnasta ja sille on asetettu viimeinen käyttöpäivä tai uudelleentestauspäivä, säilyvyyttä tukevia tietoja (esim. julkaistut tiedot, testitulokset) on oltava saatavilla.

2. Vaikuttavan aineen viimeisen käyttöpäivän tai uudelleentestauspäivän on perustuttava säilyvyystutkimuksista saatujen tietojen arviointiin.

3. Vaikuttavan aineen alustavat viimeiset käyttöpäivät tai uudelleentestauspäivät voivat perustua koe-eriin, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) koe-erissä käytetään valmistusmenetelmää ja -menettelyä, jolla simuloidaan tuotannon mittakaavassa käytettävää lopullista prosessia;

b) vaikuttavan aineen laatu edustaa tuotantovaiheessa valmistettavaa materiaalia.

50 artikla

Näytteiden säilyttäminen

1. Vastanäytteet on säilytettävä vaikuttavan aineen erien laadun mahdollista tulevaa arviointia varten eikä tulevia säilyvyystestejä varten.

2. Kunkin vaikuttavan aineen erän vastanäytteet on säilytettävä vuoden ajan erän viimeisestä käyttöpäivästä tai kolmen vuoden ajan erän jakelun jälkeen sen mukaan, kumpi ajankohta on pidempi.

3. Niiden vaikuttavien aineiden osalta, joille on asetettu uudelleentestauspäivät, vastanäytteet on säilytettävä kolmen vuoden ajan sen jälkeen, kun valmistaja on jaellut erän kokonaan.

4. Vastanäytteet on varastoitava samaan pakkausjärjestelmään, johon vaikuttava aine varastoidaan, tai sellaiseen pakkausjärjestelmään, joka vastaa tai on suojaavampi kuin myyntipakkausjärjestelmä.

5. On säilytettävä riittävät määrät, jotta voidaan tehdä vähintään kaksi täydellistä farmakopean mukaista analyysia tai, jos farmakopean monografiaa ei ole, kaksi täydellistä laatuvaatimusanalyysiä.

([5]) Euroopan lääkevirasto, Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

XII LUKU

VALIDOINTI

51 artikla

Validointiperiaatteet ja -menetelmät

1. Valmistajien yleiset validointiperiaatteet ja -menetelmät, mukaan lukien tuotantoprosessien, puhdistusmenettelyjen, analyysimenetelmien, valmistuksen aikaisten tarkastusten testausmenettelyjen ja tietokonepohjaisten järjestelmien validointi sekä kunkin validointivaiheen suunnittelusta, tarkastelusta, hyväksymisestä ja dokumentoinnista vastaavien henkilöiden nimeäminen, on vahvistettava ja dokumentoitava.

2. Vaikuttavien aineiden kriittiset prosessiparametrit tai ominaisuudet on yksilöitävä niiden kehitysvaiheessa tai aiempien tietojen perusteella, ja toistettavissa olevan toiminnan edellyttämät vaihteluvälit on määriteltävä, mukaan lukien seuraavat:

a) vaikuttavan aineen kriittiset tuoteominaisuudet,

b) prosessiparametrit, jotka voivat vaikuttaa vaikuttavan aineen kriittisiin laatuominaisuuksiin,

c) kunkin kriittisen prosessiparametrin vaihteluväli, jota odotetaan käytettävän rutiiniluonteisessa valmistuksessa ja prosessikontrollissa.

3. Validointi koskee myös toimia, joiden katsotaan olevan kriittisiä vaikuttavan aineen laadun ja puhtauden kannalta.

52 artikla

Validointiasiakirjat

1. On laadittava kirjallinen validointiprotokolla, jossa täsmennetään, miten tietty prosessi validoidaan. Laatuyksikkö ja muut nimetyt yksiköt tarkastavat ja hyväksyvät protokollan.

2. Validointiprotokollassa on täsmennettävä:

a) prosessin kriittiset vaiheet ja hyväksymiskriteerit,

b) suoritettavan validoinnin tyyppi (esim. prospektiivinen, samanaikainen),

c) prosessiajojen lukumäärä.

3. On laadittava validointiraportti, jossa viitataan validointiprotokollaan. Validointiraporttiin on sisällyttävä seuraavat:

a) yhteenveto saaduista tuloksista,

b) havaitut poikkeamat validointiprotokollasta,

c) b alakohdan mukaisia poikkeamia koskevat huomautukset ja päätelmät,

d) muutossuositukset puutteiden korjaamiseksi.

4. Kaikki poikkeamat validointiprotokollasta on dokumentoitava asianmukaisin perusteluin.

53 artikla

Kvalifiointi

1. Kriittisten laitteiden ja lisäjärjestelmien asianmukainen kvalifiointi on saatettava päätökseen ennen prosessivalidoinnin aloittamista.

2. Kvalifiointi voidaan toteuttaa suorittamalla seuraavat toimet erikseen tai yhdessä:

a) suunnittelukvalifiointi: dokumentoitu todentaminen siitä, että tilojen, laitteiden tai järjestelmien ehdotettu suunnittelu soveltuu aiottuun tarkoitukseen,

b) asennuskvalifiointi: dokumentoitu todentaminen siitä, että laitteet tai järjestelmät, sellaisina kuin ne ovat asennettuina tai muutettuina, ovat hyväksytyn suunnittelun, valmistajan suositusten ja/tai käyttäjävaatimusten mukaisia,

c) toimintakvalifiointi: dokumentoitu todentaminen siitä, että laitteet tai järjestelmät, sellaisina kuin ne ovat asennettuina tai muutettuina, toimivat aiotulla tavalla koko ennakoidulla toiminta-alueella,

d) suorituskyvyn kvalifiointi: dokumentoitu todentaminen siitä, että laitteet ja lisäjärjestelmät, sellaisina kuin ne ovat liitettyinä toisiinsa, voivat toimia tehokkaasti ja niiden toiminta voidaan toistaa hyväksyttyjen prosessimenetelmien ja laatuvaatimusten perusteella.

54 artikla

Prosessivalidointi

1. Kaikissa vaikuttavia aineita koskevissa prosesseissa on käytettävä prospektiivista validointia.

2. Vaikuttavaa ainetta koskevan prosessin prospektiivinen validointi on saatettava päätökseen ennen kyseisestä vaikuttavasta aineesta valmistetun eläinlääkkeen kaupallista jakelua.

3. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, samanaikainen validointi voidaan suorittaa seuraavissa tapauksissa:

a) kun toistettujen tuotantoerien tietoja ei ole saatavilla, koska vaikuttavan aineen eriä on valmistettu vain rajoitetusti;

b) vaikuttavan aineen eriä tuotetaan harvoin; tai

c) vaikuttavan aineen erät tuotetaan validoidulla prosessilla, jota on muutettu.

4. Ennen samanaikaisen validoinnin saamista päätökseen erät voidaan vapauttaa ja käyttää eläinlääkkeen valmistuksessa vaikuttavan aineen erien perusteellisen seurannan ja testauksen perusteella.

5. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, vakiintuneille prosesseille, joita on käytetty ilman, että vaikuttavan aineen laadulle olisi aiheutunut merkittäviä muutoksia raaka-aineiden, laitteiden, järjestelmien, tilojen tai tuotantoprosessin muutosten vuoksi, voidaan suorittaa takautuva validointi. Tätä validointimallia voidaan käyttää, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) kriittiset laatuominaisuudet ja kriittiset prosessiparametrit on määritetty;

b) asianmukaiset valmistuksen aikaiset hyväksymiskriteerit ja tarkastukset on vahvistettu;

c) prosessissa tai tuotteessa ei ole ollut merkittäviä vikoja, jotka johtuvat muusta kuin käyttäjän virheestä tai laiteviasta, joka ei liity laitteen soveltuvuuteen;

d) olemassa olevalle vaikuttavalle aineelle on vahvistettu epäpuhtausprofiilit.

6. Takautuvaan validointiin valituilta eriltä edellytetään, että

a) ne edustavat kaikkia tarkastelujakson aikana valmistettuja eriä, myös sellaisia eriä, jotka eivät täyttäneet laatuvaatimuksia;

b) niitä on riittävä määrä prosessin tasalaatuisuuden osoittamiseksi.

7. Eränäytteitä voidaan käyttää takautuvaan validointitestaukseen.

55 artikla

Prosessin validointiohjelma

1. Validointierien määrä riippuu prosessin monimutkaisuudesta tai tarkasteltavan prosessimuutoksen kriittisyydestä.

2. Prospektiivisessa ja samanaikaisessa validoinnissa on käytettävä vähintään kolmea peräkkäistä onnistunutta tuotantoerää. Jos lisäprosessiajot ovat perusteltuja prosessin tasalaatuisuuden osoittamiseksi (esim. monimutkaiset vaikuttavaan aineeseen liittyvät prosessit tai vaikuttavaan aineeseen liittyvät prosessit, joiden päätökseen saaminen kestää kauan), tätä määrää on lisättävä.

3. Takautuvaa validointia varten on tutkittava tiedot 10–30 peräkkäisestä erästä prosessin tasalaatuisuuden arvioimiseksi.

4. Poiketen siitä, mitä 3 kohdassa säädetään, takautuvaa validointia varten voidaan tutkia vähemmän eriä, jos se on perusteltua.

5. Kriittisiä prosessiparametreja on valvottava ja seurattava prosessin validointitutkimusten aikana. Laatuun liittymättömät prosessiparametrit, kuten energiankulutuksen tai laitteiden käytön minimoimiseksi valvotut muuttujat, voidaan jättää prosessivalidoinnin ulkopuolelle.

6. Prosessivalidoinnissa on vahvistettava, että kunkin vaikuttavan aineen epäpuhtausprofiili on määritellyissä rajoissa. Epäpuhtausprofiilin on oltava verrattavissa aiempiin tietoihin tai niitä parempi ja tapauksen mukaan vastaava tai parempi kuin prosessikehityksessä tai keskeisissä kliinisissä ja toksikologisissa tutkimuksissa käytetyille erille määritetty profiili.

56 artikla

Validoitujen järjestelmien määräaikaistarkastelu

1. Validoituja järjestelmiä ja prosesseja on tarkasteltava säännöllisesti uudelleen.

2. Jos järjestelmään tai prosessiin ei ole tehty merkittäviä muutoksia ja laatuarvioinnissa vahvistetaan, että järjestelmä tai prosessi tuottaa tasalaatuisesti laatuvaatimustensa mukaista materiaalia, uudelleenvalidointia ei edellytetä.

57 artikla

Puhdistusvalidointi

1. Puhdistusmenettelyt on validoitava. Puhdistusvalidointi on kohdistettava tilanteisiin tai prosessivaiheisiin, joissa materiaalien kontaminoitumisesta tai kulkeutumisesta aiheutuu suurin riski vaikuttavan aineen laadulle.

2. Puhdistusmenettelyjen validoinnissa on otettava huomioon laitteiden todelliset käyttötavat. Jos samalla laitteella valmistetaan useita eri vaikuttavia aineita tai välituotteita ja laite puhdistetaan samalla menetelmällä, puhdistusvalidointia varten voidaan valita edustava välituote tai vaikuttava aine. Valinnan on perustuttava seuraaviin seikkoihin:

a) välituotteen tai vaikuttavan aineen liukenevuus,

b) puhdistuksen vaikeus,

c) jäämien enimmäismäärien laskeminen voimakkuuden, toksisuuden ja säilyvyyden perusteella.

3. Puhdistuksen validointiprotokollassa on kuvattava

a) puhdistettavat laitteet,

b) menettelyt,

c) materiaalit,

d) hyväksyttävät puhdistustasot,

e) seurattavat ja valvottavat parametrit,

f) sovellettavat analyysimenetelmät,

g) otettavien näytteiden tyyppi ja tapa, jolla ne kerätään ja merkitään.

4. Näytteenottoon on tarvittaessa sisällyttävä pyyhkäisy, huuhtelu tai vaihtoehtoisia menetelmiä (esim. suora uuttaminen), jotta voidaan havaita niin liukenemattomat kuin liukenevat jäämät. Käytettyjen näytteenottomenetelmien on mahdollistettava laitteiden pinnoille puhdistuksen jälkeen jääneiden jäämien määrällinen mittaus.

5. On käytettävä validoituja analyysimenetelmiä, jotka ovat riittävän herkkiä havaitsemaan jäämät tai epäpuhtaudet. Kunkin analyysimenetelmän toteamisrajan on oltava riittävän herkkä jäämän tai epäpuhtauden vahvistetun hyväksyttävän tason havaitsemiseksi. Menetelmän saanto on osoitettava. Jäämien enimmäismäärien on oltava käytännöllisiä, saavutettavissa ja todennettavissa, ja niiden on perustuttava kaikkein haitallisimpaan jäämään. Enimmäismäärät voidaan vahvistaa vaikuttavan aineen tai sen haitallisimman ainesosan tiedossa olevan farmakologisen, toksikologisen tai fysiologisen vähimmäisaktiivisuuden perusteella.

6. Laitteiden puhdistus- tai sanitointitesteissä on käsiteltävä mikrobiologista ja endotoksiinikontaminaatiota niissä prosesseissa, joissa vaikuttavassa aineessa olevien mikrobien tai endotoksiinien kokonaismäärää on tarpeen vähentää, tai muissa prosesseissa, joissa tällainen kontaminaatio voi aiheuttaa huolta (esim. steriilien valmisteiden valmistuksessa käytettävät ei-steriilit vaikuttavat aineet).

7. Puhdistusmenettelyjä on seurattava sopivin väliajoin validoinnin jälkeen sen varmistamiseksi, että ne ovat tehokkaita rutiinituotannon aikana. Laitteiden puhtautta voidaan mahdollisuuksien mukaan seurata analyyttisellä testauksella ja silmämääräisillä tarkastuksilla. Silmämääräisellä tarkastuksella voidaan havaita sellainen pienten tilojen kokonaiskontaminaatio, joka voisi muuten näytteenotossa tai analyysissa jäädä huomaamatta.

58 artikla

Analyysimenetelmien validointi

1. Analyysimenetelmät on validoitava, ellei käytetty menetelmä sisälly farmakopeaan tai muuhun tunnustettuun referenssiin. Kaikkien käytettyjen testausmenetelmien soveltuvuus on todennettava todellisissa käyttöolosuhteissa, ja soveltuvuuden todentaminen on dokumentoitava.

2. Analyysimenetelmät on validoitava analyysimenetelmien validointia koskevissa ohjeissa vahvistettujen vaatimusten mukaisesti ([6]). Suoritetun analyysimenetelmien validoinnin asteen on vastattava analyysin tarkoitusta ja vaikuttavan aineen tuotantoprosessin vaihetta.

3. Validoituun analyysimenetelmään tehdyistä muutoksista on oltava täydellinen kirjanpito. Kirjanpitoon on sisällyttävä muutoksen syy ja asianmukaiset tiedot sen todentamiseksi, että muutos tuottaa yhtä tarkkoja ja luotettavia tuloksia kuin vakiintunut menetelmä.

XIII LUKU

MUUTOKSENHALLINTA

59 artikla

Muutoksenhallintaa koskevat yleiset vaatimukset

1. On otettava käyttöön muodollinen muutoksenhallintajärjestelmä, jotta voidaan arvioida kaikki muutokset, jotka voivat vaikuttaa välituotteen tai vaikuttavan aineen tuotantoon ja valvontaan.

([6]) Euroopan lääkevirasto, Guideline on validation of analytical procedures: methodology (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Kirjallisissa menettelyissä on kuvattava raaka-aineiden, laatuvaatimusten, analyysimenetelmien, tilojen, tukijärjestelmien, laitteiden (mukaan lukien tietokonelaitteet ja -ohjelmistot), prosessivaiheiden sekä merkintä- ja pakkausmateriaalien muutosten yksilöinti, dokumentointi, asianmukainen tarkastelu ja hyväksyminen.

3. Asianmukaisen organisaatioyksikön on laadittava, tarkastettava ja hyväksyttävä hyvän tuotantotavan kannalta merkitykselliset muutosehdotukset, ja laatuyksikön on tarkastettava ja hyväksyttävä ne.

4. Ehdotettujen muutosten mahdolliset vaikutukset vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden laatuun on arvioitava. Luokitusmenettely voi auttaa määrittämään validoidun prosessin muutosten perustelemiseksi tarvittavan testauksen, validoinnin ja dokumentoinnin tason. Muutokset on luokiteltava (esim. pieniksi tai merkittäviksi) muutosten luonteen ja laajuuden sekä muutoksista prosessiin mahdollisesti aiheutuvien vaikutusten mukaan.

5. On suoritettava tieteellinen arviointi sen määrittämiseksi, mitkä täydentävät testaus- ja validointitutkimukset ovat asianmukaisia validoidun prosessin muuttamisen perustelemiseksi.

6. Kaikki asiakirjat, joihin muutokset vaikuttavat, on tarkistettava ja saatettava ajan tasalle, jos hyväksytyt muutokset pannaan täytäntöön.

7. Muutoksen toteuttamisen jälkeen on arvioitava ensimmäiset muutetun prosessin mukaisesti tuotetut tai testatut erät.

8. On arvioitava, voivatko kriittiset muutokset vaikuttaa vahvistettuihin uudelleentestauksen päivämääriin tai viimeisiin käyttöpäivämääriin. Muutetulla prosessilla tuotettujen vaikuttavien aineiden tai niiden välituotteiden näytteet on tarvittaessa asetettava nopeutettuun säilyvyysseurantaan ja lisättävä jatkuvaan säilyvyysseurantaan.

9. Eläinlääkkeen valmistajille on ilmoitettava vakiintuneiden tuotannon ja prosessien kontrollimenettelyjen muutoksista, jotka voivat vaikuttaa eläinlääkkeessä käytettävän vaikuttavan aineen laatuun.

XIV LUKU

MATERIAALIEN HYLKÄÄMINEN JA UUDELLEENKÄYTTÖ

60 artikla

Hylkääminen

Vaikuttavat aineet ja niiden välituotteet, jotka eivät täytä vahvistettuja laatuvaatimuksia, on tunnistettava sellaisiksi ja asetettava karanteeniin. Hylättyjen materiaalien lopullisesta hävittämisestä on pidettävä kirjaa.

61 artikla

Uudelleenprosessointi

1. Välituote tai vaikuttava aine, myös sellainen, joka ei ole standardien tai laatuvaatimusten mukainen, voidaan saattaa takaisin valmistusprosessiin ja uudelleenprosessoitavaksi toistamalla kiteyttämisvaihe tai muu sellainen asianmukainen kemiallinen tai fysikaalinen käsittelyvaihe (esim. tislaus, suodatus, kromatografia, jauhaminen), joka on osa vakiintunutta valmistusprosessia. Jos tällaista uudelleenprosessointia käytetään suurimmassa osassa eriä, uudelleenprosessointi on sisällytettävä osaksi tavanomaista valmistusprosessia.

2. Reagoimattoman materiaalin tuominen takaisin prosessiin ja kemiallisen reaktion toistaminen katsotaan uudelleenprosessoinniksi, ellei se ole osa vakiintunutta prosessia. Ennen tällaista uudelleenprosessointia on tehtävä huolellinen arviointi sen varmistamiseksi, ettei sivutuotteiden ja ylireagoineiden materiaalien mahdollinen muodostuminen vaikuta haitallisesti vaikuttavan aineen tai sen välituotteiden laatuun.

62 artikla

Uudelleentyöstäminen

1. Eriä, jotka eivät ole vahvistettujen standardien tai laatuvaatimusten mukaisia, ei saa työstää uudelleen, ellei vaatimustenvastaisuuden syytä ole tutkittu.

2. Uudelleentyöstetyille erille on tehtävä asianmukainen arviointi, testaus, säilyvyystestaus, jos se on perusteltua, ja dokumentointi sen osoittamiseksi, että uudelleentyöstetty tuote vastaa laadultaan alkuperäisessä prosessissa tuotettua tuotetta.

3. Samanaikaista validointia voidaan käyttää validointimenetelmänä uudelleentyöstämismenettelyissä. Jos vain yksi erä työstetään uudelleen, raportti voidaan laatia ja erä voidaan vapauttaa, kun sen on osoitettu olevan hyväksyttävä.

4. On oltava käytössä menettelyt, joilla kunkin uudelleentyöstetyn erän epäpuhtausprofiilia voidaan verrata vakiintuneessa prosessissa valmistettuihin eriin. Jos rutiininomaiset analyysimenetelmät eivät riitä uudelleentyöstetyn erän luonnehtimiseen, on käytettävä lisämenetelmiä.

63 artikla

Materiaalien ja liuottimien talteenotto

1. Reaktantit, välituotteet tai vaikuttava aine voidaan ottaa talteen (esim. emäliuoksesta tai suodoksista) edellyttäen, että talteenottoa varten on olemassa hyväksytyt menettelyt ja että talteen otetut materiaalit täyttävät vaaditut laatuvaatimukset.

2. Liuottimet voidaan ottaa talteen ja käyttää uudelleen samoissa prosesseissa tai eri prosesseissa edellyttäen, että talteenottomenettelyjä valvotaan ja seurataan sen varmistamiseksi, että liuottimet täyttävät vahvistetut standardit ennen uudelleenkäyttöä tai sekoittamista muihin hyväksyttyihin materiaaleihin.

3. Tuoreita ja talteen otettuja liuottimia ja reagensseja voidaan yhdistää, jos niiden soveltuvuus aiottuun käyttötarkoitukseen on osoitettu asianmukaisilla testeillä.

4. Talteen otettujen liuottimien, emäliuosten ja muiden talteen otettujen materiaalien käyttö on dokumentoitava asianmukaisesti.

64 artikla

Palautukset

1. Palautetut välituotteet tai vaikuttavat aineet on merkittävä selkeästi sellaisiksi ja asetettava karanteeniin.

2. Jos olosuhteet, joissa palautetut välituotteet tai vaikuttavat aineet on varastoitu tai lähetetty ennen niiden palauttamista tai sen aikana, tai niiden säilytysastioiden kunto antavat aihetta epäillä niiden laatua, palautetut välituotteet tai vaikuttavat aineet on tapauksen mukaan uudelleenprosessoitava, uudelleentyöstettävä tai hävitettävä.

3. Palautetuista välituotteista tai vaikuttavista aineista on pidettävä kirjaa komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/1280 ([7]) 21 artiklan 4 kohdan säännösten mukaisesti.

([7]) Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2021/1280, annettu 2 päivänä elokuuta 2021, eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvää jakelutapaa koskevista toimenpiteistä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti (EUVL L 279, 3.8.2021, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

XV LUKU

VALITUKSET JA TAKAISINVEDOT

65 artikla

Valmistajille suunnatut valitus- ja takaisinvetomenettelyt

1. On otettava käyttöön järjestelmä, jolla varmistetaan, että kaikki laatuun liittyvät valitukset, riippumatta siitä, onko ne vastaanotettu suullisesti tai kirjallisesti, kirjataan ja tutkitaan perusteellisesti ja että toteutetaan asianmukaisia toimia, mukaan lukien tarvittaessa vaikuttavan aineen takaisinveto. On laadittava toimintamenettelyt, joissa kuvataan toimet, jotka on toteutettava laatuun liittyvän valituksen vastaanottamisen jälkeen.

2. Valitusta koskevien tietojen on sisällettävä seuraavat:

a) valituksen tekijän nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka;

b) valituksen jättävän henkilön nimi, tarvittaessa tehtävänimike ja yhteystiedot;

c) valituksen luonne, mukaan lukien vaikuttavan aineen nimi ja eränumero;

d) valituksen vastaanottopäivä;

e) ensi vaiheessa toteutetut toimet, mukaan lukien kyseisen toimen toteutuspäivä ja sen toteuttavan henkilön henkilöllisyys;

f) mahdolliset jatkotoimet;

g) valituksen tekijälle annettu vastaus, mukaan lukien vastauksen lähettämispäivä;

h) kyseistä välituotteen tai vaikuttavan aineen erää koskeva lopullinen päätös.

3. Jos erässä havaitaan laatuvirhe tai epäillään sellaista, on harkittava, onko tarpeen tarkastaa muut erät tai tapauksen mukaan muut tuotteet sen määrittämiseksi, onko virheellä vaikutusta myös niihin. Erät, jotka saattavat sisältää osin virheellistä erää tai virheellisiä ainesosia, on tutkittava.

4. Tutkimuksen aikana on ensisijaisesti varmistettava, että toteutetaan asianmukaiset riskinminimointitoimenpiteet. Kaikissa päätöksissä ja toimenpiteissä on otettava huomioon riskitaso, ja ne on dokumentoitava. Toteutettujen korjaavien ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden tehokkuutta on seurattava.

5. On vahvistettava vaikuttavien aineiden takaisinvetoa koskevat menettelyt, joihin on sisällyttävä se, miten takaisinveto käynnistetään, kenelle takaisinvedosta on ilmoitettava (asianomaiset viranomaiset mukaan luettuina) ja miten takaisinvedettyä materiaalia on käsiteltävä.

XVI LUKU

ULKOISTETUT TOIMINNOT

66 artikla

Ulkoistettuja toimintoja koskevat vaatimukset

1. Vaikuttavien aineiden valmistukseen tai valvontaan liittyvien toimien ulkoistaminen on tehtävä kirjallisella sopimuksella, jossa määritellään selkeästi kunkin osapuolen velvollisuudet.

2. Sopimuksessa on lisäksi otettava huomioon seuraavat näkökohdat:

a) toimeksisaajan on noudatettava vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa;

b) toimeksisaajan on sallittava toimeksiantajan ulkoistettujen toimintojen osalta suorittamat auditoinnit;

c) kaikki ulkoistettuihin toimintoihin liittyvät tiedot on säilytettävä paikassa, jossa toiminta tapahtuu, ja niiden on oltava helposti saatavilla;

d) toimeksisaaja ei saa teettää sille annettua sopimukseen perustuvaa tehtävää alihankintana ilman toimeksiantajan kirjallista lupaa;

e) toimeksisaaja ei saa tehdä muutoksia prosessiin, laitteisiin, testausmenetelmiin, laatuvaatimuksiin tai muihin sopimusvaatimuksiin ilman toimeksiantajan kirjallista lupaa.

3. Kaikkien ulkoistettujen valmistus- tai valvontatoimien on oltava eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan mukaisia. Erityistä huomiota on kiinnitettävä ristikontaminaation estämiseen ja jäljitettävyyden varmistamiseen.

4. Toimeksiantajan on auditoitava toimeksisaajat sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa noudatetaan sopimustuotantopaikoissa tapahtuvien toimien osalta.

XVII LUKU

UUDELLEENPAKKAAMISEEN JA UUDELLEENMERKITSEMISEEN OSALLISTUVAT TOIMIJAT

67 artikla

Vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden jäljitettävyys

Vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden uudelleenpakkaamiseen tai uudelleenmerkitsemiseen osallistuvien toimijoiden on varmistettava vaikuttavien aineiden ja välituotteiden täydellinen jäljitettävyys pitämällä kirjaa eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvästä jakelutavasta annetun komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/1280 13 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

68 artikla

Laadunhallinta

1. Vaikuttavien aineiden ja niiden välituotteiden uudelleenpakkaamisessa, uudelleenmerkitsemisessä ja hallussapidossa on noudatettava asianmukaista hyvään tuotantotapaan kuuluvaa valvontaa, jotta vältetään vaikuttavien aineiden tai välituotteiden sekoittuminen ja niiden tunnistettavuuden tai puhtauden häviäminen.

2. Uudelleenpakkaaminen on suoritettava asianmukaisissa olosuhteissa kontaminoitumisen ja ristikontaminaation välttämiseksi.

69 artikla

Säilyvyystutkimukset

Jos vaikuttava aine tai välituote pakataan uudelleen erityyppiseen astiaan kuin se, jota vaikuttavan aineen tai välituotteen valmistaja alun perin käytti, on tehtävä säilyvyystutkimukset, joilla perustellaan asetetut viimeiset käyttöpäivät tai uudelleentestauspäivät.

70 artikla

Tiedon välitys

Uudelleenpakkaamiseen tai uudelleenmerkitsemiseen osallistuvien toimijoiden

a) on välitettävä asiaankuuluvat tiedot asiakkailleen ja toimivaltaisille viranomaisille eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvästä jakelutavasta annetun komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/1280 19 artiklan säännösten mukaisesti;

b) varmistettava, että analyysitodistusten osalta noudatetaan 47 artiklaa.

XVIII LUKU

SOLUVILJELYLLÄ TAI FERMENTOINNILLA VALMISTETTUJA VAIKUTTAVIA AINEITA KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

71 artikla

Yleistä

1. Tätä lukua sovelletaan vaikuttaviin aineisiin ja niiden välituotteisiin, jotka on valmistettu soluviljelyllä tai fermentoinnilla luonnollisia tai rekombinanttiorganismeja käyttäen.

2. Tätä lukua sovelletaan siitä hetkestä alkaen, kun solupankkiampulli otetaan käytettäväksi vaikuttavan aineen tai sen välituotteiden valmistuksessa.

3. Soluviljelyn tai fermentoinnin avulla valmistettujen vaikuttavien aineiden tai välituotteiden osalta voi olla tarpeen valvoa alkukontaminaatiota, viruskontaminaatiota ja endotoksiineja valmistuksen aikana sekä seurata prosessia asianmukaisissa vaiheissa vaikuttavan aineen tai sen välituotteen lähteestä, valmistusmenetelmästä ja käyttötarkoituksesta riippuen.

4. Kontaminaatioriskin minimoimiseksi on käytettävä asianmukaisia laitteita ja suoritettava olosuhdevalvontaa. Ympäristöolosuhteiden laadulliset hyväksymiskriteerit ja seurantatiheys riippuvat tuotantovaiheesta ja tuotanto-olosuhteista (avoimet tai suljetut järjestelmät).

5. Prosessikontrollissa on otettava huomioon:

a) tarvittaessa työsolupankin ylläpito;

b) viljelmän asianmukainen siirrostus ja laajentaminen;

c) kriittisten toimintaparametrien hallinta fermentoinnin tai soluviljelyn aikana;

d) prosessin seuranta solujen kasvun, elinkelpoisuuden (useimpien soluviljelyprosessien osalta) ja tarvittaessa tuottavuuden osalta;

e) keräys- ja puhdistusmenettelyt, joilla poistetaan solut, soluperäiset jäämät ja elatusaineen komponentit ja suojataan samalla vaikuttavat aineet tai niiden välituotteet (erityisesti mikrobiologiselta) kontaminoitumiselta ja laadun heikkenemiseltä;

f) alkukontaminaation ja tarvittaessa endotoksiinipitoisuuksien seuranta asianmukaisissa tuotantovaiheissa;

g) tarvittaessa ihmisten käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintiä koskevia vaatimuksia käsittelevän kansainvälisen harmonisointineuvoston (ICH) Q5A-ohjeissa ([8]) kuvatut virusturvallisuuteen liittyvät näkökohdat.

6. Tarvittaessa on osoitettava, että elatusaineen ainesosat, isäntäsoluproteiinit, muut prosessiin liittyvät epäpuhtaudet, tuotteeseen liittyvät epäpuhtaudet tai kontaminantit on poistettu.

72 artikla

Solupankkien ylläpito ja kirjanpito

1. Solupankkeihin pääsy on rajattava valtuutettuun henkilöstöön.

2. Solupankkeja on ylläpidettävä olosuhteissa, jotka on suunniteltu säilyttämään solujen elinkelpoisuus ja estämään kontaminaatio. Kansainvälinen ICH Q5A -ohje on otettava huomioon.

3. Solupankkiampullien käytöstä ja säilytysolosuhteista on pidettävä kirjaa.

4. Solupankkeja on tarvittaessa seurattava määräajoin sen määrittämiseksi, että ne soveltuvat käyttötarkoitukseensa.

([8]) ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

73 artikla

Soluviljely tai fermentointi

1. Jos solun substraatteja, elatusaineita, puskureita ja kaasuja on lisättävä aseptisesti, on mahdollisuuksien mukaan käytettävä suljettuja järjestelmiä. Jos siirrostus ensimmäiseen astiaan tai myöhemmät siirrot tai lisäykset (elatusaineet, puskurit) suoritetaan avoimissa astioissa, on toteutettava tarkastuksia ja menettelyjä kontaminaatioriskin minimoimiseksi.

2. Jos mikrobikontaminaatio voi vaikuttaa vaikuttavan aineen laatuun, avoimissa astioissa tapahtuva käsittely on suoritettava bioturvakaapissa tai vastaavalla tavalla valvotussa ympäristössä.

3. Henkilöstöllä on oltava asianmukainen vaatetus, ja sen on noudatettava erityisiä varotoimia viljelmien käsittelyssä.

4. Kriittisiä toimintaparametreja (esim. lämpötila, pH, sekoitusnopeus, kaasujen lisääminen, paine) on seurattava vahvistetun prosessin noudattamisen varmistamiseksi. Myös solujen kasvua, elinkelpoisuutta (useimmissa soluviljelyprosesseissa) ja tarvittaessa tuottavuutta on seurattava. Kriittiset parametrit vaihtelevat prosessista toiseen, ja klassisen fermentoinnin osalta tiettyjä parametreja (esim. solujen elinkelpoisuus) ei välttämättä tarvitse seurata.

5. Soluviljelylaitteet on puhdistettava ja steriloitava käytön jälkeen. Fermentointilaitteet on tarvittaessa puhdistettava ja desinfioitava tai steriloitava.

6. Elatusaineet on steriloitava ennen käyttöä, jos se on tarkoituksenmukaista vaikuttavan aineen laadun suojaamiseksi.

7. Kontaminaation havaitsemiseksi ja toteutettavien toimenpiteiden määrittämiseksi on oltava käytössä asianmukaiset menettelyt. Näihin menettelyihin on sisällyttävä ohjeet siitä, miten kontaminaation vaikutus tuotteeseen määritetään ja miten laitteet puhdistetaan ja palautetaan sellaiseen tilaan, että niitä voidaan käyttää seuraavissa erissä. Fermentointiprosessien aikana havaitut vieraat organismit on tunnistettava asianmukaisesti, ja tarvittaessa on arvioitava, millainen vaikutus niiden esiintymisellä on tuotteen laatuun. Näiden arviointien tulokset on otettava huomioon tuotetun materiaalin hävittämisessä.

8. Kontaminaatiotapahtumista on pidettävä kirjaa.

9. Jos laitteita käytetään useiden tuotteiden tuotantoon, tämän on perustuttava riskinarviointiin, ja tarvittaessa voidaan joutua tekemään lisätestejä eri tuotantojaksojen välillä suoritetun puhdistuksen jälkeen ristikontaminaation riskin ehkäisemiseksi.

74 artikla

Korjuu, eristäminen ja puhdistus

1. Korjuuvaiheet – joko solujen tai solukomponenttien poistamiseksi tai solukomponenttien keräämiseksi häiriön jälkeen – on suoritettava laitteissa ja tiloissa, jotka on suunniteltu minimoimaan kontaminaatioriski.

2. Keräys- ja puhdistusmenettelyjen, joilla poistetaan tai inaktivoidaan tuottava organismi, soluperäiset jäämät ja elatusaineen komponentit (samalla kun minimoidaan hajoaminen, kontaminoituminen ja laadun heikkeneminen), on oltava riittävät sen varmistamiseksi, että välituote tai vaikuttava aine otetaan talteen tasalaatuisena.

3. Kaikki laitteet on puhdistettava asianmukaisesti ja tarvittaessa desinfioitava käytön jälkeen. Useita peräkkäisiä eriä voidaan valmistaa ilman puhdistusta, jos välituotteen tai vaikuttavan aineen laatu ei vaarannu.

4. Jos käytetään avoimia järjestelmiä, puhdistus on suoritettava tuotteen laadun varmistamisen kannalta asianmukaisissa olosuhteissa.

5. Lisätarkastukset, kuten erityisten kromatografiahartsien käyttö tai lisätestaus, voivat olla tarkoituksenmukaisia, jos laitteita on tarkoitus käyttää useiden tuotteiden valmistuksessa. Näiden menetelmien käyttöönotto edellyttää riskinarviointia.

75 artikla

Virusten poisto- ja inaktivointivaiheet

1. Virusten poisto- ja inaktivointivaiheet on suoritettava niiden osalta validoitujen parametrien mukaisesti.

2. On toteutettava asianmukaiset varotoimet mahdollisen viruskontaminaation estämiseksi alkaen virusten poistoa tai inaktivointia edeltävistä aina niiden jälkeisiin vaiheisiin. Avoin käsittely on suoritettava tiloissa, jotka ovat erillisiä muista käsittelytoimista ja joissa on erillinen ilmankäsittely-yksikkö.

3. Samoja laitteita ei yleensä saa käyttää eri puhdistusvaiheissa. Jos käytetään samoja laitteita, ne on puhdistettava ja desinfioitava asianmukaisesti ennen kuin niitä käytetään uudelleen.

4. On toteutettava asianmukaiset varotoimet, jotta estetään mahdollinen viruksen siirtyminen (esim. laitteiden tai ympäristön välityksellä) aiemmista vaiheista.

XIX LUKU

KAASUMAISIA VAIKUTTAVIA AINEITA KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

76 artikla

Kaasumaiset vaikuttavat aineet

1. Kaasumaisen vaikuttavan aineen tuotantoa jatkuvatoimisessa prosessissa (esim. ilmaerotus) on seurattava jatkuvasti laadun osalta. Seurannan tulokset on säilytettävä siten, että kehityssuuntausten arviointi on mahdollista.

2. Kryogeenisen ja nesteytetyn kaasun siirtojen ja toimitusten sekä kaasupullojen ja siirrettävien kryogeenisten astioiden täyttämisen ja merkintöjen on täytettävä eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta annetun täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2025/2091 liitteessä III olevassa V.6.1 ja V.6.2 jaksossa vahvistetut vaatimukset.

XX LUKU

LOPPUSÄÄNNÖKSET

77 artikla

Voimaantulo ja soveltaminen

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

Sitä sovelletaan 16 päivästä heinäkuuta 2026.

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

Tehty Brysselissä 17 päivänä lokakuuta 2025.

Komission puolesta
Puheenjohtaja
Ursula VON DER LEYEN

LIITE

Vaikuttavien aineiden valmistuksen lähtökohta

Jäljempänä olevassa taulukossa esitetään, milloin vaikuttavan aineen lähtöaine tavallisesti syötetään valmistusprosessiin.

Valmistusmenetelmä	Vaikuttavien aineiden valmistusvaiheet				
Kemiallinen valmistus	Vaikuttavan aineen lähtöaineen tuotanto	Vaikuttavan aineen lähtöaineen syöttäminen prosessiin	Välituotte(id)en tuotanto	Eristäminen ja puhdistus	Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen
Eläinperäisistä lähteistä peräisin oleva vaikuttava aine	Elimen, nesteen tai kudoksen kerääminen	Alkuesikäsittely, sekoittaminen ja/tai ensikäsittely	Vaikuttavan aineen lähtöaineen syöttäminen prosessiin	Eristäminen ja puhdistus	Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen
Kasveista uutettu vaikuttava aine	Kasvien kerääminen	Alkuesikäsittely ja ensimmäinen uutto (ensimmäiset uutot)	Vaikuttavan aineen lähtöaineen syöttäminen prosessiin	Eristäminen ja puhdistus	Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen
Vaikuttavana aineena käytettävät yrttiuutteet	Kasvien kerääminen	Alkuesikäsittely ja ensimmäinen uutto (ensimmäiset uutot)		Lisäuutto	Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen
Hienonnetuista tai jauhetuista yrteistä koostuva vaikuttava aine	Kasvien kerääminen ja/tai viljely ja korjaaminen	Alkuesikäsittely/hienontaminen			Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen
Bioteknologia: fermentointi/soluviljely	Kantasolupankin ja työsolupankin perustaminen	Työsolupankin ylläpito	Soluviljely ja/tai fermentointi	Eristäminen ja puhdistus	Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen
”Klassinen” fermentointi vaikuttavan aineen tuottamiseksi	Solupankin perustaminen	Solupankin ylläpito	Solujen siirto fermentointiin	Eristäminen ja puhdistus	Fysikaalinen käsittely ja pakkaaminen

Niiden vaikuttavien aineiden valmistusvaiheet, joihin tätä asetusta sovelletaan, on merkitty harmaalla.