

KOMISJONI DELEGEERITUD MÄÄRUS (EL) 2017/1569,**23. mai 2017,****millega täiendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) nr 536/2014, et täpsustada inimtervishoius kasutamiseks uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid ning inspekteerimise korda****(EMPs kohaldatav tekst)**

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. aprilli 2014. aasta määrust (EL) nr 536/2014, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ, (¹) eriti selle artikli 63 lõiget 1,

ning arvestades järgmist:

- (1) Inimtervishoius kasutamiseks uuritavate ravimite (edaspidi „uuritavate inimravimite“) hea tootmistavaga tagatakse, et samas või eri kliinilistes uuringutes kasutatava sama uuritava ravimi partiid on järjepideva ühtlusega ning uuritava ravimi arenduse käigus tehtavad muudatused dokumenteeritakse ja põhjendatakse nõuetekohaselt. Uuritavate ravimite tootmisel esineb lisaprobleeme võrreldes müügiiloga saanud ravimite tootmisega, kuna puuduvad kindlaksmääratud tavamenetlused, kasutatakse mitmesuguseid kliiniliste uuringute kavasid ning selle tagajärjel ka erinevaid pakendeid. Need probleemid tulenevad sageli vajadusest kasutada randomiseerimist ning varjata kliinilistes uuringutes uuritavaid ravimeid identifitseerivaid tunnuseid (pimemenetlus). Uuritava inimravimi toksilisusest, tugevusest ja sensibiliseerimispotentsiaalid ei pruugita uuringu käigus täielikult aru saada, seega on vajadus minimeerida ristsaastumise riski veel suurema tähtsusega kui müügiiloga ravimite puhul. Selle keerukuse tõttu tuleks tootmistegevuses rakendada tõhusat ravimikvaliteedi tagamise süsteemi.
- (2) Hea tootmistava tugineb nii turule lastud müügiiloga ravimite kui ka uuritavate ravimite puhul samadele põhimõtetele. Nii uuritavaid ravimeid kui ka turule lastud müügiiloga ravimeid toodetakse sageli samas tootmiskohas. Seepärast tuleks uuritavate inimravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised viia võimalikult suures ulatuses kooskõlla nendega, mida kohaldatakse inimravimite suhtes.
- (3) Vastavalt määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõikele 5 ei nõuta teatavate protsesside puhul kõnealuse määruse artikli 61 lõikes 1 osutatud luba. Määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõikega 2 kooskõlas ei kohaldata nende protsesside suhtes uuritavate ravimite head tootmistava.
- (4) Selleks et tootja saaks täita uuritavate ravimite hea tootmistava nõudeid, on vaja koostööd tootja ja sponsori vahel. Samuti on koostööd tootjaga vaja selleks, et sponsor saaks täita määruse (EL) nr 536/2014 nõudeid. Kui tootja ja sponsor on erinevad juriidilised isikud, tuleks tootja ja sponsori kohustused teineteise suhtes täpsustada nendevahelises tehnilises lepingus. Sellises lepingus tuleks ette näha inspekteerimisaruannete jagamine ja teabevahetus kvaliteedi probleemidest.
- (5) Liitu imporditavad uuritavad ravimid peaksid olema toodetud, kohaldades liidu kvaliteedinõuetega vähemalt samaväärseid nõudeid. Sel põhjusel tuleks liitu impordida üksnes neid tooted, mis on toodetud kolmanda riigi tootja poolt, kellele on kooskõlas tootja asukohariigi õigusega antud selleks tootmiseks volitus või luba.
- (6) Kõik tootjad peaksid oma tootmis- või imporditegevuse suhtes rakendama tõhusat kvaliteedi tagamise süsteemi. Sellise süsteemi tõhususe tagamiseks on vaja rakendada ravimikvaliteedi süsteem. Hea dokumentatsioon

(¹) ELT L 158, 27.5.2014, lk 1.

moodustab olulise osa kvaliteedi tagamise süsteemist. Tootja dokumenteerimissüsteem peab võimaldama iga partii tootmise käigu ning kõigi uuritava ravimi väljatöötamisel tehtud muudatuste jälgitavust.

- (7) Hea tootmistava põhimõtted ja suunised tuleks uuritavate inimravimite puhul eelkõige kehtestada seoses kvaliteedidijuhtimise, töötajate, ruumide, seadmete, dokumentatsiooni, tootmise, kvaliteedikontrolli, alltöövõtu, kaebuste ja tagasikutsumise ning sisekontrolliga.
- (8) On asjakohane nõuda tootekirjelduse toimikut, mis koondab ja sisaldab kõiki peamisi viitedokumente, mis tagavad, et uuritavad ravimid on toodetud uuritavate ravimite hea tootmistava ja kliinilise uuringu loa kohaselt.
- (9) Uudsete uuritavate ravimite eripärast tingituna tuleks head tootmistava nende toodete puhul kohandada kooskõlas riskipõhise lähenemisviisiga. Liidus turustatavate uudsete uuritavate ravimite osas on selline kohandamine ette nähtud Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 ⁽¹⁾ artikliga 5. Komisjoni suunistes, millele on osutatud määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 5, tuleks sätestada ka nõuded, mida kohaldatakse uudsete uuritavate ravimite hea tootmistava suhtes.
- (10) Vastavuse tagamiseks uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele tuleks kehtestada sätted liikmesriikide pädevate asutuste tehtava inspekteerimise kohta. Liikmesriigid ei peaks olema kohustatud rutiinselt inspekteerima kolmandates riikides tegutsevaid uuritavate ravimite tootjaid. Sellise inspekteerimise vajadus tuleks kindlaks määrata riskipõhise lähenemisviisi kohaselt, kuid kolmandate riikide tootjaid tuleks inspekteerida vähemalt juhul, kui on alust kahtlustada, et uuritavaid ravimeid ei ole toodetud, kohaldades kvaliteedinõudeid, mis on vähemalt samaväärsed liidu kvaliteedinõuetega.
- (11) Inspektorid peaksid arvesse võtma komisjoni suuniseid uuritavate inimravimite hea tootmistava kohta. Et saavutada inspekteerimise tulemuste vastastikune tunnustamine liidus ja seda säilitada ning lihtsustada liikmesriikide koostööd, tuleks menetlustena välja töötada uuritavate ravimite hea tootmistava ühiselt tunnustatud inspekteerimisnõuded. Komisjoni suuniseid ja neid menetlusi tuleks järgida ning vastavalt tehnika ja teaduse arengule korrapäraselt ajakohastada.
- (12) Tootmiskoha inspekteerimise ajal peaksid inspektorid kontrollima, kas tootmiskohas järgitakse head tootmistava nii uuritavate ravimite kui ka turule lastavate müügiloaga ravimite osas. Sel põhjusel ja selleks, et tagada tõhus järelevalve, millega tõendada uuritavate inimravimite puhul hea tootmistava nõuetekohast järgimist, tuleks inspekteerimise menetlused ja volitused ühtlustada nii palju kui võimalik nendega, mida kasutatakse muude inimravimite puhul.
- (13) Inspekteerimise tõhususe tagamiseks peaksid inspektoritel olema asjakohased volitused.
- (14) Liikmesriikidel peaks olema võimalik võtta meetmeid uuritavate inimravimite heale tootmistavale mittevastavuse juhul.
- (15) Pädevad asutused peaksid olema kohustatud kehtestama kvaliteedisüsteemid, et tagada inspekteerimise korra järgimine ja järjepidev järelevalve. Hästi toimiv kvaliteedisüsteem peaks hõlmama organisatsioonilist struktuuri, selgeid protsesse ja menetlusi, sealhulgas standardset töökorda, mida inspektorid peavad ülesannete täitmisel järgima, inspektorite ülesannete ja kohustuste selgelt määratletud üksikasju ning pideva koolituse nõudeid, samuti asjakohaseid ressursse ja mehhanisme, mille eesmärk on kõrvaldada mittevastavused.
- (16) Määrust kohaldatakse alates samast kuupäevast kui komisjoni direktiivi (EL) 2017/1572 ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määrus (EÜ) nr 1394/2007 uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121).

⁽²⁾ Komisjoni 15. septembri 2017. aasta direktiiv (EL) 2017/1572, millega täiendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ inimintervishoos kasutatavate ravimite hea tootmistava põhimõtete ja suuniste osas (vt käesoleva *Euroopa Liidu Teataja* lk 44).

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

I PEATÜKK

ÜLDSÄTTED

Artikkel 1

Reguleerimise

Käesoleva määrusega täpsustatakse nende uuritavate inimravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised, mille tootmiseks või importimiseks on vaja määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõikes 1 osutatud luba, ning sätestatakse kõnealuse määruse artikli 63 lõike 4 kohaselt kord tootjate heale tootmistavale vastavuse inspekteerimiseks.

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid:

- 1) „tootja“ – isik, kes on seotud tegevusega, mille jaoks on määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõike 1 kohaselt nõutav luba;
- 2) „kolmanda riigi tootja“ – iga isik, kes on asutatud kolmandas riigis ning seotud tootmistegevusega selles kolmandas riigis;
- 3) „tootekirjelduse toimik“ – dokument, mis sisaldab faile või viitab failidele, mis sisaldavad kogu teavet, mis on vajalik, et koostada üksikasjalikud kirjalikud juhised töötlemise, pakendamise, kvaliteedikontrolli, kontrollanalüüside ja uuritava ravimi partii vabasse ringlusse lubamise ja sertifitseerimise kohta;
- 4) „valideerimine“ – hea tootmistava põhimõtetega kooskõlas olev tõendamine, et iga menetluse, protsessi, seadme, materjali, tegevuse või süsteemiga saab tegelikult üksnes oodatud tulemusi.

II PEATÜKK

HEA TOOTMISTAVA

Artikkel 3

Vastavus heale tootmistavale

1. Tootja tagab, et tootmistegevus toimub vastavalt uuritavate ravimite heale tootmistavale, mida on täpsustatud käesolevas määruses, ning et tootmiseks on olemas määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõike 1 kohane luba.
2. Uuritavate ravimite importimisel tagab määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõikes 1 osutatud loa hoidja, et tooted on toodetud vastavalt kvaliteedinõuetele, mis on vähemalt samaväärsed käesolevas määruses ning määruses (EL) nr 536/2014 sätestatud nõuetega, ning et kolmanda riigi tootjale on vastavalt asjaomase riigi seadustele antud luba või õigus uuritavate ravimite tootmiseks kõnealuses kolmandas riigis.

Artikkel 4

Vastavus kliinilise uuringu loale

1. Tootja tagab, et iga uuritavate ravimite tootmiseks vajalik tegevus toimub kooskõlas sponsori poolt määruse (EL) nr 536/2014 artikli 25 järgi esitatud dokumentide ning teabega ja kooskõlas II peatükis sätestatud menetlusega, või kui dokumente ja teavet on hiljem muudetud, siis kooskõlas eespool nimetatud määruse (EL) nr 536/2014 III peatükis sätestatud menetlusega.
2. Tootja vaatab oma tootmismeetodeid korrapäraselt läbi, pidades silmas teaduse ja tehnika arengut ja sponsori kogemusi, mis on saadud uuritava ravimi arendamise käigus.

Tootja teavitab sponsorit tootmismeetodite läbivaatamistest.

Kui pärast uut läbivaatamist on vaja muuta kliinilise uuringu luba, tuleb taotlus selleks esitada vastavalt määruse (EL) nr 536/2014 artiklile 16, kui kliinilises uuringus tehakse oluline muudatus, või vastavalt kõnealuse määruse artikli 81 lõikele 9, kui kliinilise uuringu muudatus ei ole oluline muudatus.

*Artikkel 5***Ravimikvaliteedi süsteem**

1. Tootja kehtestab ja rakendab tõhusa organiseeritud korra, et tagada uuritavate ravimite kvaliteet, mis vastaks nende kavandatud kasutuse nõuetele, ja säilitab sellist korda. See kord hõlmab hea tootmistava ja kvaliteedikontrolli kehtestamist.
2. Kõrgem juhtkond ja eri osakondade töötajad osalevad ravimikvaliteedi süsteemi kehtestamises.

*Artikkel 6***Töötajad**

1. Igas tootmiskohas peab tootjal olema piisav arv pädevaid ja asjakohase kvalifikatsiooniga töötajaid, et tagada uuritavate ravimite kvaliteedi vastavus nende kavandatud kasutuse nõuetele.
2. Hea tootmistava rakendamise ja toimimise eest vastutavate juhtivtöötajate ja järelevalvepersonali, sealhulgas pädevate isikute tööülesanded määratakse kindlaks ametijuhendites. Organisatsiooni skeemiga nähakse ette nende hierarhilised alluvussuhted. Organisatsiooni skeem ja ametijuhendid kinnitatakse vastavalt tootja sisekorrale.
3. Lõikes 2 osutatud töötajatele antakse oma kohustuste korrektseks täitmiseks piisavad volitused.
4. Personalile tuleb tagada esialgne väljaõpe ja pidev koolitus, mis hõlmab eelkõige järgmisi valdkondi:
 - a) ravimikvaliteedi käsitusviisi teooria ja kasutamine;
 - b) hea tootmistava.

Tootja peab kontrollima koolituse tõhusust.

5. Tootja kehtestab hügieeniprogrammid, mis hõlmavad töötajate tervishoiu, hügieenitava ja tööõivastuse korda. Kõnealused programmid tuleb kohandada tootmistegevusega. Tootja tagab, et programme järgitakse.

*Artikkel 7***Ruumid ja seadmed**

1. Tootja tagab, et ruumid ja tootmiseseadmed on paigutatud, projekteeritud, ehitatud, kohandatud ja hooldatud nii, et need sobiksid kavandatud tegevuseks.
2. Tootja tagab, et ruumid ja tootmiseseadmed on paigutatud, projekteeritud ja kasutatud nii, et eksimise oht oleks võimalikult väike ning oleks võimaldatud nende tõhus puhastamine ja hooldus, et vältida saastumist, ristisaastumist ja mis tahes muud kahjulikku toimet uuritava ravimi kvaliteedile.
3. Tootja tagab, et ruumid ja seadmed, mida kasutatakse uuritavate ravimite kvaliteedi suhtes kriitilise tähtsusega tootmisprotsessides, on asjakohaselt heaks kiidetud ja valideeritud.

*Artikkel 8***Dokumenteerimine**

1. Tootja kehtestab ja säilitab dokumenteerimissüsteemi, milles dokumenteeritakse, kui see on asjakohane, tegevuse järgmised aspektid:
 - a) spetsifikatsioonid;
 - b) tootmisjuhendid;
 - c) töötlemise ja pakendamise juhendid;

- d) menetlused ja eeskirjad, sealhulgas üldine tootmistegevuse kord ja tingimused;
- e) dokumendid, eelkõige iga tootmisoperatsiooni teostamise kohta ja iga partii valmistamise kohta;
- f) tehnilised lepingud;
- g) analüüsitõendid.

Iga uuritava ravimi konkreetsete dokumentide peavad olema kooskõlas tootekirjelduse toimikuga.

2. Dokumenteerimissüsteem peab tagama andmekvaliteedi ja -tervikluse. Dokumentid peavad olema selged, vigadeta ja ajakohastatud.
3. Tootja säilitab tootekirjelduse toimiku ja partii dokumentid vähemalt viis aastat pärast viimase sellise kliinilise uuringu lõppemist või katkestamist, milles partiid kasutati.
4. Kui dokumentid on salvestatud elektroonilise, fotograafilise või muu andmetöötlussüsteemi abil, valideerib tootja kõigepealt need süsteemid tagamaks, et andmeid säilitatakse asjakohaselt lõikes 3 sätestatud säilitamise ajavahemiku jooksul. Nendes süsteemides salvestatud andmed peavad olema loetavas vormis lihtsalt kättesaadavad.
5. Elektrooniliselt salvestatud andmeid kaitstakse ebaseadusliku juurdepääsu ning kadumise või tehnilise kahjustumise eest, näiteks andmete dubleerimise, varundamise või teises salvestussüsteemis varundamise abil. Kontrollijäljed, st kanded kõigi nendes andmetes tehtud asjakohaste muudatuste ja andmete kustutamise kohta, säilitatakse.
6. Need dokumentid esitatakse nõudmise korral pädevale asutusele.

Artikkel 9

Tootmine

1. Tootja tootmistegevus toimub vastavalt eelnevalt kehtestatud juhistele ja korrale.

Tootja tagab, et tootmisaegse kontrolli jaoks on olemas asjakohased ja piisavad vahendid ning et kõik kõrvalekalded eeskirjadest ja tootevead dokumenteeritakse ja neid uuritakse põhjalikult.

2. Tootja võtab asjakohased tehnilised või organisatsioonilised meetmed, et vältida ristsaastumist ja ainete ettekatsetamatut segamist. Iga pimemenetluse ajal ja järel tuleb erilist tähelepanu pöörata uuritavate ravimite käitlemisele.
3. Kui see on asjakohane, valideeritakse tootmisprotsess kogu ulatuses, võttes arvesse tootearenduse etappi.

Tootja määrab kindlaks protsessi etapid, millega tagatakse uuringus osaleja ohutus, näiteks steriliseerimine, ning kliinilise uuringu andmete usaldusvärsus ja kindlus. Need protsessi kriitilised etapid peavad olema valideeritud ning neid tuleb korrapäraselt uuesti valideerida.

Kõik tootmisprotsessi kavandamise ja arendamise etapid tuleb täielikult dokumenteerida.

Artikkel 10

Kvaliteedikontroll

1. Tootja kehtestab kvaliteedikontrolli süsteemi, mida juhib nõutava pädevusega isik, kes on tootmisest sõltumatu, ja hoiab selle süsteemi toimivana.

Sellel isikul on juurdepääs ühele või mitmele kvaliteedikontrolli laborile, millel on asjakohane personal ja varustus, et kontrollida ja testida lähtematerjali ja pakkematerjali ning teha uuritavate ravimite vahe- ja valmistoodete kontrollanalüüse.

2. Tootja tagab, et kvaliteedikontrolli laborid vastavad liikmesriigi heakskiidetud taotlustoimikus esitatud teabele, millele on osutatud määruse (EL) nr 536/2014 artikli 25 lõikes 1.
3. Kui uuritav ravim imporditakse kolmandast riigist, ei ole analüütiline kontroll liidus kohustuslik.

4. Uuritava valmisravimi lõpliku kontrolli käigus ja enne selle ringlusse laskmist võtab tootja arvesse järgmist:
 - a) analüüsitulemused;
 - b) tootmistingimused;
 - c) tootmisprotsessi kontrolli tulemused;
 - d) tootmisdokumentide kontroll;
 - e) toote vastavus spetsifikatsioonile;
 - f) toote vastavus kliinilise uuringu loale;
 - g) lõpliku valmispakendi kontroll.

Artikkel 11

Kvaliteedikontrolli proovide säilitamine

1. Tootja säilitab piisava arvu proove igast pakkimata kauba partiist, uuritava ravimi iga valmistoodangu partii kesksetest pakendikomponentidest ja uuritava ravimi igast valmisravimi partiist vähemalt kaks aastat pärast viimase sellise kliinilise uuringu lõpetamist või katkestamist, milles partiid kasutati.

Tootmisprotsessis kasutatud lähtematerjalist võetud proove (välja arvatud lahustid, gaasid või vesi) säilitab tootja vähemalt kaks aastat pärast uuritava ravimi ringlusse laskmist. Seda ajavahemikku võib siiski lühendada, kui lähtematerjali stabiilsus on (vastavalt asjakohases spetsifikatsioonis osutatule) lühem.

Kõikidel juhtudel säilitab tootja proovid pädevale asutusele kättesaadavana.

2. Tootja taotlusel võib pädev asutus lõike 1 suhtes teha erandi seoses lähtematerjali proovide võtmise ja säilitamisega ning teatavate toodete puhul, mis toodetakse üksikshaaval või väikestes kogustes või kui nende säilitamine võib tekitada eriprobleeme.

Artikkel 12

Pädev isik

1. Pädev isik, kellele on osutatud määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõike 2 punktis b, vastutab järgmise eest:

- a) nõuetekohane tõendamine, kui uuritavat ravimit toodetakse asjaomases liikmesriigis, et iga tootepartii on toodetud kookõlas uuritavate ravimite hea tootmistavaga ja on kontrollitud selle vastavus nimetatud tootmistavale, mis on sätestatud käesolevas määruses, ning on esitatud määruse (EL) nr 536/2014 artikli 25 kohane teave, võttes arvesse kõnealuse määruse artikli 63 lõikes 1 viidatud suuniseid;
- b) nõuetekohane tõendamine, kui uuritavat ravimit toodetakse kolmandas riigis, et iga tootepartii on toodetud kookõlas uuritavate ravimite hea tootmistavaga ja on kontrollitud vastavalt kvaliteedinõuetele, mis on vähemalt samaväärsed käesolevas määruses sätestatutega, ning on esitatud määruse (EL) nr 536/2014 artikli 25 kohane teave, võttes arvesse kõnealuse määruse artikli 63 lõikes 1 viidatud suuniseid.

Pädev isik tõendab registris või selleks ettenähtud samaväärses dokumendis, et iga tootepartii vastab lõikes 1 sätestatud nõuetele.

2. Registrit või samaväärset dokumenti ajakohastatakse vastavalt tootmistegevusele ning see jääb pädeva asutuse käsutusse vähemalt viieks aastaks pärast toote viimase sellise kliinilise uuringu lõpetamist või ametlikku katkestamist, milles seda partiid kasutati.

Artikkel 13

Allhanketööna tehtav tootmistegevus

1. Kui tootmistegevus või sellega seotud toiming tehakse allhanketööna, tuleb allhanke kohta sõlmida kirjalik leping.

2. Lepingus tuleb selgelt sätestada iga lepinguosalise kohustused. Sellega kehtestatakse alltöövõtjast lepinguosalise kohustus järgida head tootmistava ja esitatakse viis, kuidas iga tootmispartii sertifitseerimise eest vastutav pädev isik oma ülesandeid täidab.
3. Alltöövõtjast lepinguosaline ei tohi vahendada talle allhankena usaldatud tööd ühelegi muule alltöövõtjale ilma alltööandja kirjaliku nõusolekuta.
4. Alltöövõtjast lepinguosaline täidab hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid, mida kohaldatakse asjaomase tegevuse suhtes, ning teda inspekteerib pädev asutus vastavalt määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõikele 4.

Artikkel 14

Kaebused, toodete tagasikutsumine ja pimemenetluse erakorraline katkestamine

1. Koostöös sponsoriga rakendab tootja kaebuste dokumenteerimise ja läbivaatamise süsteemi koos tõhusa süsteemiga, et kutsuda viivitamata ja igal ajal tagasi juba jaotusvõrku jõudnud uuritavad ravimid. Tootja dokumenteerib iga kaebuse tootevea kohta ja uurib seda ning teatab sponsorile ja asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele kõikidest vigadest, mis võisid põhjustada ringlusest kõrvaldamise või tavatuud tarnepiiranguid.

Seejuures nimetatakse kõik uuringukohad ning, kui vähegi võimalik, kõik sihtriigid.

Müügiloaga uuritava ravimi puhul teavitab tootja koostöös sponsoriga müügiloa hoidjat igast veast, mis võib olla seotud kõnealuse tootega.

2. Kui kliinilise uuringu protokollil alusel nõutakse uuritavate ravimite puhul pimemenetlust, rakendab tootja koos sponsoriga pimemenetluse kiire katkestamise korra, kui see on vajalik toodete viivitamatuks ringlusest tagasikutsumiseks, nagu on osutatud lõikes 1. Tootja tagab, et selle korraga avalikustatakse pimemenetluse alase toote identiteet üksnes nii palju kui vajalik.

Artikkel 15

Tootja sisekontroll

Tootja teostab ravimikvaliteedi osana korrapärast kontrolli, et jälgida hea tootmistava rakendamist ja järgimist. Ta võtab kõik vajalikud parandusmeetmed ja kehtestab kõik vajalikud ennetusmeetmed.

Tootja säilitab dokumendid kõigi selliste kontrollide ja mis tahes seejärel võetud parandusmeetmete või ennetusmeetmete kohta.

Artikkel 16

Uudne uuritav ravim

Hea tootmistava põhimõtted kohandatakse uuritavate ravimitena kasutatavate uudsete ravimite eripäraga. Uuritavad ravimid, mis on samal ajal uued ravimid, tuleb toota kooskõlas määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 5 osutatud suunistele.

III PEATÜKK

INSPEKTEERIMINE

Artikkel 17

Järelevalve inspekteerimise kaudu

1. Määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõikes 4 osutatud korrapärase inspekteerimisega tagab liikmesriik, et kõnealuse määruse artikli 61 lõikes 1 osutatud loa hoidja järgib käesoleva määrusega sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ning võtab arvesse määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõike 1 teises lõigus osutatud suuniseid.

2. Ilma et see piiraks mis tahes kokkuleppeid, mis võivad olla sõlmitud liidu ja kolmanda riigi vahel, võib pädev asutus nõuda kolmanda riigi tootja inspekteerimist kooskõlas määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõikega 4 ning käesoleva määruse sätetega. Käesolevat määrust kohaldatakse *mutatis mutandis* selliste inspekteerimiste suhtes kolmandas riigis.

3. Liikmesriigid inspekteerivad kolmandate riikide tootjaid, tagamaks, et liitu imporditavate uuritavate ravimite tootmisel kohaldatavad kvaliteedinõuded on vähemalt samaväärsed liidus kehtestatud nõuetega.

Liikmesriigid ei ole kohustatud rutiinselt inspekteerima kolmandates riikides tegutsevaid uuritavate ravimite tootjaid. Sellise inspekteerimise vajalikkus peab põhinema riski hindamisel, kuid inspekteerida tuleb vähemalt juhul, kui liikmesriikidel on alust kahtlustada, et liitu imporditava uuritava ravimi tootmiseks kohaldatavad kvaliteedinõuded on madalamad kui nõuded, mis on sätestatud käesolevas määruses ja määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõike 1 teises lõigus osutatud suunistes.

4. Vajaduse korral võib inspekteerida ilma ette teatamata.

5. Pärast inspekteerimist koostab inspektor inspekteerimisaruande. Enne aruande vastuvõtmist pädeva asutuse poolt tuleb tootjale anda võimalus esitada märkusi aruande tulemuste kohta.

6. Kui lõpparuande tulemustest nähtub, et tootja järgib uuritava ravimi puhul head tootmistava, väljastab pädev asutus 90 päeva jooksul pärast inspekteerimist tootjale hea tootmistava sertifikaadi.

7. Pädev asutus kannab väljastatud hea tootmistava sertifikaadi Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ⁽¹⁾ artikli 111 lõikes 6 osutatud liidu andmebaasi.

8. Kui inspekteerimise tulemusest nähtub, et tootja ei järgi uuritavate ravimite head tootmistava, sisestab pädev asutus selle teabe direktiivi 2001/83/EÜ artikli 111 lõikes 6 osutatud liidu andmebaasi.

9. Pärast põhjendatud taotluse saamist edastab pädev asutus lõikes 5 osutatud inspekteerimisaruanded elektrooniliselt teiste liikmesriikide pädevatele asutustele või Euroopa Ravimiametile (edaspidi „amet“).

10. Pädev asutus kannab määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõike 1 osutatud loaga seotud teabe direktiivi 2001/83/EÜ artikli 111 lõikes 6 osutatud liidu andmebaasi.

Artikkel 18

Inspekteerimisalane koostöö ja koordineerimine

Pädevad asutused teevad üksteise ja ametiga koostööd seoses inspekteerimisega. Nad jagavad ametiga teavet nii kavandatavate kui ka teostatud inspekteerimise kohta.

Artikkel 19

Inspekteerimisjäreldeste tunnustamine

1. Artikli 17 lõikes 5 osutatud inspekteerimisaruande järeldeste kehtivad kogu liidus.

Erandjuhtudel, kui pädev asutus ei saa siiski rahvatervisega seotud põhjustel tunnustada määruse (EL) nr 536/2014 artikli 63 lõike 4 alusel tehtud inspekteerimise järeldest, teavitab kõnealune pädev asutus sellest viivitamata komisjoni ja ametit. Amet teatab sellest muudele asjaomastele pädevatele asutustele.

2. Kui komisjoni teavitatakse vastavalt lõike 1 teisele lõigule, võib ta pärast konsulteerimist inspekteerimisaruande tagasi lükanud pädeva asutusega paluda inspekteerimise teinud inspektorit teha inspekteerimine uuesti. Seda inspektorit võivad saata veel kaks inspektorit teistest pädevatest asutustest, kes ei ole lahkarvamuse osalised.

⁽¹⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (ELT L 311, 28.11.2001, lk 67).

*Artikkel 20***Inspektorite volitused**

1. Pädev asutus annab inspektoritele sobivad vahendid, et neid saaks identifitseerida.
2. Inspektoritel on õigus:
 - a) siseneda tootja ruumidesse ning tootjale artikli 10 kohaseid kontrolle teinud kvaliteedikontrolli laboritesse ja neid inspekteerida;
 - b) võtta proove, sealhulgas sõltumatute katsete jaoks, mida teostab ametlik ravimikontrolli labor või liikmesriigi poolt selleks määratud labor;
 - c) kontrollida inspekteerimisobjektiga seotud iga dokumenti, teha kannete või prinditud dokumentide koopiaid, printida elektroonilisi dokumente ja pildistada tootja ruume ning seadmeid.

*Artikkel 21***Inspektorite pädevus ja kohustused**

1. Pädev asutus tagab, et inspektoritel on piisav pädevus, kogemus ja teadmised. Eelkõige peab inspektoritel olema:
 - a) kogemus ja teadmised inspekteerimisprotsessist;
 - b) oskus professionaalselt hinnata vastavust hea tootmistava nõuetele;
 - c) oskus kasutada kvaliteedivaldkonna riski juhtimise põhimõtteid;
 - d) teadmised inspekteerimisega seoses olulistest nüüdisaegsetest tehnoloogiatest;
 - e) teadmised uuritavate ravimitega seoses olulistest nüüdisaegsetest tehnoloogiatest.
2. Inspekteerimise tulemusena saadud teave on konfidentsiaalne.
3. Pädevad asutused tagavad, et inspektorid saavad vajalikku koolitust, et säilitada või parandada oma oskusi. Selleks ülesandeks määratud isikud hindavad korrapäraselt inspektorite koolitusvajadust.
4. Pädev asutus dokumenteerib iga inspektori pädevuse, koolituse ja kogemuse kohta kõik andmed. Neid dokumente ajakohastatakse pidevalt.

*Artikkel 22***Kvaliteedisüsteem**

1. Pädevad asutused kehtestavad nende inspektoritele asjakohaselt kavandatud kvaliteedisüsteemi ning rakendavad ja järgivad seda nõuetekohaselt. Kvaliteedisüsteemi ajakohastatakse vastavalt vajadusele.
2. Iga inspektorit teavitatakse standardsest töökorrast ning inspektori ülesannetest, kohustustest ja pideva koolituse nõuetest. Seda korda ajakohastatakse pidevalt.

*Artikkel 23***Inspektorite sõltumatus**

Pädev asutus tagab, et inspektorid on vabad mis tahes lubamatust mõjust, mis võib mõjutada nende erapooletust ja otsuse tegemist.

Inspektorid peavad olema sõltumatud eelkõige järgmistest isikutest:

- a) sponsor;
- b) kliinilise uuringu koha juhtkond ja töötajad;
- c) kliinilise uuringuga seotud uurijad nende kliiniliste uuringute puhul, kui kasutatakse uuritavaid ravimeid, mis on toodetud inspekteeritava tootja poolt;
- d) isikud, kes rahastavad uuritavat ravimit kasutavat kliinilist uuringut;
- e) tootja.

Inspektorid esitavad igal aastal oma finantshuvide deklaratsiooni või muud seosed inspekteeritud lepinguosalistega seoses. Pädev asutus võtab deklaratsiooni aluseks, kui määrab inspektoreid konkreetsete inspekteerimiste läbiviimiseks.

*Artikkel 24***Juurdepääs ruumidele**

Tootja peab kogu aeg võimaldama inspektoritele juurdepääsu ruumidele ja dokumentatsioonile.

*Artikkel 25***Tootmisloa peatamine või tühistamine**

Kui inspekteerimise tulemusena selgub, et määruse (EL) nr 536/2014 artikli 61 lõikes 1 osutatud loa hoidja ei järgi liidu õigusaktides sätestatud head tootmistava, võib pädev asutus selle tootjaga seoses peatada ravimitootmise või uuritavate inimravimite impordi kolmandatest riikidest või peatada või tühistada ühe preparaadikategooria või kõikide preparaatide load.

IV PEATÜKK

LÕPPSÄTTED*Artikkel 26***Üleminekusätted**

Liikmesriigid võivad jätkata komisjoni direktiivi 2003/94/EÜ⁽¹⁾ alusel vastu võetud siseriiklike ülevõtmismeetmete kohaldamist Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ⁽²⁾ kohastes kliinilistes uuringutes kasutatavate uuritavate ravimite suhtes vastavalt üleminekusätetele, mis on sätestatud määruse (EL) nr 536/2014 artiklis 98.

*Artikkel 27***Jõustumine**

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda hakatakse kohaldama kuus kuud pärast kuupäeva, kui *Euroopa Liidu Teatajas* avaldatakse määruse (EL) nr 536/2014 artikli 82 lõikes 3 osutatud teade, või alates 1. aprillist 2018, olenevalt sellest, kumb kuupäev on hilisem.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 23. mai 2017

Komisjoni nimel
president
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Komisjoni 8. oktoobri 2003. aasta direktiiv 2003/94/EÜ, millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite ning inimestele mõeldud uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised (ELT L 262, 14.10.2003, lk 22).

⁽²⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiiv 2001/20/EÜ liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes (EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34).