

## ΚΑΤ' ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2017/1569 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 23ης Μαΐου 2017

για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τη θέσπιση αρχών και κατευθυντήριων γραμμών των κανόνων καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, και με τη θέσπιση διαδικασιών επιτεώρησης

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ<sup>(1)</sup>, και ειδικότερα το άρθρο 63 παράγραφος 1,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Οι κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο διασφαλίζουν τη συνέπεια μεταξύ παρτίδων του ίδιου υπό έρευνα φαρμάκου που χρησιμοποιούνται στην ίδια ή σε διαφορετικές κλινικές δοκιμές, καθώς και τη δέουσα τεκμηρίωση και αιτιολόγηση τυχόν αλλαγών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης υπό έρευνα φαρμάκου. Η παρασκευή υπό έρευνα φαρμάκων παρουσιάζει πρόσθετες προκλήσεις σε σύγκριση με την παρασκευή φαρμάκων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας, διότι δεν υφίστανται τυποποιημένες διαδικασίες ενώ υπάρχει ποικιλία όσον αφορά τον σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών και, κατά συνέπεια, των συσκευασιών. Οι προκλήσεις αυτές οφείλονται στην ανάγκη, συχνά, για τυχαιοποίηση και απόκρυψη της ταυτότητας των υπό έρευνα φαρμάκων για τους σκοπούς της κλινικής δοκιμής (τυφλοποίηση). Η τοξικότητα, η ισχύς και το δυναμικό ευαισθητοποίησης των υπό έρευνα φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο ενδέχεται να μην είναι πλήρως κατανοητά κατά τον χρόνο διεξαγωγής της δοκιμής, και η ανάγκη ελαχιστοποίησης όλων των κινδύνων διασταυρούμενης επιμόλυνσης έχει συνεπώς μεγαλύτερη σημασία από ό,τι για τα φάρμακα που έχουν λάβει άδεια. Εξαιτίας αυτής της πολυπλοκότητας, οι εργασίες παρασκευής θα πρέπει να υπόκεινται σε εξαιρετικά αποτελεσματικό σύστημα ποιότητας των φαρμάκων.
- (2) Οι κανόνες καλής παραγωγής τόσο για τα φάρμακα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας όσο και για τα υπό έρευνα φάρμακα βασίζονται στις ίδιες αρχές. Οι ίδιες μονάδες παρασκευής συχνά παρασκευάζουν τόσο υπό έρευνα φάρμακα όσο και φάρμακα τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο θα πρέπει να ευθυγραμμίζονται όσο το δυνατόν περισσότερο με εκείνες που εφαρμόζονται στα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο.
- (3) Σύμφωνα με το άρθρο 61 παράγραφος 5 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, ορισμένες διαδικασίες δεν απαιτούν την άδεια που προβλέπεται στο άρθρο 61 παράγραφος 1 του εν λόγω κανονισμού. Σύμφωνα με το άρθρο 63 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, οι κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα δεν εφαρμόζονται σε αυτές τις διαδικασίες.
- (4) Προκειμένου να είναι ο παρασκευαστής σε θέση να συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα, είναι αναγκαία η συνεργασία μεταξύ του παρασκευαστή και του χορηγού. Ομοίως, για τη συμμόρφωση του χορηγού με τις απαιτήσεις του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, είναι αναγκαία η συνεργασία με τον παρασκευαστή. Στην περίπτωση που ο παρασκευαστής και ο χορηγός είναι διαφορετικές νομικές οντότητες, οι υποχρεώσεις του παρασκευαστή έναντι του χορηγού και αντιστρόφως θα πρέπει να καθορίζονται στο πλαίσιο τεχνικής συμφωνίας που θα συνάπτεται μεταξύ τους. Μια τέτοιου είδους συμφωνία θα πρέπει να προβλέπει την ανταλλαγή εκθέσεων επιτεώρησης και πληροφοριών σχετικά με ζητήματα ποιότητας.
- (5) Τα υπό έρευνα φάρμακα που εισάγονται στην Ένωση θα πρέπει να παρασκευάζονται με εφαρμογή προτύπων ποιότητας τα οποία είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με αυτά που εφαρμόζονται στην Ένωση. Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να επιτρέπεται να εισάγονται στην Ένωση μόνο φάρμακα που παρασκευάζονται από παρασκευαστή σε τρίτη χώρα ο οποίος έχει λάβει ή δικαιούται άδεια παρασκευής σύμφωνα με τη νομοθεσία της χώρας στην οποία είναι εγκατεστημένος.
- (6) Όλοι οι παρασκευαστές θα πρέπει να διαθέτουν αποτελεσματικό σύστημα διασφάλισης της ποιότητας των οικείων δραστηριοτήτων παρασκευής ή εισαγωγής. Προκειμένου να είναι αποτελεσματικό, ένα τέτοιο σύστημα απαιτεί την

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 158 της 27.5.2014, σ. 1.

εφαρμογή συστήματος ποιότητας των φαρμάκων. Η ορθή τεκμηρίωση αποτελεί βασικό τμήμα του συστήματος διασφάλισης ποιότητας. Το σύστημα τεκμηρίωσης των παρασκευαστών καθιστά δυνατή την αναδρομή στο ιστορικό της παρασκευής κάθε παρτίδας και σε τυχόν αλλαγές που γίνονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός υπό έρευνα φαρμάκου.

- (7) Θα πρέπει να θεσπιστούν αρχές και κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα όσον αφορά τη διαχείριση της ποιότητας, το προσωπικό, τις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό, την τεκμηρίωση, την παραγωγή, τον έλεγχο ποιότητας, τις εξωτερικές αναθέσεις, τις καταγγελίες και την απόσυρση προϊόντων, καθώς και την αυτοεπιθεώρηση.
- (8) Κρίνεται σκόπιμο να απαιτείται φάκελος προδιαγραφών προϊόντος που θα συγκεντρώνει και θα περιέχει όλα τα βασικά έγγραφα αναφοράς, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα υπό έρευνα φάρμακα παρασκευάζονται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα και με την άδεια διεξαγωγής κλινικών δοκιμών.
- (9) Εξαιτίας των ειδικών χαρακτηριστικών των υπό έρευνα φαρμάκων προηγμένης θεραπείας, οι διατάξεις όσον αφορά τους κανόνες καλής παραγωγής θα πρέπει να προσαρμόζονται στα εν λόγω φάρμακα σύμφωνα με μια προσέγγιση που θα βασίζεται στον κίνδυνο. Όσον αφορά τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στο εσωτερικό της Ένωσης, το άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου<sup>(1)</sup> προβλέπει τέτοιου είδους προσαρμογή. Στις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής που αναφέρονται στο άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 θα πρέπει να ορίζονται επίσης οι απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που θα εφαρμόζονται στα υπό έρευνα φάρμακα προηγμένων θεραπειών.
- (10) Για να διασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα, θα πρέπει να καθοριστούν διατάξεις για τις επιθεωρήσεις από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών. Τα κράτη μέλη δεν θα πρέπει να υποχρεούνται να επιθεωρούν τους παρασκευαστές υπό έρευνα φαρμάκων σε τρίτες χώρες σε τακτική βάση. Η ανάγκη για τέτοιου είδους επιθεωρήσεις θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με μια προσέγγιση βάσει κινδύνου, αλλά οι παρασκευαστές από τρίτες χώρες θα πρέπει να υποβάλλονται σε επιθεώρηση τουλάχιστον στην περίπτωση που υπάρχει υπόνοια ότι τα υπό έρευνα φάρμακα δεν παρασκευάζονται με εφαρμογή προτύπων ποιότητας που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που εφαρμόζονται στην Ένωση.
- (11) Οι επιθεωρητές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής σχετικά με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο. Για την επίτευξη και διατήρηση της αμοιβαίας αναγνώρισης των ευρημάτων της επιθεώρησης στην Ένωση και για τη διευκόλυνση της συνεργασίας των κρατών μελών, θα πρέπει να αναπτυχθούν κοινά αναγνωρισμένα πρότυπα για τη διενέργεια επιθεωρήσεων σχετικά με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα υπό τη μορφή διαδικασιών. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής και οι διαδικασίες αυτές θα πρέπει να τηρούνται και να επικαιροποιούνται τακτικά, σύμφωνα με τις τεχνολογικές και επιστημονικές εξελίξεις.
- (12) Κατά τη διάρκεια των επιθεωρήσεων μιας μονάδας, οι επιθεωρητές θα πρέπει να ελέγχουν αν η μονάδα συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παραγωγής τόσο για τα υπό έρευνα φάρμακα όσο και για τα φάρμακα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, και προκειμένου να διασφαλιστεί η αποτελεσματική εποπτεία, οι διαδικασίες και οι εξουσίες για τη διενέργεια επιθεωρήσεων με σκοπό την επαλήθευση της τήρησης των κανόνων καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο θα πρέπει να εναρμονιστούν όσο το δυνατόν περισσότερο με εκείνες που αφορούν τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο.
- (13) Προκειμένου να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα των επιθεωρήσεων, οι επιθεωρητές θα πρέπει να διαθέτουν κατάλληλες εξουσίες.
- (14) Τα κράτη μέλη θα πρέπει να είναι σε θέση να αναλαμβάνουν δράση σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο.
- (15) Οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να υποχρεούνται να θεσπίζουν συστήματα ποιότητας προκειμένου να διασφαλίζουν την τήρηση και τη συνεχή παρακολούθηση των διαδικασιών επιθεώρησης. Για την άρτια λειτουργία του, ένα σύστημα ποιότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει οργανωτική δομή, σαφείς πρακτικές και διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας που πρέπει να ακολουθούν οι επιθεωρητές κατά την εκτέλεση των καθηκόντων τους, σαφώς καθορισμένες λεπτομέρειες όσον αφορά τα καθήκοντα και τις αρμοδιότητες των επιθεωρητών, απαιτήσεις συνεχιζόμενης κατάρτισης, αλλά και επαρκείς πόρους και μηχανισμούς που αποσκοπούν στην εξάλειψη των περιπτώσεων μη συμμόρφωσης.
- (16) Ο παρών κανονισμός θα πρέπει να τεθεί σε εφαρμογή κατά την ίδια ημερομηνία με την οδηγία (ΕΕ) 2017/1572 της Επιτροπής<sup>(2)</sup>,

<sup>(1)</sup> Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121).

<sup>(2)</sup> Οδηγία (ΕΕ) 2017/1572 της Επιτροπής, της 15ης Σεπτεμβρίου 2017, για τη συμπλήρωση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο (βλ. σελίδα 44 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας).

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

#### Άρθρο 1

#### Αντικείμενο

Με τον παρόντα κανονισμό θεσπίζονται οι αρχές και κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής όσον αφορά τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, για την παρασκευή ή εισαγωγή των οποίων απαιτείται άδεια κατά την έννοια του άρθρου 61 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, και ορίζονται διαδικασίες για τις επιθεωρήσεις των παρασκευαστών όσον αφορά τη συμμόρφωση με τους κανόνες καλής παραγωγής σύμφωνα με το άρθρο 63 παράγραφος 4 του εν λόγω κανονισμού.

#### Άρθρο 2

#### Ορισμοί

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) «παρασκευαστής»: κάθε πρόσωπο που ασκεί δραστηριότητες για τις οποίες απαιτείται άδεια σύμφωνα με το άρθρο 61 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014·
- 2) «παρασκευαστής σε τρίτη χώρα»: κάθε πρόσωπο που είναι εγκατεστημένο σε τρίτη χώρα και εκτελεί εργασίες παρασκευής στη χώρα αυτή·
- 3) «φάκελος προδιαγραφών προϊόντος»: φάκελος αναφοράς που περιέχει ή παραπέμπει σε αρχεία τα οποία περιλαμβάνουν όλες τις πληροφορίες που είναι αναγκαίες για την κατάρτιση λεπτομερών γραπτών οδηγιών σχετικά με την επεξεργασία, τη συσκευασία, τον έλεγχο ποιότητας, τις δοκιμές και την αποδέσμευση παρτίδων υπό έρευνα φαρμάκου, καθώς και τη διενέργεια πιστοποίησης παρτίδας·
- 4) «επικύρωση»: ανάληψη δράσης προκειμένου να αποδειχθεί, σύμφωνα με τις αρχές των κανόνων καλής παραγωγής, ότι κάθε διαδικασία, διεργασία, εξοπλισμός, υλικό, δραστηριότητα ή σύστημα αποφέρει όντως τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

### ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΛΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

#### Άρθρο 3

#### Συμμόρφωση με τους κανόνες καλής παραγωγής

1. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι οι εργασίες παρασκευής εκτελούνται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που προσδιορίζονται στον παρόντα κανονισμό και για τα οποία απαιτείται άδεια σύμφωνα με το άρθρο 61 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

2. Κατά την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων, ο κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 61 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 διασφαλίζει ότι τα προϊόντα παρασκευάστηκαν με εφαρμογή προτύπων ποιότητας που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό και στον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 536/2014, και ότι ο παρασκευαστής σε τρίτη χώρα διαθέτει ή δικαιούται άδεια, σύμφωνα με τη νομοθεσία της χώρας αυτής, για την παρασκευή των συγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων στην εν λόγω τρίτη χώρα.

#### Άρθρο 4

#### Συμμόρφωση με την άδεια διεξαγωγής κλινικών δοκιμών

1. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι όλες οι εργασίες παρασκευής υπό έρευνα φαρμάκων εκτελούνται σύμφωνα με τα έγγραφα και τις πληροφορίες που παρέχονται από τον χορηγό δυνάμει του άρθρου 25 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 και βάσει της άδειας που έχει ληφθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο κεφάλαιο ΙΙ ή, σε περίπτωση μετέπειτα τροποποίησης των εγγράφων και των πληροφοριών, στο κεφάλαιο ΙΙΙ του προαναφερθέντος κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

2. Ο παρασκευαστής επανεξετάζει σε τακτά χρονικά διαστήματα τις μεθόδους παραγωγής του λαμβάνοντας υπόψη την επιστημονική και τεχνική πρόοδο και την πείρα που έχει αποκτήσει ο χορηγός κατά την ανάπτυξη του υπό έρευνα φαρμάκου.

Ο παρασκευαστής ενημερώνει τον χορηγό σχετικά με την επανεξέταση των μεθόδων παρασκευής στην οποία προβαίνει ο ίδιος.

Όταν, σε συνέχεια επανεξέτασης, είναι αναγκαία τροποποίηση της άδειας διεξαγωγής κλινικής δοκιμής, η αίτηση τροποποίησης υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 16 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, όταν η αλλαγή στην κλινική δοκιμή συνιστά ουσιώδη τροποποίηση, ή η τροποποίηση πραγματοποιείται σύμφωνα με το άρθρο 81 παράγραφος 9 του εν λόγω κανονισμού, όταν η αλλαγή στην κλινική δοκιμή είναι επουσιώδης.

**Άρθρο 5****Σύστημα ποιότητας φαρμάκων**

1. Ο παρασκευαστής καταρτίζει, εφαρμόζει και τηρεί αποτελεσματικά οργανωμένες διαδικασίες ώστε να διασφαλίζεται ότι τα υπό έρευνα φάρμακα χαρακτηρίζονται από την ποιότητα που απαιτείται για την προβλεπόμενη χρήση τους. Οι εν λόγω διαδικασίες περιλαμβάνουν τη θέσπιση κανόνων καλής παραγωγής και ελέγχου ποιότητας.
2. Τα υψηλόβαθμα στελέχη και το προσωπικό από άλλα τμήματα συμμετέχουν στη θέσπιση του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων.

**Άρθρο 6****Προσωπικό**

1. Σε κάθε μονάδα παρασκευής, ο παρασκευαστής έχει στη διάθεσή του επαρκή αριθμό ικανού και κατάλληλα ειδικευμένου προσωπικού, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα υπό έρευνα φάρμακα χαρακτηρίζονται από την ποιότητα που απαιτείται για την προβλεπόμενη χρήση τους.
2. Τα καθήκοντα των μελών του διοικητικού και εποπτικού προσωπικού, συμπεριλαμβανομένων των ειδικευμένων προσώπων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εφαρμογή των κανόνων καλής παραγωγής πρέπει να προσδιορίζονται στην περιγραφή καθηκόντων τους. Οι μεταξύ τους ιεραρχικές σχέσεις καθορίζονται σε οργανόγραμμα. Το οργανόγραμμα και οι περιγραφές καθηκόντων εγκρίνονται σύμφωνα με τις εσωτερικές διαδικασίες του παρασκευαστή.
3. Το προσωπικό που αναφέρεται στην παράγραφο 2 διαθέτει επαρκή εξουσία για την ορθή άσκηση των καθηκόντων του.
4. Το προσωπικό λαμβάνει αρχική και συνεχιζόμενη κατάρτιση που καλύπτει ειδικότερα τους ακόλουθους τομείς:
  - α) τη θεωρία και την εφαρμογή της έννοιας της ποιότητας των φαρμάκων·
  - β) τους κανόνες καλής παραγωγής.Ο παρασκευαστής επαληθεύει την αποτελεσματικότητα της κατάρτισης.
5. Ο παρασκευαστής ορίζει προγράμματα υγιεινής που περιλαμβάνουν διαδικασίες που αφορούν την υγεία, τις πρακτικές υγιεινής και την ενδυμασία του προσωπικού. Τα προγράμματα προσαρμόζονται στις προς εκτέλεση εργασίες παρασκευής. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει την τήρηση των προγραμμάτων.

**Άρθρο 7****Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός**

1. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι η τοποθέτηση, ο σχεδιασμός, η κατασκευή, η προσαρμογή και η συντήρηση των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού γίνονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός να είναι κατάλληλα για τις εργασίες για τις οποίες προορίζονται.
2. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι η διάταξη, ο σχεδιασμός και η χρήση των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού γίνονται με τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι σφάλματος και να επιτρέπεται ο αποτελεσματικός καθαρισμός και η συντήρησή τους προκειμένου να αποφεύγεται η άμεση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση και κάθε άλλη ανεπιθύμητη επίδραση στην ποιότητα του υπό έρευνα φαρμάκου.
3. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούνται για εργασίες παρασκευής κρίσιμες για την ποιότητα των υπό έρευνα φαρμάκων υπόκεινται στην κατάλληλη πιστοποίηση και επικύρωση.

**Άρθρο 8****Τεκμηρίωση**

1. Ο παρασκευαστής δημιουργεί και τηρεί σύστημα τεκμηρίωσης, στο οποίο καταγράφονται τα ακόλουθα, λαμβανομένων κατά περίπτωση υπόψη των δραστηριοτήτων που ασκούνται:
  - α) προδιαγραφές·
  - β) μέθοδοι παρασκευής·
  - γ) οδηγίες επεξεργασίας και συσκευασίας·

- δ) διαδικασίες και πρωτόκολλα, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών που περιλαμβάνουν γενικές εργασίες παρασκευής και συνθήκες·
- ε) μητρώα τα οποία καλύπτουν ειδικότερα τις διάφορες εργασίες παρασκευής που εκτελούνται, και μητρώα παρτίδων·
- στ) συμφωνίες τεχνικού περιεχομένου·
- ζ) πιστοποιητικά ανάλυσης.

Τα συγκεκριμένα για κάθε υπό έρευνα φάρμακο έγγραφα είναι συνεπή με τον αντίστοιχο φάκελο προδιαγραφών προϊόντος.

2. Το σύστημα τεκμηρίωσης διασφαλίζει την ποιότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων. Τα έγγραφα είναι σαφή, χωρίς λάθη και ενημερωμένα.

3. Ο παρασκευαστής διατηρεί τον φάκελο προδιαγραφών προϊόντος και τα έγγραφα τεκμηρίωσης παρτίδας για τουλάχιστον πέντε έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής στην οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα.

4. Όταν τα έγγραφα τεκμηρίωσης αποθηκεύονται με χρήση ηλεκτρονικών, φωτογραφικών και άλλων συστημάτων επεξεργασίας δεδομένων, ο παρασκευαστής προβαίνει προηγουμένως σε επικύρωση των συστημάτων για να διασφαλίσει ότι τα δεδομένα θα αποθηκευτούν με κατάλληλο τρόπο κατά την περίοδο αποθήκευσης που ορίζεται στην παράγραφο 3. Τα δεδομένα που αποθηκεύονται από τα συστήματα αυτά διατίθενται αμέσως και είναι ευανάγνωστα.

5. Τα ηλεκτρονικά αποθηκευμένα δεδομένα προστατεύονται έναντι παράνομης πρόσβασης, απώλειας ή καταστροφής των δεδομένων μέσω τεχνικών όπως αντιγραφή, αποθήκευση και μεταφορά σε άλλο σύστημα αποθήκευσης. Τηρείται ημερολόγιο ελέγχου, δηλαδή καταγραφή όλων των σχετικών αλλαγών και διαγραφών των δεδομένων αυτών.

6. Τα έγγραφα τεκμηρίωσης παρέχονται στην αρμόδια αρχή κατόπιν αιτήματος.

#### Άρθρο 9

#### Παραγωγή

1. Ο παρασκευαστής εκτελεί τις εργασίες παραγωγής σύμφωνα με προκαθορισμένες οδηγίες και διαδικασίες.

Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι διατίθενται κατάλληλοι και επαρκείς πόροι για τη διεξαγωγή ελέγχων κατά τη διαδικασία παραγωγής, καθώς και ότι όλες οι παρεκκλίσεις από την παραγωγική διαδικασία και όλα τα ελαττωματικά προϊόντα καταγράφονται και εξετάζονται διεξοδικά.

2. Ο παρασκευαστής λαμβάνει κατάλληλα τεχνικά ή οργανωτικά μέτρα για την αποφυγή της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και της ανεπιθύμητης ανάμειξης ουσιών. Ιδιαίτερη προσοχή δίδεται στον χειρισμό των υπό έρευνα φαρμάκων κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση κάθε ενέργειας τυφλοποίησης.

3. Η διαδικασία παρασκευής επικυρώνεται στο σύνολό της, στον βαθμό που αυτό ενδείκνυται, λαμβανομένου υπόψη του σταδίου ανάπτυξης του προϊόντος.

Ο παρασκευαστής προσδιορίζει τα στάδια της διαδικασίας που εγγυώνται την ασφάλεια του συμμετέχοντος στη δοκιμή, όπως αποστείρωση, και την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των δεδομένων που παράγονται στο πλαίσιο της κλινικής δοκιμής. Αυτά τα κρίσιμα στάδια της διαδικασίας επικυρώνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Όλα τα στάδια σχεδιασμού και ανάπτυξης της διαδικασίας παρασκευής τεκμηριώνονται πλήρως.

#### Άρθρο 10

#### Έλεγχος ποιότητας

1. Ο παρασκευαστής δημιουργεί και διατηρεί ένα σύστημα ελέγχου ποιότητας, το οποίο τίθεται υπό την αρμοδιότητα ατόμου που διαθέτει τα απαιτούμενα προσόντα και το οποίο είναι ανεξάρτητο από την παραγωγή.

Το εν λόγω άτομο έχει πρόσβαση σε ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου ποιότητας που διαθέτουν κατάλληλο προσωπικό και εξοπλισμό ώστε να διεξάγουν εξετάσεις και δοκιμές για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας και τα ενδιάμεσα και τα τελικά υπό έρευνα φάρμακα.

2. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι τα εργαστήρια ελέγχου ποιότητας συμμορφώνονται με τις πληροφορίες που παρέχονται στον φάκελο της αίτησης, όπως αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, σύμφωνα με τα όσα προβλέπονται στα κράτη μέλη.

3. Σε περίπτωση εισαγωγής υπό έρευνα φαρμάκων από τρίτες χώρες, δεν είναι υποχρεωτικός ο αναλυτικός έλεγχος στην Ένωση.

4. Κατά τον τελικό έλεγχο του τελικού υπό έρευνα φαρμάκου και πριν από τη διάθεσή του από τον παρασκευαστή στην αγορά, ο παρασκευαστής λαμβάνει υπόψη:
- α) τα αναλυτικά αποτελέσματα·
  - β) τις συνθήκες παραγωγής·
  - γ) τα αποτελέσματα των ελέγχων κατά τη διαδικασία παραγωγής·
  - δ) την εξέταση των εγγράφων παρασκευής·
  - ε) τη συμμόρφωση του προϊόντος με τις προδιαγραφές του·
  - στ) τη συμμόρφωση του προϊόντος με την άδεια εκτέλεσης κλινικών δοκιμών·
  - ζ) την εξέταση της τελικής συσκευασίας.

#### Άρθρο 11

##### Διατήρηση δειγμάτων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας

1. Ο παρασκευαστής διατηρεί επαρκή δείγματα από κάθε παρτίδα χύδην προϊόντος, από τα βασικά στοιχεία συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε παρτίδα τελικού υπό έρευνα φαρμάκου και από κάθε παρτίδα τελικού υπό έρευνα φαρμάκου επί τουλάχιστον δύο έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής στην οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα.

Δείγματα των πρώτων υλών, εκτός από διαλύτες, αέρια ή νερό, που χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία παρασκευής διατηρούνται από τον παρασκευαστή για τουλάχιστον δύο έτη μετά τη διάθεση στην αγορά του υπό έρευνα φαρμάκου. Ωστόσο, η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί, εάν ο χρόνος ζωής της πρώτης ύλης, όπως υποδεικνύεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι συντομότερος.

Σε κάθε περίπτωση, τα δείγματα φυλάσσονται από τον παρασκευαστή και τίθενται στη διάθεση της αρμόδιας αρχής.

2. Κατόπιν αιτήσεως του παρασκευαστή, η αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέψει παρέκκλιση από την παράγραφο 1 όσον αφορά τη δειγματοληψία και τη διατήρηση της πρώτης ύλης και για ορισμένα προϊόντα που παρασκευάζονται μεμονωμένα ή σε μικρές ποσότητες ή σε περίπτωση που η αποθήκευσή τους θα προκαλούσε προβλήματα.

#### Άρθρο 12

##### Αρμοδιότητες του ειδικευμένου προσώπου

1. Το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 61 παράγραφος 2 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 είναι αρμόδιο για τα ακόλουθα:

- α) στην περίπτωση που τα υπό έρευνα φάρμακα παρασκευάζονται στο οικείο κράτος μέλος, την επαλήθευση ότι κάθε παρτίδα παραγωγής παρασκευάστηκε και ελέγχθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κανόνων καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό και τις πληροφορίες που έχουν παρασχεθεί δυνάμει του άρθρου 25 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, λαμβανομένων υπόψη των κατευθυντήριων γραμμών που προβλέπονται στο άρθρο 63 παράγραφος 1 του εν λόγω κανονισμού·
- β) στην περίπτωση που τα υπό έρευνα φάρμακα παρασκευάζονται σε τρίτη χώρα, την επαλήθευση ότι κάθε παρτίδα παραγωγής παρασκευάστηκε και ελέγχθηκε σύμφωνα με πρότυπα ποιότητας που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό και τις πληροφορίες που έχουν παρασχεθεί δυνάμει του άρθρου 25 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, λαμβανομένων υπόψη των κατευθυντήριων γραμμών που προβλέπονται στο άρθρο 63 παράγραφος 1 του εν λόγω κανονισμού.

Το ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιεί σε μητρώο ή αντίστοιχο έγγραφο που παρέχεται για τον σκοπό αυτό ότι κάθε παρτίδα παραγωγής συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην παράγραφο 1.

2. Το μητρώο ή αντίστοιχο έγγραφο επικαιροποιείται κατά τη διάρκεια των εργασιών και παραμένει στη διάθεση της αρμόδιας αρχής για τουλάχιστον πέντε έτη μετά την ολοκλήρωση ή την επίσημη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα του προϊόντος.

#### Άρθρο 13

##### Εξωτερική ανάθεση εργασιών

1. Σε περίπτωση εξωτερικής ανάθεσης εργασίας παρασκευής ή εργασίας σχετιζόμενης με την παρασκευή, η εξωτερική ανάθεση αποτελεί αντικείμενο γραπτής σύμβασης.

2. Στη σύμβαση καθορίζονται με σαφήνεια οι αρμοδιότητες κάθε μέρους. Ορίζεται επίσης η υποχρέωση του μέρους στο οποίο ανατίθενται οι εργασίες να συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παραγωγής και καθορίζεται ο τρόπος με τον οποίο το αρμόδιο για την πιστοποίηση κάθε παρτίδας ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να ασκεί τα καθήκοντά του.
3. Το μέρος στο οποίο ανατίθενται οι εργασίες δεν αναθέτει, χωρίς γραπτή έγκριση του αναθέτοντος, σε υπεργολάβους εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει βάσει της σύμβασης.
4. Το μέρος στο οποίο ανατίθενται οι εργασίες συμμορφώνεται με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής που εφαρμόζονται στις εν λόγω εργασίες και υποβάλλεται σε επιθεωρήσεις που διεξάγονται από την αρμόδια αρχή σύμφωνα με το άρθρο 63 παράγραφος 4 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

#### Άρθρο 14

### Καταγγελίες, απόσυρση προϊόντων και επείγουσα άρση της τυφλοποίησης

1. Ο παρασκευαστής εφαρμόζει, σε συνεργασία με τον χορηγό, σύστημα καταγραφής και εξέτασης καταγγελιών, σε συνδυασμό με ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση και ανά πάσα στιγμή απόσυρση υπό έρευνα φαρμάκων που έχουν ήδη εισαχθεί στο δίκτυο διανομής. Ο παρασκευαστής καταγράφει και διερευνά κάθε καταγγελία που αφορά ελάττωμα και ενημερώνει τον χορηγό και την αρμόδια αρχή των ενδιαφερόμενων κρατών μελών για κάθε ελάττωμα το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε απόσυρση προϊόντων ή στον αφύσικο περιορισμό της προσφοράς.

Προσδιορίζονται όλα τα κέντρα δοκιμών και στο μέτρο του δυνατού αναφέρονται οι χώρες προορισμού.

Σε περίπτωση εγκεκριμένου υπό έρευνα φαρμάκου, ο παρασκευαστής, σε συνεργασία με τον χορηγό, ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τυχόν ελάττωμα που θα μπορούσε να συνδέεται με το φάρμακο αυτό.

2. Όταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής απαιτείται απόκρυψη της ταυτότητας των υπό έρευνα φαρμάκων, ο παρασκευαστής σε συνεργασία με τον χορηγό εφαρμόζει διαδικασία για την ταχεία αποκάλυψη της ταυτότητας των φαρμάκων, όπου αυτό είναι αναγκαίο για την έγκαιρη απόσυρση όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1. Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι η διαδικασία αποκαλύπτει την ταυτότητα του φαρμάκου μόνο στον βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο.

#### Άρθρο 15

### Αυτοεπιθεώρηση από τον παρασκευαστή

Ο παρασκευαστής διεξάγει τακτικές επιθεωρήσεις στο πλαίσιο του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων, ώστε να παρακολουθεί την εφαρμογή και την τήρηση των κανόνων καλής παραγωγής. Λαμβάνει δε όλα τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα και κάθε αναγκαίο προληπτικό μέτρο.

Ο παρασκευαστής τηρεί αρχεία όλων των επιθεωρήσεων αυτού του είδους και τυχόν διορθωτικών ή προληπτικών μέτρων που λαμβάνονται ακολούθως.

#### Άρθρο 16

### Υπό έρευνα φάρμακα προηγμένης θεραπείας

Οι αρχές καλής παραγωγής προσαρμόζονται στα ειδικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας όταν χρησιμοποιούνται ως υπό έρευνα φάρμακα. Τα υπό έρευνα φάρμακα, τα οποία αποτελούν ταυτόχρονα φάρμακα προηγμένης θεραπείας, παρασκευάζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007.

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

#### ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ

#### Άρθρο 17

### Εποπτεία μέσω επιθεώρησης

1. Μέσω τακτικών επιθεωρήσεων, όπως αναφέρονται στο άρθρο 63 παράγραφος 4 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, το κράτος μέλος διασφαλίζει ότι οι κάτοχοι άδειας, όπως αναφέρεται στο άρθρο 61 παράγραφος 1 του εν λόγω κανονισμού, συμμορφώνονται με τις αρχές των κανόνων καλής παραγωγής που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό και λαμβάνουν υπόψη τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 63 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

2. Με την επιφύλαξη τυχόν συμφωνιών που ενδέχεται να έχουν συναφθεί μεταξύ της Ένωσης και τρίτων χωρών, αρμόδια αρχή δύναται να ζητήσει από παρασκευαστή σε τρίτη χώρα να υποβληθεί σε επιθεώρηση, όπως αναφέρεται στο άρθρο 63 παράγραφος 4 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 και στον παρόντα κανονισμό. Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται τηρουμένων των αναλογιών σε τέτοιου είδους επιθεωρήσεις σε τρίτες χώρες.

3. Τα κράτη μέλη διενεργούν επιθεωρήσεις παρασκευαστών σε τρίτες χώρες για να διασφαλίζουν ότι τα υπό έρευνα φάρμακα που εισάγονται στην Ένωση παρασκευάζονται με εφαρμογή προτύπων ποιότητας που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στην Ένωση.

Τα κράτη μέλη δεν υποχρεούνται να επιθεωρούν τους παρασκευαστές υπό έρευνα φαρμάκων σε τρίτες χώρες σε τακτική βάση. Η αναγκαιότητα διεξαγωγής τέτοιων επιθεωρήσεων βασίζεται σε εκτίμηση του κινδύνου, αλλά οι επιθεωρήσεις πραγματοποιούνται τουλάχιστον εάν τα κράτη μέλη έχουν λόγο να υπομιάζονται ότι τα πρότυπα ποιότητας που εφαρμόζονται για την παρασκευή των υπό έρευνα φαρμάκων που εισάγονται στην Ένωση είναι χαμηλότερα από εκείνα που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό και στις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 63 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

4. Οι επιθεωρήσεις μπορεί, εφόσον απαιτείται, να είναι απροειδοποίητες.

5. Σε συνέχεια επιθεώρησης, ο επιθεωρητής συντάσσει σχετική έκθεση. Πριν από την έγκριση της έκθεσης από την αρμόδια αρχή, παρέχεται στον παρασκευαστή η δυνατότητα να υποβάλει παρατηρήσεις σχετικά με τα πορίσματα της έκθεσης.

6. Σε περίπτωση που τα πορίσματα της τελικής έκθεσης καταδεικνύουν ότι ο παρασκευαστής συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα, η αρμόδια αρχή χορηγεί, εντός διαστήματος 90 ημερών από την επιθεώρηση, πιστοποιητικό τήρησης των κανόνων καλής παραγωγής στον παρασκευαστή.

7. Η αρμόδια αρχή εισάγει το πιστοποιητικό τήρησης των κανόνων καλής παραγωγής που εκδίδει στη βάση δεδομένων της Ένωσης που αναφέρεται στο άρθρο 111 παράγραφος 6 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (1).

8. Σε περίπτωση που από την επιθεώρηση προκύψει ότι ο παρασκευαστής δεν συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παραγωγής για τα υπό έρευνα φάρμακα, η αρμόδια αρχή εισάγει αυτές τις πληροφορίες στη βάση δεδομένων της Ένωσης που αναφέρεται στο άρθρο 111 παράγραφος 6 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

9. Κατόπιν λήψης αιτιολογημένου αιτήματος, η αρμόδια αρχή αποστέλλει ηλεκτρονικά τις εκθέσεις επιθεώρησης που αναφέρονται στην παράγραφο 5 στις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών ή στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων («ο Οργανισμός»).

10. Η αρμόδια αρχή εισάγει τις πληροφορίες που σχετίζονται με την άδεια, όπως αναφέρεται στο άρθρο 61 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, στη βάση δεδομένων της Ένωσης που αναφέρεται στο άρθρο 111 παράγραφος 6 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

#### Άρθρο 18

##### Συνεργασία και συντονισμός των επιθεωρήσεων

Οι αρμόδιες αρχές συνεργάζονται μεταξύ τους και με τον Οργανισμό όσον αφορά τις επιθεωρήσεις. Ανταλλάσσουν δε πληροφορίες με τον Οργανισμό τόσο για τις σχεδιαζόμενες όσο και τις πραγματοποιηθείσες επιθεωρήσεις.

#### Άρθρο 19

##### Αναγνώριση των συμπερασμάτων των επιθεωρήσεων

1. Τα συμπεράσματα που περιλαμβάνονται στην έκθεση επιθεώρησης που αναφέρεται στο άρθρο 17 παράγραφος 5 ισχύουν για ολόκληρη την Ένωση.

Ωστόσο, κατ' εξαίρεση, όταν μια αρμόδια αρχή αδυνατεί, για λόγους δημόσιας υγείας, να αναγνωρίσει τα συμπεράσματα της επιθεώρησης σύμφωνα με το άρθρο 63 παράγραφος 4 του κανονισμού αριθ. 536/2014, ενημερώνει πάραυτα την Επιτροπή και τον Οργανισμό. Ο Οργανισμός ενημερώνει τις υπόλοιπες ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές.

2. Εφόσον η Επιτροπή ενημερωθεί σύμφωνα με την παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο, μπορεί, κατόπιν διαβούλευσης με την αρμόδια αρχή που δεν ήταν σε θέση να αποδεχτεί την έκθεση, να ζητήσει από τον επιθεωρητή που πραγματοποίησε την επιθεώρηση να προβεί σε νέα επιθεώρηση. Ο επιθεωρητής μπορεί να συνοδεύεται από δύο επιθεωρητές προερχόμενους από άλλες αρμόδιες αρχές, οι οποίες δεν εμπλέκονται στη διάσταση απόψεων.

(1) Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67).



**Άρθρο 20****Εξουσίες των επιθεωρητών**

1. Η αρμόδια αρχή παρέχει στους επιθεωρητές κατάλληλα μέσα πιστοποίησης της ταυτότητάς τους.
2. Οι επιθεωρητές έχουν την εξουσία:
  - α) να εισέρχονται και να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις του παρασκευαστή και τα εργαστήρια ελέγχου ποιότητας τα οποία πραγματοποιήσαν ελέγχους, δυνάμει του άρθρου 10, για λογαριασμό του παρασκευαστή·
  - β) να λαμβάνουν δείγματα, μεταξύ άλλων για ανεξάρτητες δοκιμές που θα διενεργηθούν από επίσημο εργαστήριο ελέγχου των φαρμάκων ή από εργαστήριο ορισθέν για τον σκοπό αυτό από το κράτος μέλος, και
  - γ) να εξετάζουν κάθε έγγραφο που συνδέεται με το αντικείμενο της επιθεώρησης, να αναπαράγουν αρχεία ή έγγραφα σε έντυπη μορφή, να εκτυπώνουν ηλεκτρονικά αρχεία και να φωτογραφίζουν τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό του παρασκευαστή.

**Άρθρο 21****Αρμοδιότητες και υποχρεώσεις των επιθεωρητών**

1. Η αρμόδια αρχή διασφαλίζει ότι οι επιθεωρητές διαθέτουν κατάλληλα προσόντα, εμπειρογνώσια και γνώσεις. Ειδικότερα, οι επιθεωρητές διαθέτουν τα ακόλουθα:
  - α) πείρα και γνώση της διαδικασίας επιθεώρησης·
  - β) την ικανότητα να λαμβάνουν επαγγελματικές αποφάσεις όσον αφορά τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις των κανόνων καλής παραγωγής·
  - γ) την ικανότητα να εφαρμόζουν τις αρχές της διαχείρισης κινδύνων όσον αφορά την ποιότητα·
  - δ) γνώση των σύγχρονων τεχνολογιών που είναι σημαντικές για τις επιθεωρήσεις·
  - ε) γνώση των σύγχρονων τεχνολογιών όσον αφορά την παρασκευή των υπό έρευνα φαρμάκων.
2. Πληροφορίες που αποκτώνται στο πλαίσιο επιθεωρήσεων παραμένουν εμπιστευτικές.
3. Οι αρμόδιες αρχές διασφαλίζουν ότι οι επιθεωρητές λαμβάνουν την κατάρτιση που είναι αναγκαία για τη διατήρηση και βελτίωση των δεξιοτήτων τους. Οι ανάγκες κατάρτισής τους αξιολογούνται τακτικά από άτομα διορισμένα για τον σκοπό αυτόν.
4. Η αρμόδια αρχή καταγράφει τα επαγγελματικά προσόντα, την κατάρτιση και την πείρα του κάθε επιθεωρητή. Τα αρχεία αυτά επικαιροποιούνται.

**Άρθρο 22****Σύστημα ποιότητας**

1. Οι αρμόδιες αρχές καταρτίζουν, εφαρμόζουν και συμμορφώνονται με κατάλληλα σχεδιασμένο σύστημα ποιότητας για τους επιθεωρητές τους. Το σύστημα ποιότητας επικαιροποιείται κατάλληλα.
2. Κάθε επιθεωρητής ενημερώνεται σχετικά με τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας, τα καθήκοντα και τις ευθύνες του, καθώς και τις απαιτήσεις ως προς τη διαρκή κατάρτισή του. Οι διαδικασίες αυτές επικαιροποιούνται.

**Άρθρο 23****Αμεροληψία των επιθεωρητών**

Η αρμόδια αρχή διασφαλίζει ότι οι επιθεωρητές είναι απαλλαγμένοι από κάθε αθέμιτη επιρροή που θα μπορούσε να επηρεάσει την αμεροληψία και την κρίση τους.

Οι επιθεωρητές πρέπει να είναι, ειδικότερα, ανεξάρτητοι από:

- α) τον χορηγό·
- β) τη διοίκηση και το προσωπικό του κέντρου διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών·
- γ) τους ερευνητές που συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές στις οποίες χρησιμοποιούνται τα υπό έρευνα φάρμακα που παρασκευάζονται από τον υπό επιθεώρηση παρασκευαστή·
- δ) τα πρόσωπα που χρηματοδοτούν την κλινική δοκιμή στην οποία χρησιμοποιείται το υπό έρευνα φάρμακο·
- ε) τον παρασκευαστή.

Οι επιθεωρητές υποβάλλουν ετήσια δήλωση τυχόν οικονομικών συμφερόντων που διατηρούν στα μέρη που υποβάλλονται σε επιθεώρηση ή άλλων δεσμών με αυτά. Η αρμόδια αρχή λαμβάνει υπόψη τη δήλωση κατά την ανάθεση επιθεωρητών για συγκεκριμένες επιθεωρήσεις.

## Άρθρο 24

**Πρόσβαση στις εγκαταστάσεις**

Ο παρασκευαστής επιτρέπει στους επιθεωρητές την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις και στα έγγραφα του ανά πάσα στιγμή.

## Άρθρο 25

**Αναστολή ή ανάκληση της άδειας παρασκευής**

Εάν από επιθεώρηση προκύψει ότι ο κάτοχος άδειας, όπως αναφέρεται στο άρθρο 61 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, δεν συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παραγωγής όπως ορίζονται στο δίκαιο της Ένωσης, η αρμόδια αρχή μπορεί, αναφορικά με τον εν λόγω παρασκευαστή, να αναστείλει την άδεια παρασκευής ή εισαγωγής από τρίτες χώρες υπό έρευνα φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο ή να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια για μια κατηγορία παρασκευασμάτων ή και για το σύνολο αυτών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

**ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ**

## Άρθρο 26

**Μεταβατική διάταξη**

Τα κράτη μέλη μπορούν να συνεχίσουν να εφαρμόζουν τα εθνικά μέτρα μεταφοράς στο δίκαιό τους που έχουν εγκριθεί δυνάμει της οδηγίας 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής<sup>(1)</sup> για την παρασκευή δοκιμαζόμενων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες διέπονται από την οδηγία 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου<sup>(2)</sup> σύμφωνα με τις μεταβατικές διατάξεις που ορίζονται στο άρθρο 98 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

## Άρθρο 27

**Έναρξη ισχύος**

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Τίθεται σε εφαρμογή έξι μήνες μετά την ημερομηνία δημοσίευσης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* της ανακοίνωσης που αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ή την 1η Απριλίου 2018, όποια ημερομηνία είναι μεταγενέστερη.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 23 Μαΐου 2017.

Για την Επιτροπή  
Ο Πρόεδρος  
Jean-Claude JUNCKER

(<sup>1</sup>) Οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής, της 8ης Οκτωβρίου 2003, περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο (ΕΕ L 262 της 14.10.2003, σ. 22).

(<sup>2</sup>) Οδηγία 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 4ης Απριλίου 2001, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο (ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34).