



GMP-utiset

13.2.2022
Mervi Saukkosaari
Ylitarkastaja, jaostopäällikkö



©Gettyimages/from Oleh Kucheriyaj

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

1

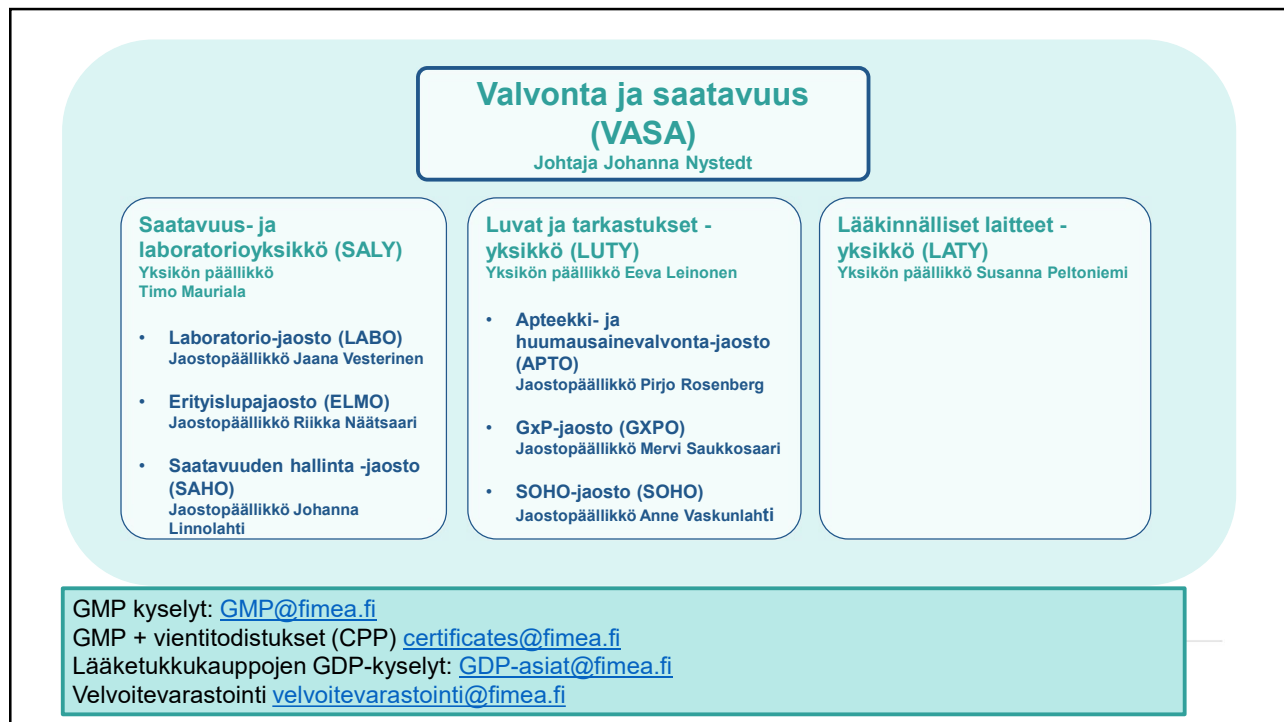
Sisältö

- Fimeasta
- GMP oppaan muutokset
- EU tarkastajaryhmä - EMA GMDP IWG

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

2



3

Fimean GMP/GDP tarkastajat



- 8 GMP-tarkastajaa
- 4 GDP-tarkastajaa
- osa tekee myös muita tarkastuksia: GLP, apteekit, sairaala-apteekit
- tarkastuksilla voi olla myös asiantuntijoita – mm. ATMP/ arvioitsijat, Fimean labra
- Fimeassa GMP/GDP-valvonta kuuluu GXPO:lle
- GMP-tarkastusten prosessi:
 - Tarkastus -> puutteiden luonnos -> tehtaan lausunto + CAPA-suunnitelma
 - > **raportti** + GMP-todistus (tai non-compliance)



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

4

fimea

Sivustohaku Lääkehaku Hae sivustolta... Svenska English Yhteystiedot

Lääketehtaat, -välittäjät ja -tukkukaupat

Toimiluvat

Nikotiinivalmisteiden myyntipaikat

Rekisteröidyt lääkkeiden välittäjät

GLP-valvonta

Valvoitevarastointi

Huumausainevalvonta

Eräkohtainen valvonta

Fimean laboratorio

GMP-todistukset

Geenitekniikka

Vientitodistukset (CPP)

Lait ja ohjeet

Kudosluvat

Biopankit

Fimea valvoo, turvaa ja kehittää

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Lääkehaku Saatavuushäiriöhaku

SAATAVUUSHÄIRIÖT

Miltä lääkkeiden saatavuus näytti vuonna 2022? →

ELÄINLÄÄKKEET

Tiettyjen mikrobilääkkeiden käyttökielto eläimillä alkaa helmikuussa 2023 →

Uutiset

Fimea käynnistää HTA-arvioinnin hemofilia B:n hoitoon tarkoitettua uudesta sairaalalääkkeestä
06. HELMIKUUTA 2023

Saatavuushäiriö lampaiden Bravoxin 10 klostridirokotteella
06. HELMIKUUTA 2023

Aamuwebinaarissa kuultiin kokemuksia biologisiin lääkkeisiin liittyviin patilasnäkemyksiin liittyvästä tutkimushankkeesta

HYVINVOINTIALUEET

Tietoa hyvinvointialueille toiminnan tueksi →

EUROOPAN FARMAKOPEA

Euroopan farmakopean 11. painos on voimassa →

5

Ohjaavaa tekstiä – tehtaat & tukut

[Lääketehtaiden toimiluvat](#)

Toimiluvan hakeminen

Lääketehtaiden GMP-tarkastukset

Muutokset lääketehtaan toiminnassa

Fimean käsittelyajat ja maksut

[Lääkettukkukauppojen toimiluvat](#)

[Lääkeaineiden \(vaikuttavien aineiden\) valmistajat, jakelijat ja maahantuojat](#)

Uudet toimijat

Vuosi-ilmoitukset ja muutokset rekisteriin

Kotimaiset lääketehtaat

Myönnetyt lääketehtas- ja tukkukauppaluvat

Kotimaiset lääketukkukaupat

UKK – GMP-tarkastuksista

Miten lääkkeenvalmistusta valvotaan EU:ssa? (+)

Mitä lääketehtaita Fimea valvoo? (+)

Tarkastustiheys (+)

GMP-tarkastusten tulos (+)

fimea

6

Viimeisimmät GMP muutokset

- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products julkaistu 8/2022
- Annex 21 Importation of Medicinal Products 8/2022 voimaan
- Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice, EMA/INS/GMP/258937/2022 6/2022 voimaan
- Covid and Brexit ohjeistoja
- GMP Q&A: Requirements for active substances used as starting materials in veterinary medicinal products (2/2022)



fimea

7

Covidista

- 2020 aloitettiin GMP/GDP -etätarkastuskäytäntö EU:ssa + pidennettiin GMP/GDP-todistuksia automaattisesti vuosittain
- Todistusten voimassaolo tällä hetkellä pidennetty v. 2023 loppuun, jos yksittäisten todistusten kestoa ei rajattu
- Tarkastukset jatkuvat etänä, hybridinä tai paikan päällä

Due to the restrictions caused by COVID-19, the period of validity GMP and GDP certificates issued by EEA authorities is automatically extended until the end of 2023, except where clarifying remarks in the document state otherwise.

Manufacturers, and importers and distributors must continue to comply with GMP/GDP and all other legal obligations.

On-site inspections are conducted where and when possible. Competent authorities reserve the right to perform risk based supervision of sites by either on-site inspections or distant assessments and, based on the outcome, may continue to issue, withdraw or restrict GMP certificates, as appropriate.

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

8

Esim.

Finnish Medicines Agency

CERTIFICATE NUMBER: FIMEA/2020/005457

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1,2}

Part 1

Issued following an inspection in accordance with:
Art. 80(5) of Directive 2001/82/EC as amended

The competent authority of Finland confirms the following:

The manufacturer: *Elanco Clinton Laboratories*

Site address: *10500 S State Road 63, Clinton, Indiana, 47842, United States*

DUNS Number: *03-913-8631*

Has been inspected in connection with marketing authorisation(s) listing manufacturers located outside of the European Economic Area in accordance with Art. 33(2) of Regulation 726/2004/EC.

Other

Distant Assessment

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2020-11-19**, it is considered that it complies with:

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 91/412/EC.³

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

¹The certificate referred to in paragraph 11(3) of Directive 2001/83/EC and 80(5) of Directive 2001/82/EC, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

²Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMP database.

³These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.

Part 2

Veterinary Medicinal Products

| 1 MANUFACTURING OPERATIONS | |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1.5 | Packaging |
| | 1.5.1 Primary Packaging |
| | 1.5.1.13 Tablets |
| 1.6 | Quality control testing |
| | 1.6.3 Chemical/Physical |

Clarifying remarks (for public users)

primary packaging and quality control (stability) of the finished product Comfortis chewable tablet

2021-01-07

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority of Finland

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

9

Covidista

- Alun perin 2020 julkaistut Covid-GMP/GDP joustot voimassa toistaiseksi – tavoite lääkkeiden saatavuuden takaaminen pandemian aikana
- QUESTIONS AND ANSWERS ON REGULATORY EXPECTATIONS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE DURING THE COVID-19 PANDEMIC
- https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/guidance_regulatory_covid19_en.pdf
 - Tavallista nopeammat muutokset toimitusketjussa
 - Etätyö, etäauditoinnit
 - Tilapäiset GMP/GDP-joustot rutiinilaatutyöhön mm. resurssisyyistä

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

10

GMP muutoksia tulossa – IWG work plan 2021-2023

Uusia työryhmiä - useat maailmanlaajuisia:

- Annex 11 - IT järjestelmät (Chapter 4)
- Eläinlääkkeiden GMP - 2025 mennessä
- Ollut kuultavana:
 - Annex 4 & 5 (concept papers) – aikataulu todennäköisesti yhtä aikaa vet GMP:n kanssa
 - Uusi Q&A : The Physical Attendance And The Location Of Personal Residency Of The Qualified Person
- Nitrosamiinien rajoittaminen/ lisäohjeita API valmistajien auditointeihin – mm. Annex 15, 16, API GMP/ICH Q7
- Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information – mm. lakiviitteet
- Humaanilainsäädännön päivitys GMDP:n osalta

fimea

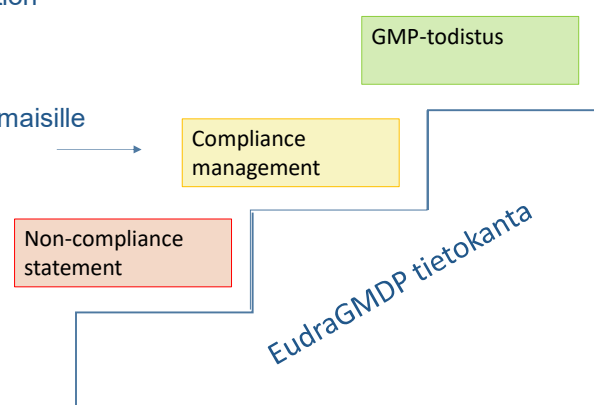
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

11

Tulossa uusi EU-työkalu lääketehaiden & lääketukkukauppojen arviointiin

- Sisältyy Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information - ohjeeseen

- Ns. "hälytystila", joka näkyy muille viranomaisille
- Mikäli rutiinitarkastuksien avulla ei saada laatuongelmia kuntoon riittävässä ajassa
- Käytännön soveltaminen riippuu maiden lainsäädännöstä



fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

12

Muita painopisteitä – IWG work plan 2021-2023

- ICH, EDQM, teollisuus -yhteistyö
 - ICHQ9 Quality Risk Management, Q12 Lifecycle management, Q3 Continuous manufacturing, Q7 API GMP
 - Vuosittaiset kokoukset teollisuusyhdistysten kanssa
- ICMRA hankkeet
 - Pharmaceutical Quality Knowledge Management System (PQKMS)
 - Alaryhmiä, esim. hybriditarkastukset
- Tarkastusvirastojen laatujärjestelmät & keskenäiset auditoinnit (JAP, JRP)
 - EU, PIC/S, MRA

13

IWG – teollisuus (10.3.2022)

- Covid-19 joustot, ICMRA pilot
- EudraGMDP muutokset: eläinlääkeasetus & OMS
- EMA Innovation Taskforce meeting – palaute uusista teknologioista
- MRA-sopimukset: EU-USA laajennushankkeet
 - vet, vaccines & plasma products, 3rd countries
- Viimeisimmät GMP-julkaisut
- Keskustelua: Annex 4 & 5, QP etäsertifiointi (Q&A työn alla)
- Digitalisointi



14

Myyntiluvan haltijoiden valvonta

- Uusimmassa EU-lainsäädännössä & ohjeistuksessa MAH vastuuta korostettu
- Fimea voi tehdä tarkastuksia & valvontaa tarvittaessa riskiperusteisesti
- EU-tarkastajilla yhteinen ohje MAH-valvonnasta
- Lääkelaki 77§, eläinlääkeasetus 123§
- Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders EMA/419571/2021 (1/2022)
- Maksuasetuksessa on myös maksu erillisille MAH-tarkastuksille

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

15

EU-kauppasopimuksista – EU-USA MRA

- 7/2019 alkaen kattaa ihmisille tarkoitettut lääkkeet
 - vastavuoroinen tarkastusten hyväksyntä EU/USA
 - ei lääke-erien analyysejä EU:ssa
 - ei kata mm. ATMP, tutkimuslääkkeet
- Työ jatkuu sopimuksen laajentamisen eteen
 - Eläinlääkkeet
 - EU-maiden arviointi käynnissä
 - Analysointi EU:ssa voidaan jättää pois vasta, kun kaikki maat arvioitu
- Rokotteet & plasmatuotteet – käynnistynyt
- PAI-tarkastukset – ei vielä aikataulua olemassa

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

16

EU-kauppasopimuksista – UK

- Ei muutoksia tilanteeseen v. 2022 aikana
- UK 3. maa 2021 alusta alkaen
- Poikkeus: Pohjois-Irlanti EU-lääkelainsäädännön piirissä toistaiseksi
- EU – UK Trade and Cooperation Agreement
- Vastavuoroinen tarkastusten hyväksyntä EU/UK, 3. maiden osalta tapauskohtaisesti
- Sopimus kattaa eri lääkkeet laajasti
- UK virastojen GMDP-todistuksia ei enää ylläpidetä Eudrassa 2021 alusta alkaen
- MHRA:lla oma GMP-todistusten tietokanta: <https://cms.mhra.gov.uk/mhra/gmp>

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

17

Elämää klinisen tutkimusasetuksen & eläinlääkeasetuksen jälkeen

- Molemmat tulivat voimaan 1/2022, suoraan lainvoimaisia koko EU:ssa
- Eläinlääkeasetuksen implementointi Lääkelakiin + Fimean määräyksiin mahdollisimman pian

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

18

Lääketutkimusasetuksen vaikutus GMP:hen

- Lääketutkimusasetus 536/2014
 - Q&A (Dec2022) https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014_qa_en.pdf
- Tutkimuslääkkeiden hyviä tuotantotapoja koskeva delegoitu asetus 2017/1569
- Annex 13 = Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014
 - sovelletaan 31.1.2022 alkaen
- Fimean määräys 6/2022 - Lääkkeiden hyvät tuotantotavat sekä kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien lääkkeiden valmistusta koskevat vaatimukset, [linkki](#)

Viitteet

- Covid joustot: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/guidance_regulatory_covid19_en.pdf
- Sponsorin vastuut IMP käsittelyssä: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/guideline_handling_shipping_investigational-mp_en.pdf
- Kuulemisella ollut Q&A QP:sta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/public-consultation-concerning-physical-attendance-location-personal-residency-qualified-person_en.pdf
- MRA sopimukset: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>
- UK tarkastusten hyväksymisestä: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/international-collaboration-gmp-inspections>
- GMP ja GDP Q&A: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>
- Toistuvista Fimean GDP/GMP-alueen UKK:sta lisätään nettivuille uusia sitä mukaa, kun niitä tulee: https://www.fimea.fi/valvonta/laaketehtaat_ja_tukkukaupat/toimiluvat

Ennakkokysymykset

HUM rekisteröintilomake, mistä se löytyikään ja pitikö jotain ilmoittaa vuosittain?

https://www.fimea.fi/valvonta/laaketehaat_ ja_-tukkukaupat/toimiluvat:

Eläimille ja ihmisille tarkoitetuissa myyntiluvallisissa tai rekisteröidyissä lääkevalmisteissa käytettävien lääkeaineiden valmistus, jakelu ja maahantuonti EU:n/ETA:n ulkopuolelta edellyttää yrityksen rekisteröitymistä (Direktiivi 2011/62/EU 52a§, Eläinlääkeasetus 2019/695§, Lääkelaki 11§).

Lääkeaineiden valmistajien, maahantuojien ja jakelijoiden on lähetettävä API-rekisterin päivitystiedot Fimealle jokaisen kalenterivuoden loppuun.

Lisäksi toimijoiden on ilmoitettava Fimealle viipymättä muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa valmistettävien, maahantuotavien tai jaeltavien lääkeaineen laatuun



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

21

Ennakkokysymykset

Annex 16: Comparative study: Mikä on riittävä frekvenssi? Tuleeko kaikki saman valmisteen vahvuudet testata erikseen?

1.5.6 Where sampling is performed at a third country manufacturing site, the technical justification should include a formal **Quality Risk Management** process to identify and manage any risks associated with this approach. This should be fully documented and include at least the following elements:

I Audit of the manufacturing activity including any sampling activity at the third country site and evaluation of subsequent transportation steps of both the batch and samples to ensure that the samples are representative of the imported batch.

ii A comprehensive scientific study, including data to support any conclusions that **samples taken in the third country are representative of the batch after importation**. This study should at least include:

- Description of the **sampling** process in the third country.
 - Description of the transported **conditions** of the sample and the imported batch. Any differences should be justified.
 - Comparative **analysis** of samples taken in the third country and samples taken after importation.
 - Consideration of the **time** interval between sampling and importation of the batch and generation of data to support appropriate defined limits.
- iii. Provision for **random periodic analysis** of samples taken after importation to justify ongoing reliance on samples taken in a third country.

iv. A review of any **unexpected result** or confirmed out of specification result. These **may have implications for reliance** on sampling performed at the third country manufacturing site and should be notified to the Supervisory Authority for the site where certification is performed. Such an occurrence should be regarded as a potential quality defect and investigated in line with the guidance in Chapter 8 of EudraLex, Volume 4, Part I.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

22

Ennakkokysymykset

Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders - Onko Fimea alkanut tarkastaa myyntiluvan haltijoita GMP osalta?

Mikä on EU GMP guiden Annex 4:n ja Annex 5:n päivitysaikataulu?



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

23

Ennakkokysymykset – ajankohtaisia havaintoja GMP-tarkastuksilta

- Näytteet - edustavuus, luotettava laboratorio, ei tunnistusta joka astiasta
- Tilat/ laitteet
 - Kunnossapito/huolto/kvalifiointi, tiloihin pääsy, merkinnät
 - Ristikontaminaatoriskit, puhdistusvalidointi
 - Validoinnin perustelut & dokumentointi
- Toimittajat/ ulkoistus
 - API-valmistajien auditointi, sopimukset, toimitusketjun varmistaminen
 - Pätevyyden arviointi & valvonta
- IT – ei säännöllistä arviointia

- Tulevan Annex 1-valmiustaso vaihtelee
- Serialisointi
- Lääkkeiden saatavuus + varautuminen sähkö ym. katkokset



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

24

Ennakkokysymykset

Katsotaanko regulaation Regulaation (EU) 2016/161) artiklan 22 koskevan myös kauttakulkuliikennettä (transit) Sveitsin kautta, jossa EU:ssa valmistettu lääke-erä kuljetetaan EU-alueelle Sveitsin kautta? Erä maahantuodaan Suomeen MIA-luvalla ja erä QP-sertifioidaan maahantuonnin jälkeen.

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

25

Ennakkokysymykset

Lääke-laite kombinaatiot esim. oraalisuspensio ja mittalusikka valmistetaan lääketehaalla noudattaen Lääkediirektiiviä, EU GMP:tä ja pakkaus sinetöidään tehtaalla. MDR edellyttää jakelijaa varmistamaan, että jakelemassaan laitteessa on CE-merkki ja, että laitteella on ajantasainen DoC ja pakkauksen/laitteen merkinnät ja ohjeet vastaavat paikallisia kielivaatimuksia.

Voidaanko MDR:n vaatimukset osoittaa tehdyksi jo jakeluketjun alkupäässä, koska lääkedirektiivi / GMP edellyttää käyttämään vain hyväksytyjä toimittajia ja pakkausmateriaalit / komponentit ovat varmuudella oikeat ja jonka QP erää sertifioidessaan vahvistaa. MDR tuo hieman lisäarvotonta työtä paikalliselle jakelijalle, koska sen hyvää tarkoittavat seikat on jo huomioitu lääketehaalla.

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

26

Lääketieteelliset laitteet - yhteystiedot

- Viranomaiskyselyt ja yleiset tiedustelut: laiteinfo@fimea.fi (medicaldevice@fimea.fi)
- Kliiniset laitetutkimukset ja suorituskyvynarvioinnit: laitetutkimus@fimea.fi (cie@fimea.fi)
- Rekisteröintiasiat, vientitodistuspyynnöt: laiterekisteri@fimea.fi
- Vaaratilanneilmoitukset: laitevaarat@fimea.fi (meddev.vigilance@fimea.fi)

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

27

Kiitos!

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Mervi Saukkosaari, GXPO
13.2.2023

28