

**DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) 2017/1569****od 23. svibnja 2017.****o dopuni Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća utvrđivanjem načela i smjernica za dobru proizvođačku praksu u proizvodnji ispitivanih lijekova za humanu uporabu te utvrđivanjem aranžmana za inspekcije****(Tekst značajan za EGP)**

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ <sup>(1)</sup>, a posebno njezin članak 63. stavak 1.,

budući da:

- (1) Dobrom proizvođačkom praksom za ispitivane lijekove za humanu uporabu osigurava se dosljednost između serija istog ispitivanog lijeka koji se koristi u istim ili različitim kliničkim ispitivanjima te omogućuje odgovarajuće dokumentiranje i obrazlaganje promjena tijekom razvoja ispitivanog lijeka. Proizvodnja ispitivanih lijekova predstavlja dodatan izazov u odnosu na proizvodnju odobrenih lijekova jer nema strogo utvrđenih postupaka, postoje razni planovi kliničkog ispitivanja, a time i različiti dizajni pakiranja. Uzrok tome često je potreba za odabirom slučajnog uzorka i prikrićivanjem identiteta ispitivanih lijekova za potrebe kliničkog ispitivanja (maskiranje). Moguće je da u trenutku provedbe ispitivanja nije u potpunosti poznata toksičnost i snaga ispitivanih lijekova za humanu uporabu ili njihov potencijal izazivanja preosjetljivosti te je stoga potreba za smanjenjem svih rizika od unakrsne kontaminacije čak od veće važnosti nego za odobrene lijekove. Zbog složenosti tog postupka proizvodne djelatnosti trebale bi podlijegati visokoučinkovitom sustavu farmaceutske kvalitete.
- (2) Dobra proizvođačka praksa za ispitivane lijekove temelji se na istim načelima kao za lijekove koji su odobreni za stavljanje na tržište. Često se u istom proizvodnom pogonu proizvode i ispitivani lijekovi i lijekovi odobreni za stavljanje na tržište. Zbog toga je neophodno da načela i smjernice za dobru proizvođačku praksu za ispitivane lijekove za humanu uporabu budu u što većoj mjeri usklađeni s načelima i smjernicama koji se primjenjuju na odobrene lijekove za humanu uporabu.
- (3) U skladu s člankom 61. stavkom 5. Uredbe (EU) br. 536/2014 za određene procese nije potrebno odobrenje iz članka 61. stavka 1. te uredbe. U skladu s člankom 63. stavkom 2. Uredbe (EU) br. 536/2014 dobra proizvođačka praksa za ispitivane lijekove ne primjenjuje se na te postupke.
- (4) Da bi proizvođač mogao postupati u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za ispitivane lijekove, neophodna je suradnja između proizvođača i naručitelja ispitivanja. Potrebno je i da naručitelj ispitivanja surađuje s proizvođačem kako bi mogao ispuniti zahtjeve Uredbe (EU) br. 536/2014. Ako su proizvođač i naručitelj ispitivanja različite pravne osobe, međusobne obveze proizvođača i naručitelja trebalo bi definirati u zajedničkom tehničkom sporazumu. U tom bi sporazumu trebalo predvidjeti razmjenu izvješća o inspekciji te razmjenu informacija o pitanjima kvalitete.
- (5) Ispitivani lijekovi koji se uvoze u Uniju trebali bi se proizvoditi primjenom standarda kvalitete koji su barem istovjetni standardima koji se primjenjuju u Uniji. Zbog navedenog razloga za uvoz u Uniju trebali bi se odobriti samo proizvodi koje je proizveo proizvođač iz treće zemlje koji ima pravo ili je ovlašten proizvoditi te proizvode u skladu sa zakonima zemlje u kojoj ima poslovni nastan.
- (6) Svi bi proizvođači trebali primjenjivati učinkovit sustav osiguranja kvalitete proizvodnje ili uvoza. Da bi taj sustav bio učinkovit potrebno je primjenjivati sustav farmaceutske kvalitete. Dobra dokumentacija bitan je dio sustava

<sup>(1)</sup> SL L 158, 27.5.2014., str. 1.

osiguranja kvalitete. Dokumentacijski sustav proizvođača omogućuje praćenje tijeka proizvodnje svake serije te svih promjena uvedenih tijekom razvoja ispitivanog lijeka.

- (7) Načela i smjernice dobre proizvođačke prakse u proizvodnji ispitivanih lijekova trebalo bi utvrditi s obzirom na upravljanje kvalitetom, osoblje, pogone, opremu, dokumentaciju, proizvodnju, kontrolu kvalitete, izdvojene djelatnosti, pritužbe i opozive te unutarnju inspekciju.
- (8) Primjereno je zahtijevati specifikaciju proizvoda koja sadržava sve ključne referentne dokumente kako bi se osiguralo da su ispitivani lijekovi proizvedeni u skladu s dobrom proizvođačkom praksom u proizvodnji ispitivanih lijekova te u skladu s odobrenjem kliničkog ispitivanja.
- (9) Zbog posebnih svojstava ispitivanih lijekova za naprednu terapiju, odredbe o dobroj proizvođačkoj praksi trebalo bi prilagoditi tim proizvodima u skladu s pristupom koji se temelji na ocjeni rizika. U pogledu lijekova za naprednu terapiju koji se stavljaju na tržište u Uniji, takva je prilagodba predviđena člankom 5. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>. U smjernicama Komisije iz članka 5. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 trebalo bi utvrditi i zahtjeve u pogledu dobre proizvođačke prakse koji se primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju.
- (10) Kako bi se osigurala usklađenost s načelima i smjernicama za dobru proizvođačku praksu u proizvodnji ispitivanih lijekova, trebalo bi utvrditi odredbe o inspekcijama koje provode nadležna tijela država članica. Države članice ne bi trebale biti obvezne provoditi rutinsku inspekciju proizvođača ispitivanih lijekova iz trećih zemalja. Potreba za takvim inspekcijama trebala bi se utvrditi u skladu s pristupom koji se temelji na ocjeni rizika, međutim inspekcija proizvođača iz trećih zemalja trebala bi se provoditi barem ako postoji sumnja da se ispitivani lijekovi ne proizvode u skladu sa standardima kvalitete koji su barem istovjetni onima koji se primjenjuju u Uniji.
- (11) Inspektori bi trebali uzeti u obzir smjernice Komisije za dobru proizvođačku praksu u proizvodnji ispitivanih lijekova za humanu uporabu. Kako bi se postiglo i održavalo uzajamno priznavanje nalaza inspekcije u Uniji te olakšala suradnja država članica, trebalo bi razviti općepriznate standarde u obliku postupaka za provedbu inspekcija u vezi s dobrom proizvođačkom praksom u proizvodnji ispitivanih lijekova. Smjernice Komisije i te postupke trebalo bi održavati i redovito ažurirati u skladu s napretkom u znanosti i tehnologiji.
- (12) Tijekom inspekcije mjesta proizvodnje inspektori bi trebali provjeriti poštuje li se na mjestu proizvodnje dobra proizvođačka praksa u pogledu ispitivanih lijekova i lijekova koji su odobreni za stavljanje na tržište. Iz tog razloga, te kako bi se osigurao djelotvoran nadzor, postupci i ovlasti za provedbu inspekcija za provjeru poštovanja dobre proizvođačke prakse u proizvodnji ispitivanih lijekova za humanu uporabu trebali bi u što većoj mjeri biti usklađeni s postupcima i ovlastima za lijekove za humanu uporabu.
- (13) Kako bi se osiguralo da pregledi budu djelotvorni, inspektori trebaju biti odgovarajuće osposobljeni.
- (14) Države članice trebale bi biti u mogućnosti poduzeti mjere u slučaju nepoštovanja dobre proizvođačke prakse u proizvodnji ispitivanih lijekova za humanu uporabu.
- (15) Od nadležnih tijela trebalo bi zahtijevati da uspostave sustave kvalitete kako bi se osiguralo da se poštuju i dosljedno prate inspekcijski postupci. Dobro funkcionirajući sustav kvalitete trebao bi obuhvaćati organizacijsku strukturu, jasne postupke i procese, uključujući standardne operativne postupke kojih se trebaju pridržavati inspektori pri obavljanju svojih zadaća, jasno definirane dužnosti i odgovornosti inspektora i zahtjeve u pogledu trajnog usavršavanja, te odgovarajuće resurse i mehanizme za uklanjanje neusklađenosti.
- (16) Ova bi se Uredba trebala primjenjivati od istog datuma kao i Direktiva Komisije (EU) 2017/1572 <sup>(2)</sup>,

<sup>(1)</sup> Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

<sup>(2)</sup> Direktiva Komisije (EU) 2017/1572 od 15. rujna 2017. o dopuni Direktive br. 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu uporabu (vidjeti stranicu 44. ovoga Službenog lista).

DONIJELA JE OVU UREDBU:

#### POGLAVLJE I.

### OPĆE ODREDBE

#### Članak 1.

#### **Predmet**

Ovom se Uredbom utvrđuju načela i smjernice dobre proizvođačke prakse u proizvodnji ispitivanih lijekova za humanu uporabu za čiju je proizvodnju ili uvoz potrebno odobrenje iz članka 61. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014 te aranžmani za inspekcije proizvođača u pogledu usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom u skladu s člankom 63. stavkom 4. te uredbe.

#### Članak 2.

#### **Definicije**

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „proizvođač” znači svaka osoba koja se bavi djelatnostima za koje je potrebno odobrenje u skladu s člankom 61. stavkom 1. Uredbe (EU) br. 536/2014;
2. „proizvođač iz treće zemlje” znači svaka osoba koja ima poslovni nastan u trećoj zemlji i bavi se proizvodnim djelatnostima u toj trećoj zemlji;
3. „specifikacija proizvoda” znači referentna dokumentacija koja sadržava, ili upućuje na dokumentaciju koja sadržava, sve informacije potrebne za izradu detaljnih pisanih uputa za preradu, pakiranje, kontrolu kvalitete, ispitivanje i puštanje u promet serije ispitivanog lijeka te potvrđivanje serije lijekova;
4. „validacija” znači postupak dokazivanja, u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse, da određeni postupak, proces, oprema, materijal, djelatnost ili sustav daje očekivane rezultate.

#### POGLAVLJE II.

### DOBRA PROIZVOĐAČKA PRAKSA

#### Članak 3.

#### **Usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom**

1. Proizvođač osigurava odvijanje proizvodnog procesa u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za ispitivane lijekove iz ove Uredbe te u skladu s odobrenjem iz članka 61. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014.
2. Pri uvozu ispitivanih lijekova nositelj odobrenja iz članka 61. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014 osigurava da su proizvodi proizvedeni u skladu sa standardima kvalitete koji su barem istovjetni onima koji su utvrđeni u ovoj Uredbi i Uredbi (EU) br. 536/2014 te da je proizvođač iz treće zemlje ovlašten ili ima pravo proizvoditi ispitivane lijekove u toj trećoj zemlji u skladu sa zakonima te zemlje.

#### Članak 4.

#### **Usklađenost s odobrenjem za kliničko ispitivanje**

1. Proizvođač osigurava da se svi proizvodni postupci ispitivanih lijekova odvijaju u skladu s dokumentacijom i informacijama koje je dostavio naručitelj ispitivanja u skladu s člankom 25. Uredbe (EU) br. 536/2014 te na temelju odobrenja u skladu s postupkom utvrđenim u poglavlju II. ili, ako su dokumentacija i informacije naknadno izmijenjeni, u poglavlju III. Uredbe (EU) br. 536/2014.
2. Proizvođač redovito preispituje svoje proizvodne metode u odnosu na napredak u znanosti i tehnologiji te iskustvo koje je naručitelj ispitivanja stekao tijekom razvoja ispitivanog lijeka.

Proizvođač obavještava naručitelja ispitivanja o preispitivanju proizvodne metode.

Ako je nakon preispitivanja proizvodne metode potrebno izmijeniti odobrenje za kliničko ispitivanje, zahtjev za izmjenju podnosi se u skladu s člankom 16. Uredbe (EU) br. 536/2014 ako je riječ o bitnoj izmjeni kliničkog ispitivanja ili u skladu s člankom 81. stavkom 9. te uredbe ako nije riječ o bitnoj izmjeni kliničkog ispitivanja.

*Članak 5.***Sustav farmaceutske kvalitete**

1. Proizvođač uspostavlja, provodi i održava djelotvorne mjere kojima se osigurava da ispitivani lijekovi odgovaraju kvaliteti koja se zahtijeva za upotrebu za koju su namijenjeni. Te mjere uključuju uspostavu dobre proizvođačke prakse i kontrole kvalitete.
2. U uspostavi sustava farmaceutske kvalitete sudjeluje više rukovodstvo i osoblje iz različitih odjela.

*Članak 6.***Osoblje**

1. Na svakom proizvodnom mjestu proizvođač na raspolaganju ima dovoljan broj osposobljenog i stručnog osoblja kako bi osigurao da ispitivani lijekovi odgovaraju kvaliteti koja se zahtijeva za uporabu za koju su namijenjeni.
2. Dužnosti rukovodećeg i nadzornog osoblja i stručnih osoba odgovornih za provedbu i primjenu dobre proizvođačke prakse navedene su u opisu poslova. Njihov hijerarhijski odnos utvrđuje se je u organizacijskoj shemi. Organizacijska shema i opisi poslova odobravaju se u skladu s proizvođačevim internim procedurama.
3. Osoblju iz stavka 2. daje se dovoljno ovlasti za pravilno izvršavanje njihovih odgovornosti.
4. Osoblje prolazi početno i trajno osposobljavanje koje osobito obuhvaća sljedeća područja:
  - (a) teoriju i primjenu pojma farmaceutske kvalitete;
  - (b) dobru proizvođačku praksu.

Proizvođač provjerava učinkovitost izobrazbe.

5. Proizvođač izrađuje programe higijene, uključujući postupke koji se odnose na zdravlje, higijenu i odjeću zaposlenika. Programi se prilagođavaju proizvodnim djelatnostima koje se provode. Proizvođač osigurava poštovanje tih programa.

*Članak 7.***Prostor i oprema**

1. Proizvođač osigurava da su pogoni i oprema za proizvodnju budu smješteni, projektirani, izgrađeni, prilagođeni i održavani u skladu s njihovom namjenom.
2. Proizvođač osigurava da se pogoni i oprema za proizvodnju tako rasporede, projektiraju i koriste da se rizik od pogrešaka svede na najmanju moguću mjeru te da se omogući učinkovito čišćenje i održavanje kako bi se izbjegla kontaminacija, križna kontaminacija i svi drugi negativni učinci na kvalitetu ispitivanog lijeka.
3. Proizvođač osigurava da pogoni i oprema koji se upotrebljavaju za proizvodne djelatnosti koje su ključne za kvalitetu ispitivanog proizvoda podliježu odgovarajućim provjerama i validaciji.

*Članak 8.***Dokumentacija**

1. Proizvođač uspostavlja i vodi sustav dokumentacije u kojem se bilježi sljedeće, prema potrebi uzimajući u obzir provedene aktivnosti:
  - (a) specifikacije;
  - (b) proizvodne formule;
  - (c) upute za preradu i pakiranje;

- (d) postupci i protokoli, uključujući postupke za opće proizvodne djelatnosti i uvjete;
- (e) evidencija kojom su, prije svega, obuhvaćene različite obavljene proizvodne djelatnosti i evidencije o serijama lijekova;
- (f) tehnički sporazumi;
- (g) potvrde o analizi.

Dokumenti specifični za određeni ispitivani lijek u skladu su s relevantnom specifikacijom proizvoda.

2. Sustavom dokumentiranja osiguravaju se kvaliteta i vjerodostojnost podataka. Dokumenti moraju biti jasni, bez pogreške i redovito ažurirani.
3. Proizvođač čuva specifikaciju proizvoda i dokumentaciju serije lijekova najmanje pet godina nakon završetka ili prekida zadnjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija lijekova korištena.
4. Ako se dokumentacija pohranjuje s pomoću elektroničkih, fotografskih ili drugih sustava za obradu podataka, proizvođač najprije provjerava te sustave kako bi se tijekom razdoblja pohrane podataka iz stavka 3. osigurala odgovarajuća pohrana podataka. Podaci pohranjeni s pomoću tih sustava u dostupnom su i čitljivom obliku.
5. Elektronički pohranjeni podaci zaštićeni su od neovlaštenog pristupa, gubitka ili oštećenja podataka s pomoću tehnika kao što su kopiranje, izrada sigurnosnih kopija i prijenos na drugi sustav za pohranjivanje. Zadržava se revizijski trag, odnosno evidencija o svim relevantnim promjenama i brisanjima u tim podacima.
6. Dokumentacija se na zahtjev dostavlja nadležnom tijelu.

#### Članak 9.

##### **Proizvodnja**

1. Proizvođač obavlja proizvodne djelatnosti u skladu s unaprijed utvrđenim uputama i postupcima.

Proizvođač osigurava dostupnost odgovarajućih i dostatnih sredstava za kontrole tijekom proizvodnje te detaljnu dokumentaciju i pomnu istragu svih odstupanja od postupaka i neispravnosti proizvoda.

2. Proizvođač poduzima odgovarajuće tehničke ili organizacijske mjere za izbjegavanje unakrsne kontaminacije i nenamjernog miješanja tvari. Posebna se pozornost obraća rukovanju ispitivanim lijekovima tijekom i poslije svakog maskiranja.
3. Postupak proizvodnje validira se u cijelosti, u mjeri u kojoj je to potrebno, uzimajući u obzir stupanj razvoja proizvoda.

Proizvođač određuje faze postupka, primjerice sterilizaciju, kojima se osigurava sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem. Te se ključne faze postupka validiraju i redovito ponovno validiraju.

Sve se faze planiranja i tijeka proizvodnog postupka u potpunosti dokumentiraju.

#### Članak 10.

##### **Kontrola kvalitete**

1. Proizvođač uspostavlja i održava sustav kontrole kvalitete koji je pod nadležnosti osobe koja ima potrebne kvalifikacije i neovisna je o proizvodnji.

Ta osoba ima pristup laboratorijima za kontrolu kvalitete koji imaju odgovarajuće osoblje i opremu za provođenje ispitivanja i testiranja sirovina i materijala za pakiranje te za ispitivanje polugotovih i gotovih ispitivanih lijekova.

2. Proizvođač osigurava da su laboratoriji za kontrolu kvalitete u skladu s podacima navedenima u zahtjevu iz članka 25. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014, kako je odobren od strane države članice.
3. Ako se ispitivani lijekovi uvoze iz trećih zemalja, analitička kontrola u Uniji nije obvezna.

4. Tijekom završne provjere kvalitete gotovog ispitivanog lijeka, a prije nego ga proizvođač pusti u promet, proizvođač u obzir uzima sljedeće:

- (a) rezultate analize;
- (b) uvjete proizvodnje;
- (c) rezultate kontrola tijekom proizvodnje;
- (d) pregled dokumentacije o proizvodnji;
- (e) usklađenost proizvoda sa specifikacijama;
- (f) usklađenost proizvoda s odobrenjem za kliničko ispitivanje;
- (g) ispitivanje završnog pakiranja.

#### Članak 11.

### Čuvanje uzoraka upotrebljivanih za kontrolu kvalitete

1. Proizvođač čuva dovoljan broj uzoraka svake serije lijekova u nezapakiranom obliku, ključnih sastavnih dijelova pakiranja koji se upotrebljavaju za svaku seriju gotovog ispitivanog lijeka te uzorke svake serije gotovog ispitivanog lijeka barem dvije godine nakon završetka ili prekida zadnjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija lijekova korištena.

Uzorci sirovina, osim otapala, plinova ili vode, koji se koriste u postupku proizvodnje proizvođač čuva najmanje dvije godine nakon puštanja u promet ispitivanog lijeka. Međutim, to se razdoblje može skratiti ako je kraće razdoblje stabilnosti sirovine, kako je navedeno u odgovarajućoj specifikaciji.

U svakom slučaju proizvođač čuva uzorke i stavlja ih na raspolaganje nadležnom tijelu.

2. Na zahtjev proizvođača, nadležno tijelo može odobriti odstupanje od stavka 1. u pogledu odabira uzorka i čuvanja sirovina te određene proizvode koji su proizvedeni pojedinačno ili u malim količinama ili kada njihovo čuvanje može uzrokovati određene probleme.

#### Članak 12.

### Nadležnosti kvalificirane osobe

1. Kvalificirana osoba iz članka 61. stavka 2. točke (b) Uredbe (EU) br. 536/2014 nadležna je za sljedeće:

- (a) ako se ispitivani lijekovi proizvode u predmetnoj državi članici, provjeru da je svaka proizvodna serija lijeka proizvedena i provjerena u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse za ispitivane lijekove utvrđenima u ovoj Uredbi i podacima dostavljenima u skladu s člankom 25. Uredbe (EU) br. 536/2014 te uzimajući u obzir smjernice iz članka 63. stavka 1. te uredbe;
- (b) ako se ispitivani lijekovi proizvode u trećoj zemlji, provjeru da je svaka proizvodna serija lijeka proizvedena i provjerena u skladu sa standardima kvalitete koji su barem istovjetni onima koji su utvrđeni u ovoj Uredbi i podacima dostavljenima u skladu s člankom 25. Uredbe (EU) br. 536/2014 te uzimajući u obzir smjernice iz članka 63. stavka 1. te uredbe.

Kvalificirana osoba potvrđuje u registru ili jednakovrijednom dokumentu namijenjenom za tu svrhu da je svaka pojedina proizvodna serija lijeka u skladu sa zahtjevima utvrđenima u stavku 1.

2. Registar ili jednakovrijedni dokument ažurira se u skladu s obavljenim djelatnostima te je na raspolaganju nadležnom tijelu barem pet godina nakon završetka ili službenog prekida zadnjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija lijeka korištena.

#### Članak 13.

### Izdvojene djelatnosti

1. Ako se proizvodna djelatnost ili s njom povezana djelatnost povjerava vanjskom izvođaču, izdvojena djelatnost predmet je pisanog ugovora.

2. U ugovoru se jasno utvrđuju odgovornosti svake strane. U njemu se utvrđuje obveza strane kojoj je povjereno izvođenje djelatnosti da provodi dobru proizvođačku praksu te utvrdi način na koji će kvalificirana osoba nadležna za potvrđivanje svake serije obavljati svoje dužnosti.
3. Stranka kojoj su povjerene izdvojene djelatnosti ne sklapa podugovor ni za jednu od djelatnosti koja joj je povjerena ugovorom bez pisane suglasnosti naručitelja.
4. Stranka kojoj su povjerene izdvojene djelatnosti postupa u skladu s načelima i smjericama dobre proizvođačke prakse koji se primjenjuju na predmetne djelatnosti i podvrgava se inspekcijama koje provodi nadležno tijelo u skladu s člankom 63. stavkom 4. Uredbe (EU) br. 536/2014.

#### Članak 14.

##### **Pritužbe, povlačenje proizvoda i hitno otkrivanje identiteta lijeka**

1. Proizvođač, u suradnji s naručiteljem ispitivanja, uvodi sustav evidentiranja i pregleda pritužbi te uspostavlja djelotvorni sustav za hitno i pravodobno povlačenje ispitivanih lijekova koji su već ušli u distribucijsku mrežu. Proizvođač evidentira i istražuje sve pritužbe u pogledu neispravnosti te obavještava naručitelja ispitivanja i nadležno tijelo predmetne države članice o svim neispravnostima koje bi mogle dovesti do povlačenja ili neuobičajenog ograničenja opskrbe.

Određuju se sva mjesta na kojima se provode ispitivanje i, ako je to moguće, navodi se zemlja odredišta.

Kad je riječ o odobrenom ispitivanom lijeku, proizvođač, u suradnji s naručiteljem ispitivanja, obavještava nositelja odobrenja za stavljanje u promet o svim neispravnostima koje bi mogle biti povezane s tim lijekom.

2. Ako se protokolom kliničkog ispitivanja zahtjeva maskiranje ispitivanih lijekova, proizvođač i naručitelj ispitivanja provode postupak za brzo otkrivanje identiteta maskiranih lijekova ako je to potrebno za hitno povlačenje, kako je navedeno u stavku 1. Proizvođač osigurava da se u tom postupku otkrije identitet maskiranog proizvoda samo ako je to potrebno.

#### Članak 15.

##### **Interna inspekcija proizvođača**

Proizvođač redovito provodi inspekcije u okviru sustava farmaceutske kvalitete u cilju praćenja provedbe i usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom. Poduzima sve potrebne korektivne mjere i uvodi sve potrebne preventivne mjere.

Proizvođač vodi evidenciju o svim takvim inspekcijama i svim poduzetim korektivnim mjerama ili naknadno poduzetim preventivnim mjerama.

#### Članak 16.

##### **Ispitivani lijekovi za naprednu terapiju**

Dobra proizvodna načela prilagođavaju se posebnim svojstvima lijekova za naprednu terapiju ako se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi. Ispitivani lijekovi koji su istodobno lijekovi za naprednu terapiju proizvode se u skladu sa smjericama iz članka 5. Uredbe (EZ) br. 1394/2007.

#### POGLAVLJE III.

#### INSPEKCIJE

#### Članak 17.

##### **Nadzor inspekcijama**

1. Kako je navedeno u članku 63. stavku 4. Uredbe (EU) br. 536/2014, države članice inspekcijama osiguravaju da nositelji odobrenja iz članka 61. stavka 1. te uredbe postupaju u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse utvrđenima u ovoj Uredbi i u obzir uzimaju smjernice navedene u drugom podstavku članka 63. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014.

2. Ne dovodeći u pitanje dogovore koji su možda sklopljeni između Unije i trećih zemalja, nadležno tijelo može zahtijevati od proizvođača iz treće zemlje da se podvrgne inspekciji, kako je navedeno u članku 63. stavku 4. Uredbe (EU) br. 536/2014 i u ovoj Uredbi. Ova se Uredba primjenjuje *mutatis mutandis* na takve inspekcije u trećim zemljama.

3. Države članice provode inspekcije nad proizvođačima iz trećih zemalja kako bi osigurale da su ispitivani lijekovi uvezeni u Uniju proizvedeni u skladu sa standardima kvalitete koji su barem istovjetni onima koji su utvrđeni u Uniji.

Države članice nisu obvezne provoditi rutinsku inspekciju proizvođača ispitivanih lijekova iz trećih zemalja. Potreba za inspekcijama temelji se na procjeni rizika, međutim, inspekcije se provode barem ako država članica ima razloga sumnjati da su standardi kvalitete primijenjeni na proizvodnju ispitivanih lijekova uvezenih u Uniju niži od onih utvrđenih u ovoj Uredbi i smjernicama iz članka 63. stavka 1. drugog podstavka Uredbe (EU) br. 536/2014.

4. Inspekcije, ako je potrebno, mogu biti nenajavljene.

5. Nakon inspekcije inspektor sastavlja inspekcijsko izvješće. Prije nego što nadležno tijelo donese izvješće, proizvođaču se pruža prilika da dostavi primjedbe u pogledu nalaza tog izvješća.

6. Ako nalazi završnog izvješća pokažu da je proizvođač provodio dobru proizvođačku praksu za ispitivane lijekove, nadležno tijelo u roku od 90 dana od inspekcije proizvođaču izdaje potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi.

7. Nadležno tijelo potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi koju je izdalo unosi u bazu podataka Unije iz članka 111. stavka 6. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>.

8. Ako rezultati inspekcije pokažu da proizvođač ne provodi dobru proizvođačku praksu za ispitivane lijekove, nadležno tijelo tu informaciju unosi u bazu podataka Unije iz članka 111. stavka 6. Direktive 2001/83/EZ.

9. Nadležno tijelo po primitku obrazloženog zahtjeva šalje elektroničkim putem izvješće o inspekciji iz stavka 5. nadležnim tijelima druge države članice ili Europskoj agenciji za lijekove („Agencija”).

10. Nadležno tijelo podatke koji se odnose na odobrenje iz članka 61. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014 unosi u bazu podataka Unije iz članka 111. stavka 6. Direktive 2001/83/EZ.

#### Članak 18.

##### Suradnja i koordinacija inspekcija

Nadležna tijela u pogledu inspekcija surađuju međusobno i s Agencijom. Razmjenjuju informacije s Agencijom o planiraju i provođenju inspekcija.

#### Članak 19.

##### Priznavanje zaključaka inspekcija

1. Zaključci iz izvješća o inspekciji iz članka 17. stavak 5. vrijede u cijeloj Uniji.

Međutim, u iznimnim slučajevima, ako iz razloga koji se odnose na javno zdravlje nadležno tijelo ne može priznati zaključke donesene nakon provedene inspekcije iz članka 63. stavka 4. Uredbe (EU) br. 536/2014 o tome odmah obavješćuje Komisiju i Agenciju. Agencija obavješćuje druga relevantna nadležna tijela.

2. Ako Komisija primi obavijest u skladu sa stavkom 1. drugim podstavkom, nakon savjetovanja s nadležnim tijelom koje nije moglo prihvatiti izvješće, od inspektora koji je proveo inspekciju može zatražiti da provede novu inspekciju. U pratnji inspektora mogu biti dva inspektora iz drugih nadležnih tijela koja nisu strane u neslaganju.

<sup>(1)</sup> Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).



**Članak 20.****Ovlasti inspektora**

1. Nadležno tijelo inspektorima osigurava odgovarajuća sredstva za njihovu identifikaciju.
2. Inspektori su ovlašteni:
  - (a) ući i pregledati prostor proizvođača i laboratorije za kontrolu kvalitete u kojima su za proizvođača provedene provjere u skladu s člankom 10.;
  - (b) uzeti uzorke, među ostalim i za neovisna testiranja koja provodi službeni laboratorij za kontrolu lijekova ili laboratorij koji je država članica odredila u tu svrhu; te
  - (c) provjeriti sve dokumente koji se odnose na predmet inspekcije, napraviti preslike evidencija ili tiskanih dokumenata i ispis elektroničkih evidencija te fotografirati prostor i opremu proizvođača.

**Članak 21.****Stručnost i obveze inspektora**

1. Nadležno tijelo osigurava da inspektori imaju odgovarajuću stručnu spremu, iskustvo i znanje. Konkretno, inspektori:
  - (a) imaju iskustvo i znanje u području inspeksijskog postupka;
  - (b) osposobljeni su za stručnu prosudbu usklađenosti sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse;
  - (c) osposobljeni su za primjenu načela upravljanja rizicima kvalitete;
  - (d) poznaju suvremene tehnologije bitne za inspekciju;
  - (e) poznaju suvremene tehnologije za proizvodnju ispitivanih lijekova.
2. Osigurava se zaštita povjerljivosti podataka prikupljenih tijekom inspekcije.
3. Nadležna tijela osiguravaju inspektorima potrebno stručno usavršavanje radi održanja i unapređenja njihovih vještina. Njihove potrebe za stručnim usavršavanjem redovito ocjenjuju osobe imenovane za obavljanje tih zadaća.
4. Nadležno tijelo vodi evidenciju o stručnoj spremi, stručnom osposobljavanju i radnom iskustvu svakog inspektora. Ta se evidencija redovito ažurira.

**Članak 22.****Sustav kvalitete**

1. Nadležna tijela uspostavljaju za svoje inspektore odgovarajući sustav kvalitete, provode ga i postupaju u skladu s njime. Sustav kvalitete ažurira se prema potrebi.
2. Svaki se inspektor obavještava o standardnim operativnim postupcima i njegovim dužnostima, odgovornostima i zahtjevima za trajno stručno usavršavanje. Ti se postupci redovito ažuriraju.

**Članak 23.****Nepriistranost inspektora**

Nadležno tijelo osigurava da inspektori nisu ni pod kakvim nedopuštenim utjecajem koji bi se mogao odraziti na njihovu nepristranost i prosudbu.

Inspektori su neovisni, a posebno od:

- (a) naručitelja ispitivanja;
- (b) uprave i osoblja mjesta kliničkog ispitivanja;
- (c) ispitivača koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima u kojima se upotrebljavaju ispitivani lijekovi koje je proizveo proizvođač kod kojeg se provodi inspekcija;
- (d) osoba koje financiraju kliničko ispitivanje u kojem se upotrebljavaju ispitivani lijekovi;
- (e) proizvođača.

Inspektori sastavljaju godišnju izjavu o svojim financijskim interesima u stranama kod kojih se proizvodi inspekcija ili o drugim vrstama povezanosti s njima. Nadležno tijelo uzima tu izjavu u obzir pri dodjeli određenih inspeksijskih poslova inspektorima.

**Članak 24.****Pristup prostoru**

Proizvođač u svakom trenutku omogućuje inspektorima pristup njegovu prostoru i dokumentaciji.

**Članak 25.****Suspenzija ili opoziv odobrenja za proizvodnju**

Ako se tijekom inspekcije utvrdi da nositelj odobrenja iz članka 61. stavka 1. Uredbe (EU) br. 536/2014 ne provodi dobru proizvođačku praksu utvrđenu pravom Unije, nadležno tijelo može tom proizvođaču suspendirati proizvodnju ili uvoz iz trećih zemalja ispitivanih lijekova za humanu uporabu ili može suspendirati ili opozvati odobrenje za neku skupinu pripravka ili za sve pripravke.

## POGLAVLJE IV.

**ZAVRŠNE ODREDBE****Članak 26.****Prijelazna odredba**

Države članice mogu i dalje na proizvodnju ispitivanih lijekova koji se koriste u kliničkim ispitivanjima koji su uređeni Direktivom 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup> u skladu s prijelaznim odredbama iz članka 98. Uredbe (EU) br. 536/2014 primjenjivati nacionalne mjere za prenošenje donesene u skladu s Direktivom Komisije 2003/94/EZ <sup>(2)</sup>.

**Članak 27.****Stupanje na snagu**

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Počnje se primjenjivati šest mjeseci od objave obavijesti iz članka 82. stavka 3. Uredbe (EU) br. 536/2014 u *Službenom listu Europske unije* ili od 1. travnja 2018., ovisno o tome što je kasnije.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 23. svibnja 2017.

Za Komisiju  
Predsjednik  
Jean-Claude JUNCKER

<sup>(1)</sup> Direktiva 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu (SL L 121, 1.5.2001., str. 34.).

<sup>(2)</sup> Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu (SL L 262, 14.10.2003., str. 22.).