

A BIZOTTSÁG (EU) 2017/1569 FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE**(2017. május 23.)****az 536/2014/EU európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveknek és iránymutatásoknak, valamint az inspekción szabályainak meghatározása révén történő kiegészítéséről****(EGT-vonatkozású szöveg)**

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek klinikai vizsgálatairól és a 2001/20/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2014. április 16-i 536/2014/EU európai parlamenti és tanácsi rendeletre ⁽¹⁾ és különösen annak 63. cikke (1) bekezdésére,

mivel:

- (1) Az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlata biztosítja, hogy ugyanazon vizsgálati gyógyszer ugyanazon vagy különböző klinikai vizsgálatok során felhasznált tételei egységes minőségűek legyenek, valamint hogy a vizsgálati gyógyszerek kifejlesztése során bekövetkező módosításokat megfelelően dokumentálják és indokolják. A vizsgálati gyógyszerek gyártása az engedélyezett gyógyszerek gyártásához képest egyéb kihívásokat is jelent, mivel nincsenek kialakult rutineljárások, továbbá több különféle vizsgálati terv, következésképp több különféle csomagolás is szóba jön. E kihívások arra vezethetők vissza, hogy a klinikai vizsgálat céljából gyakran randomizálásra és a vizsgálati gyógyszerek azonosíthatóságának megelőzésére (kódosítás) van szükség. Az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek toxicitása, hatáserőssége és szenzibilizáló potenciálja a vizsgálat idején adott esetben nem teljes mértékben ismert, ezért a keresztszennyeződés kockázatának minimálisra csökkentése még fontosabb, mint az engedélyezett gyógyszerek esetében. E komplexitás miatt a gyártási műveletekre igen hatékony gyógyszerminőségi rendszert kell alkalmazni.
- (2) A helyes gyártási gyakorlat mind a forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek, mind a vizsgálati gyógyszerek tekintetében ugyanazokon az elveken alapul. A gyártóüzemek gyakran vizsgálati gyógyszereket és forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszereket is gyártanak. Ezért az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat a lehető legnagyobb mértékben össze kell hangolni az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó alapelvekkel és iránymutatásokkal.
- (3) Az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (5) bekezdésének megfelelően bizonyos eljárások esetében nincs szükség a rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedélyre. Az 536/2014/EU rendelet 63. cikkének (2) bekezdésével összhangban a szóban forgó eljárásokra nem alkalmazandó a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlata.
- (4) Ahhoz, hogy a gyártó meg tudja felelni a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatának, a gyártó és a megbízó közötti együttműködés szükséges. Hasonlóképpen ahhoz, hogy a megbízó megfeleljen az 536/2014/EU rendelet követelményeinek, együtt kell működnie a gyártóval. Amennyiben a gyártó és a megbízó különböző jogi személyek, egymással szembeni kötelezettségeik meghatározására technikai megállapodást kell kötniük. Ennek a megállapodásnak rendelkeznie kell az inspekciónak a jelentések megosztásáról és a minőségi kérdésekre vonatkozó információcseréről.
- (5) Az Unióba behozott vizsgálati gyógyszereket az Unióban érvényben lévővel legalább egyenértékű minőségi előírások alkalmazásával kell előállítani. Ezért csak olyan harmadik országbeli gyártó által gyártott termékek hozhatók be az Unióba, amelyek a gyártó székhelye szerinti ország jogszabályaival összhangban erre jogosultak vagy engedéllyel rendelkeznek.
- (6) Valamennyi gyártónak hatékony minőségbiztosítási rendszert kell működtetnie gyártási, illetve behozatali műveleteire. Ahhoz, hogy az ilyen rendszerek hatékonyak legyenek, gyógyszerminőségi rendszer alkalmazása

⁽¹⁾ HL L 158., 2014.5.27., 1. o.

szükséges. A megfelelő dokumentáció a minőségbiztosítási rendszer nélkülözhetetlen része. A gyártók dokumentációs rendszereinek lehetővé kell tenniük az egyes tételek gyártásának és a vizsgálati gyógyszerek fejlesztése során bekövetkező módosításoknak a nyomon követését.

- (7) A vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatának alapelveit és iránymutatásait a minőségirányítással, a személyzettel, a helyiségekkel, a berendezésekkel, a dokumentációval, a gyártással, a minőség-ellenőrzéssel, a kiszervezett műveletekkel, a panaszokkal és a kivonásokkal, valamint az önellenőrzéssel kapcsolatban kell meghatározni.
- (8) Annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálati gyógyszerek előállítása a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlata és a klinikai vizsgálati engedély alapján történjék, helyénvaló előírni olyan termékismertető dokumentáció összeállítását, amely magában foglalja valamennyi lényeges referenciadokumentumot.
- (9) A fejlett terápiás vizsgálati gyógyszerek különös jellemzői miatt a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó rendelkezéseket kockázatalapú megközelítés alapján hozzá kell igazítani ezekhez a termékekhez. Az Unióban forgalmazott fejlett terápiás gyógyszerkészítmények tekintetében az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ⁽¹⁾ 5. cikke rendelkezik ilyen kiigazításról. Az 1394/2007/EK rendelet 5. cikkében említett bizottsági iránymutatásoknak meg kell határozniuk a fejlett terápiás vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó követelményeket is.
- (10) A vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások betartásának biztosítása érdekében meg kell határozni a tagállami illetékes hatóságok által végzett inspekciónak vonatkozó rendelkezéseket. A tagállamokat nem indokolt arra kötelezni, hogy rendszeresen inspekciónak végezzenek a vizsgálati gyógyszerek harmadik országbeli gyártóinál. Az ilyen inspekciónak szükségességét kockázatalapú megközelítés alapján kell megállapítani, de a harmadik országbeli gyártóknál legalább abban az esetben indokolt inspekciónak végezni, ha felmerül annak a gyanúja, hogy a vizsgálati gyógyszereket nem legalább az Unióban alkalmazandókkal egyenértékű minőségi előírások alkalmazásával állítják elő.
- (11) Az ellenőröknek figyelembe kell venniük a Bizottságnak az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó iránymutatásait. Az inspekciónak megállapításai Unión belüli kölcsönös elismerésének megvalósítása és fenntartása, valamint a tagállamok együttműködésének megkönnyítése érdekében eljárások formájában közösen elismert előírásokat kell kidolgozni a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatát érintő inspekciónak végzésére vonatkozóan. A Bizottság iránymutatásait és az említett eljárásokat a műszaki és tudományos fejlődésnek megfelelően gondozni és rendszeresen frissíteni kell.
- (12) Az üzemekben végzett inspekciónak során az ellenőröknek ellenőrizniük kell, hogy egy adott üzem megfelel-e a helyes gyártási gyakorlatnak mind a vizsgálati gyógyszerek, mind pedig a forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek tekintetében. Emiatt, valamint a hatékony felügyelet biztosítása érdekében az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlata betartásának ellenőrzése érdekében végzett inspekciónak vonatkozó eljárásokat és hatásköröket a lehető legnagyobb mértékben össze kell hangolni az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó eljárásokkal és hatáskörökkel.
- (13) Az inspekciónak hatékonyságának biztosítása érdekében az ellenőröket megfelelő hatáskörrel kell felruházni.
- (14) A tagállamok számára lehetőséget kell biztosítani arra, hogy fellépjenek az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatának be nem tartása esetén.
- (15) Az illetékes hatóságok számára elő kell írni, hogy hozzanak létre minőségrendszereket az inspekciónak eljárások betartásának és következetes nyomon követésének biztosítására. Egy jól működő minőségrendszer részét képezik az alábbiak: szervezeti felépítés, egyértelmű folyamatok és eljárások, többek között az ellenőrök által feladatuk elvégzése során követendő eljárási standardok, az ellenőrök feladat- és felelősségi körének, valamint a folyamatos képzésükkel kapcsolatos követelményeknek az egyértelmű és részletes meghatározása, továbbá a megfelelés hiányának megszüntetésére irányuló megfelelő források és mechanizmusok.
- (16) E rendeletet ugyanattól az időponttól indokolt alkalmazni, mint az (EU) 2017/1572 bizottsági irányelvet ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Az Európai Parlament és a Tanács 1394/2007/EK rendelete (2007. november 13.) a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról (HL L 324., 2007.12.10., 121. o.).

⁽²⁾ A Bizottság (EU) 2017/1572 irányelve (2017. szeptember 15.) a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások tekintetében történő kiegészítéséről (Lásd e Hivatalos Lap 44. oldalát).

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

I. FEJEZET

ÁLTALÁNOS RENDELKEZÉSEK

1. cikk

Tárgy

Ez a rendelet meghatározza az olyan, emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat, amelyek előállításához vagy behozatalához az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedély szükséges, valamint megállapítja a gyártóknál a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés tekintetében az említett rendelet 63. cikkének (4) bekezdésével összhangban végzett inspekciókra vonatkozó szabályokat.

2. cikk

Fogalom meghatározások

E rendelet alkalmazásában:

1. „gyártó”: olyan személy, aki az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (1) bekezdése értelmében engedélyköteles tevékenységet folytat;
2. „harmadik országbeli gyártó”: harmadik országban letelepedett és az adott harmadik országban gyártási műveleteket végző személy;
3. „termékismertető dokumentáció”: a vizsgálati gyógyszer feldolgozására, csomagolására, minőség-ellenőrzésére, vizsgálatára és gyártási tételeinek felszabadítására vonatkozó részletes írásbeli utasítások megfogalmazásához, valamint a gyártási tételek tanúsításához szükséges összes információt tartalmazó vagy azokat tartalmazó dokumentációra hivatkozó referenciadokumentáció;
4. „validálás”: a helyes gyártási gyakorlat alapelveivel összhangban annak bizonyítása, hogy egy adott eljárás, folyamat, berendezés, anyag, tevékenység vagy rendszer valóban a várt eredményekhez vezet.

II. FEJEZET

HELYES GYÁRTÁSI GYAKORLAT

3. cikk

A helyes gyártási gyakorlat betartása

(1) A gyártó biztosítja, hogy a gyártási műveleteket a vizsgálati gyógyszerekre vonatkozóan e rendeletben meghatározott helyes gyártási gyakorlattal összhangban és az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedély birtokában végezzék.

(2) Vizsgálati gyógyszer behozatalakor az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedély jogosultja meggyőződik arról, hogy a termékeket legalább az e rendeletben és az 536/2014/EU rendeletben meghatározottakkal egyenértékű minőségi előírások alkalmazásával gyártották, és hogy a harmadik országbeli gyártó az adott ország jogszabályaival összhangban engedéllyel rendelkezik vagy jogosult az adott vizsgálati gyógyszernek az adott harmadik országban való előállítására.

4. cikk

A klinikai vizsgálati engedélynek való megfelelés

(1) A gyártó biztosítja, hogy a vizsgálati gyógyszereket érintő valamennyi gyártási műveletet az 536/2014/EU rendelet 25. cikke alapján a megbízó által rendelkezésre bocsátott dokumentációnak és információknak megfelelően és a II. fejezetben, illetőleg ha a dokumentáció és az információk időközben módosultak, a fent említett 536/2014/EU rendelet III. fejezetében megállapított eljárással összhangban megadott engedélynek megfelelően végezzék.

(2) A gyártó a tudományos és műszaki fejlődés, valamint a megbízó által a vizsgálati gyógyszer kifejlesztése során szerzett tapasztalatok fényében rendszeresen felülvizsgálja gyártási módszereit.

A gyártó tájékoztatja a megbízót a gyártási módszerek felülvizsgálatáról.

Amennyiben a felülvizsgálat eredményeképpen a klinikai vizsgálati engedély módosításra szorul, a módosítás iránti kérelmet – amennyiben a klinikai vizsgálat módosítása lényeges módosítás – az 536/2014/EU rendelet 16. cikkével összhangban kell benyújtani, amennyiben pedig a klinikai vizsgálat módosítása nem lényeges módosítás, a módosítást az említett rendelet 81. cikkének (9) bekezdésével összhangban kell végrehajtani.

5. cikk

Gyógyszerminőségi rendszer

(1) A gyártó köteles hatékony szervezeti intézkedéseket meghatározni, végrehajtani és fenntartani annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálati gyógyszerek a tervezett felhasználásuknak megfelelő minőségűek legyenek. Ezek az intézkedések magukban foglalják a helyes gyártási gyakorlat kialakítását és a minőség-ellenőrzést.

(2) A felső vezetés és a különböző szervezeti egységek tagjai részt vesznek a gyógyszerminőségi rendszer kialakításában.

6. cikk

Személyzet

(1) A gyártónak minden egyes gyártási helyszínen elegendő számú hozzáértő és megfelelően képezett személynek áll rendelkezésére annak biztosítására, hogy a vizsgálati gyógyszerek a tervezett felhasználásuknak megfelelő minőségűek legyenek.

(2) A vezető beosztású és a felügyelettel megbízott alkalmazottak, ezen belül a helyes gyártási gyakorlat végrehajtásáért és alkalmazásáért felelős képezett személyek feladatait munkaköri leírásukban meg kell határozni. Az alá-fölérendeltségi viszonyokat szervezeti diagramban kell meghatározni. A szervezeti diagramokat és a munkaköri leírásokat a gyártó belső eljárásaival összhangban kell jóváhagyni.

(3) A (2) bekezdésben említett alkalmazottaknak elegendő hatáskört kell biztosítani kötelezettségeik megfelelő teljesítéséhez.

(4) A személyzetnek alap- és továbbképzésben kell részesülnie, különösen az alábbi területeken:

- a) a gyógyszerminőség fogalma az elméletben és a gyakorlatban;
- b) helyes gyártási gyakorlat.

A gyártó ellenőrzi a képzés hatékonyságát.

(5) A gyártó higiéniai programokat dolgoz ki, amelyek eljárásokat határoznak meg a személyzet egészségére, higiéniai gyakorlatára és ruházatára vonatkozóan. A programokat hozzá kell igazítani az elvégzendő gyártási műveletekhez. A gyártó biztosítja a programok betartását.

7. cikk

Helyiségek és berendezések

(1) A gyártó biztosítja a helyiségek és a gyártóberendezések oly módon történő elhelyezését, megtervezését, felépítését, kialakítását és karbantartását, hogy azok megfeleljenek a tervezett műveleteknek.

(2) A gyártó biztosítja a helyiségek és a gyártóberendezések oly módon történő megtervezését, kialakítását és működtetését, hogy a hibák kockázata a lehető legkisebb legyen, valamint hogy a helyiségeket és a berendezéseket a szennyeződések, a keresztszennyeződések és a vizsgálati gyógyszer minőségére gyakorolt más káros hatások elkerülése érdekében hatékonyan lehessen tisztítani és karbantartani.

(3) A gyártó gondoskodik arról, hogy a vizsgálati gyógyszerek minősége szempontjából kritikus gyártási műveletekhez használt helyiségeket és berendezéseket megfelelő minősítésnek és hitelesítésnek vessék alá.

8. cikk

Dokumentáció

(1) A gyártó dokumentációs rendszert hoz létre és tart fenn, amelyben – adott esetben hivatkozva a végzett tevékenységekre – a következőket rögzíti:

- a) gyártási előírások;
- b) gyártási receptúrák;
- c) feldolgozási és csomagolási utasítások;

- d) eljárások és jegyzőkönyvek, beleértve az általános gyártási műveletekre és feltételekre vonatkozó eljárásokat;
- e) nyilvántartások, különösen a különböző elvégzett gyártási műveletekre és a gyártási tételekre vonatkozó nyilvántartások;
- f) technikai megállapodások;
- g) vizsgálati tanúsítványok.

Az adott esetnek megfelelően a vizsgálati gyógyszerre vonatkozó dokumentumoknak összhangban kell lenniük a termékismertető dokumentációban foglaltakkal.

(2) A dokumentációs rendszer biztosítja az adatok minőségét és sértetlenségét. A dokumentumoknak egyértelműnek, hibamentesnek és naprakésznek kell lenniük.

(3) A gyártó megőrzi a termékismertető dokumentációt és a gyártási tételek dokumentációját azon utolsó klinikai vizsgálat befejezését vagy leállítását követő legalább öt évig, amelyben az adott gyártási tételeket felhasználták.

(4) Amennyiben a dokumentációt elektronikus, fényképalapú vagy egyéb adatfeldolgozó rendszerek segítségével tárolják, a gyártó először hitelesíti a rendszereket annak biztosítása érdekében, hogy az adatok tárolása a (3) bekezdésben meghatározott tárolási idő alatt megfelelően történjen. A szóban forgó rendszerekben tárolt adatoknak gyorsan hozzáférhetőnek kell lenniük olvasható formában.

(5) Az elektronikusan tárolt adatokat védeni kell az adatokhoz való jogszerűtlen hozzáféréssel, azok elvesztésével vagy károsodásával szemben olyan módszerekkel, mint a párhuzamos tárolás, a biztonsági mentés és a más tárolórendszerbe való áthelyezés. Ellenőrzési nyomvonalakat kell fenntartani, azaz a szóban forgó adatok minden lényeges módosításáról és törléséről nyilvántartást kell vezetni.

(6) A dokumentációt kérésre be kell nyújtani az illetékes hatóságnak.

9. cikk

Gyártás

(1) A gyártó a gyártási műveleteket előre meghatározott utasítások és eljárások alapján végzi.

A gyártó biztosítja, hogy megfelelő és elegendő források álljanak rendelkezésre a gyártásközi ellenőrzésekhez, valamint hogy a folyamatoktól való mindennemű eltérés és a termékhibák dokumentálásra és alapos kivizsgálásra kerüljenek.

(2) A gyártó megfelelő technikai vagy szervezeti intézkedéseket hoz az anyagok keresztszennyeződésének és véletlen keveredésének elkerülése érdekében. Különös figyelmet kell fordítani a vizsgálati gyógyszerek kódosítási műveletek során és azt követően történő kezelésére.

(3) A gyártási folyamatot, amennyiben indokolt, teljes egészében hitelesíteni kell, figyelembe véve a termékfejlesztés állapotát.

A gyártó azonosítja azokat az eljárási lépéseket, amelyek biztosítják a vizsgálati alany biztonságát (például steril körülmények), valamint a klinikai vizsgálat során nyert klinikai vizsgálati adatok megbízhatóságát és megalapozottságát. E kritikus eljárási lépéseket hitelesíteni és rendszeresen újrहितeleníteni kell.

A gyártási folyamat megtervezésének és fejlesztésének minden lépését teljeskörűen dokumentálni kell.

10. cikk

Minőség-ellenőrzés

(1) A gyártó egy megfelelő képesítésekkel rendelkező és a termeléstől független személy vezetése alatt álló minőség-ellenőrző részleget alakít ki és tart fenn.

E személynek hozzáférése van a kiindulási és a csomagolóanyagok, valamint a köztes és a kész vizsgálati gyógyszerek vizsgálatára megfelelő személyzettel és berendezésekkel rendelkező egy vagy több minőség-ellenőrző laboratóriumhoz.

(2) A gyártó biztosítja, hogy a minőség-ellenőrző laboratóriumok megfeleljenek az 536/2014/EU rendelet 25. cikkének (1) bekezdésében említett, a tagállamok által engedélyezett dokumentációkban szereplő információknak.

(3) Amennyiben a vizsgálati gyógyszereket harmadik országból importálják, az Unión belüli analitikai ellenőrzés nem kötelező.

(4) A kész vizsgálati gyógyszer végső ellenőrzése során, valamint a gyártó általi felszabadítását megelőzően a gyártó figyelembe veszi a következőket:

- a) analitikai eredmények;
- b) gyártási feltételek;
- c) a gyártásközi ellenőrzések eredményei;
- d) a gyártási dokumentáció vizsgálata;
- e) a termék specifikációnak való megfelelése;
- f) a termék klinikai vizsgálati engedélynek való megfelelése;
- g) a termék kész végső csomagolásának a vizsgálata.

11. cikk

A minőség-ellenőrzés során használt minták megőrzése

(1) A gyártó a nem kimért adagokban kiszert termék minden egyes gyártási tételéből, a kész vizsgálati gyógyszer egyes gyártási tételeihez felhasznált csomagolás fő összetevőiből és a kész vizsgálati gyógyszer minden egyes gyártási tételéből kielégítő mennyiségű mintát őriz meg azon klinikai vizsgálat befejezésétől vagy leállításától számítva legalább két évig, amelyben a gyártási tételt felhasználták.

A gyártási eljárás során használt kiindulási anyagok mintáit – az oldószerek, gázok és víz kivételével – a gyártó a vizsgálati gyógyszer felszabadítását követően legalább két évig megőrzi. Ez az időszak azonban lerövidíthető, ha a kiindulási anyagnak a vonatkozó specifikációban feltüntetett stabilitási időtartama rövidebb.

A gyártó minden esetben megőrzi és az illetékes hatóság rendelkezésére bocsátja a mintákat.

(2) A gyártó kérésére az illetékes hatóság eltérést engedélyezhet az (1) bekezdéstől a kiindulási anyag mintáival és megőrzésével kapcsolatban, valamint egyes egyedileg vagy kis mennyiségben előállított termékek esetében, illetve ha azok tárolása különleges problémákat vehet fel.

12. cikk

A képesített személyek felelőssége

(1) Az 536/2014/EU rendelet 61. cikke (2) bekezdésének b) pontjában említett képesített személy a következőkért felel:

- a) amennyiben a vizsgálati gyógyszereket az érintett tagállamban állítják elő, akkor annak ellenőrzéséért, hogy valamennyi gyártási tételt a vizsgálati gyógyszerekre vonatkozó, e rendeletben meghatározott helyes gyártási gyakorlat követelményeinek és az 536/2014/EU rendelet 25. cikke alapján szolgáltatott információknak megfelelően, az említett rendelet 63. cikkének (1) bekezdésében említett iránymutatások figyelembevételével gyártották és ellenőrizték;
- b) amennyiben a vizsgálati gyógyszereket harmadik országban állítják elő, akkor annak ellenőrzéséért, hogy valamennyi gyártási tételt legalább az e rendeletben meghatározottakkal egyenértékű minőségi előírások alkalmazásával és az 536/2014/EU rendelet 25. cikke alapján szolgáltatott információknak megfelelően, az említett rendelet 63. cikkének (1) bekezdésében említett iránymutatások figyelembevételével gyártották és ellenőrizték.

A képesített személy az e célra rendszeresített nyilvántartásban vagy azzal egyenértékű dokumentumban tanúsítja, hogy az egyes gyártási tételek megfelelnek az (1) bekezdésben meghatározott követelményeknek.

(2) A nyilvántartást vagy azzal egyenértékű dokumentumot a műveletek végrehajtását követve naprakészen kell tartani, és annak az illetékes hatóság rendelkezésére kell állnia azon utolsó klinikai vizsgálat befejezését vagy hivatalos leállítását követő legalább öt évig, amelyben az adott gyártási tételt felhasználták.

13. cikk

Kiszervezett műveletek

(1) Amennyiben bármely gyártási művelet, illetve ahhoz kapcsolódó művelet kiszervezésre kerül, a kiszervezésről írásbeli szerződést kell kötni.

(2) A szerződésben egyértelműen meg kell határozni az egyes felek feladatait. Azon fél számára, akihez a műveletek kiszervezésre kerülnek, a szerződés előírja a helyes gyártási gyakorlat követését, és meghatározza, hogy az egyes tételek tanúsításért felelős képesített személy hogyan lássa el a feladatait.

(3) A fél, akihez a műveletek kiszervezésre kerülnek, a megbízó írásos beleegyezése nélkül nem adhatja alvállalkozásba a szerződés értelmében rábízott műveleteket.

(4) A fél, akihez a műveletek kiszervezésre kerülnek, betartja az érintett műveletekre alkalmazandó helyes gyártási gyakorlat alapelveit és iránymutatásait, és aláveti magát az illetékes hatóságok által az 536/2014/EU rendelet 63. cikkének (4) bekezdése alapján végzett inspekcióknak.

14. cikk

Panaszok, forgalomból való kivonás és vészhelyzeti kódfeltörés

(1) A gyártó a megbízóval együttműködésben a panaszok nyilvántartására és vizsgálatára szolgáló rendszert működtet, ezzel együtt pedig olyan, hatékony rendszert, amely révén a már az elosztóhálózatba bekerült vizsgálati gyógyszerek azonnal és bármikor kivonhatók a forgalomból. A gyártó nyilvántartásba vesz és kivizsgál minden hibára vonatkozó panaszt, és tájékoztatja a megbízót, valamint az érintett tagállamok illetékes hatóságait minden olyan hibáról, amely forgalomból való kivonást eredményezhet, vagy amely a forgalmazás rendkívüli korlátozását vonhatja maga után.

Minden vizsgálati helyszínt azonosítani kell, és ha lehetséges, minden rendeltetési országot meg kell jelölni.

Engedélyezett vizsgálati gyógyszer esetében a gyártó a megbízóval együttműködve tájékoztatja a forgalombahozatali engedély jogosultját a termékkel kapcsolatos bármely hibáról.

(2) Abban az esetben, ha a klinikai vizsgálati terv szükségessé teszi a vizsgálati gyógyszer kódosítását, a gyártó a megbízóval együttműködve a kódolt termékek gyors kódfeltörésére vonatkozó eljárást hajt végre, amennyiben ezt az (1) bekezdésben említett, forgalomból történő azonnali kivonás szükségessé teszi. A gyártó biztosítja, hogy az eljárás csak a szükséges mértékben fedje fel a kódolt terméket.

15. cikk

A gyártó által végzett önellenőrzés

A gyártó a helyes gyártási gyakorlat végrehajtásának és betartásának nyomon követése érdekében a gyógyszerminőségi rendszer részeként rendszeres inspekciókat végez. Meghozza a szükséges korrekciós intézkedéseket, és megteszi a szükséges megelőző intézkedéseket.

A gyártó nyilvántartást vezet valamennyi ilyen inspekcióról, valamint a későbbiekben hozott korrekciós és megelőző intézkedésekről.

16. cikk

Fejlett terápiás vizsgálati gyógyszerek

A helyes gyártási alapelveket a fejlett terápiás gyógyszerek sajátosságaihoz kell igazítani, amennyiben azokat vizsgálati gyógyszerként használják. Azokat a vizsgálati gyógyszereket, amelyek egyúttal fejlett terápiás gyógyszerek is, az 1394/2007/EK rendelet 5. cikkében említett iránymutatásoknak megfelelően kell előállítani.

III. FEJEZET

INSPEKCIÓ

17. cikk

Inspekcióval történő ellenőrzés

(1) A tagállam az 536/2014/EU rendelet 63. cikkének (4) bekezdésében említett rendszeres inspekciók révén biztosítja, hogy a szóban forgó rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedély jogosultja megfeleljen a helyes gyártási gyakorlat e rendeletben meghatározott alapelveinek, és figyelembe veszi az 536/2014/EU rendelet 63. cikke (1) bekezdésének második albekezdésében említett iránymutatásokat.

(2) Az Unió és a harmadik országok közötti megállapodások sérelme nélkül az illetékes hatóság felkérheti a harmadik országbeli gyártót, hogy vesse alá magát az 536/2014/EU rendelet 63. cikkének (4) bekezdése és e rendelet szerinti inspekciónak. Ez a rendelet értelemszerűen alkalmazandó a harmadik országokban végzett ilyen inspekciónak.

(3) A tagállamok inspekciónkat végeznek a harmadik országbeli gyártóknál annak biztosítása érdekében, hogy az Unióba behozott vizsgálati gyógyszereket legalább az Unióban alkalmazandókkal egyenértékű minőségi előírások alkalmazásával állítsák elő.

A tagállamok nem kötelesek rendszeresen inspekciónkat végezni a vizsgálati gyógyszerek harmadik országbeli gyártóinál. Az inspekción szükségességét a kockázat értékelése alapján kell meghatározni, de legalább az olyan esetekben inspekciónkat kell végezni, ha egy tagállam okkal feltételezi, hogy az Unióba behozott vizsgálati gyógyszerek gyártására alkalmazott minőségi előírások alacsonyabbak, mint az e rendeletben és az 536/2014/EU rendelet 63. cikke (1) bekezdésének második albekezdésében említett iránymutatásokban meghatározott minőségi előírások.

(4) Az inspekciónkat szükség esetén előzetes bejelentés nélkül is lehet végezni.

(5) Az inspekciónkat követően az ellenőr jelentést készít az inspekciónról. A jelentés illetékes hatóság általi elfogadása előtt a gyártónak lehetőséget kell biztosítani arra, hogy a jelentés megállapításaival kapcsolatban észrevételeket tegyen.

(6) Amennyiben a zárójelentés megállapításai azt mutatják, hogy a gyártó megfelel a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatának, az illetékes hatóság az inspekciónkat követő 90 napon belül a helyes gyártási gyakorlatot igazoló tanúsítványt állít ki a gyártó számára.

(7) Az illetékes hatóság az általa kibocsátott, a helyes gyártási gyakorlatot igazoló tanúsítványt rögzíti a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv⁽¹⁾ 111. cikkének (6) bekezdésében említett uniós adatbázisban.

(8) Amennyiben az inspekción eredménye szerint a gyártó nem felel meg a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatának, az illetékes hatóság ezt az információnkat rögzíti a 2001/83/EK irányelv 111. cikkének (6) bekezdésében említett uniós adatbázisban.

(9) Az illetékes hatóság indokolással ellátott kérelemre az (5) bekezdésben említett inspekciónkat jelentést elektronikus úton elküldi a többi tagállam illetékes hatóságának vagy az Európai Gyógyszerügynökségnek (a továbbiakban: Ügynökség).

(10) Az illetékes hatóság az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedélyre vonatkozó információkat rögzíti a 2001/83/EK irányelv 111. cikkének (6) bekezdésében említett uniós adatbázisban.

18. cikk

Inspekciónkat kapcsolatos együttműködés és koordináció

Az illetékes hatóságok az inspekciónkat kapcsolatban együttműködnek egymással és az Ügynökséggel. A tagállamok megosztják az Ügynökséggel a tervezett és lezajlott inspekciónkat vonatkozó információkat.

19. cikk

Az inspekciónkat megállapításainak elismerése

(1) A 17. cikk (5) bekezdésében említett inspekciónkat jelentésben levont következtetések az Unió egész területén érvényesek.

Kivételes esetekben azonban, ha egy illetékes hatóságnak közegészségügyi okokból nem áll módjában elismerni az 536/2014/EU rendelet 63. cikkének (4) bekezdése szerinti inspekciónkat alapján levont következtetéseket, akkor erről haladéktalanul tájékoztatja a Bizottságot és az Ügynökséget. Az Ügynökség tájékoztatja a többi érintett illetékes hatóságot.

(2) Amennyiben a Bizottság az (1) bekezdés második albekezdésével összhangban tájékoztatást kap, a jelentést el nem fogadó illetékes hatósággal folytatott konzultációnkat követően új inspekciónkat elvégzésére kérheti fel az inspekciónkat végző ellenőrt. Az ellenőrt a nézeteltérésben részt nem vevő más illetékes hatóságok két ellenőre kísérheti.

⁽¹⁾ Az Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelve (2001. november 6.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 67. o.).

20. cikk

Az ellenőrök hatáskörei

- (1) Az illetékes hatóság az azonosításukra alkalmas eszközt biztosít az ellenőröknek.
- (2) Az ellenőrök felhatalmazást kapnak arra, hogy:
 - a) a gyártó és a gyártó számára a 10. cikk szerinti ellenőrzéseket végző minőség-ellenőrző laboratóriumok helyiségeiben tartózkodjanak és ott inspekciónak végezzenek;
 - b) mintát vegyenek, többek között azzal a céllal, hogy egy hivatalos gyógyszerellenőrző laboratórium vagy valamely tagállam által erre a célra kijelölt laboratórium független vizsgálatokat végezzen; valamint
 - c) megvizsgáljanak az inspekciónak tárgyával kapcsolatos dokumentumokat, másolatot készítsenek nyilvántartásokról és nyomtatott dokumentumokról, kinyomtatassanak elektronikus nyilvántartásokat, valamint fényképeket készítsenek a gyártó helyiségeiről és berendezéseiről.

21. cikk

Az ellenőrök képzése és kötelezettségei

- (1) Az illetékes hatóság biztosítja, hogy az ellenőrök megfelelő képzéssel, tapasztalattal és ismeretekkel rendelkezzenek. Az ellenőrök rendelkeznek különösen a következőkkel:
 - a) az inspekciónak eljárással kapcsolatos tapasztalat és ismeretek;
 - b) a helyes gyártási gyakorlat követelményeinek való megfeleléssel kapcsolatos szakmai döntések meghozatalának képessége;
 - c) a minőségügyi kockázatkezelés alapelveinek alkalmazására való képesség;
 - d) az inspekciónak szempontjából lényeges aktuális technológiák ismerete;
 - e) a vizsgálati gyógyszerek aktuális gyártási technológiáinak ismerete.
- (2) Az inspekciónak eredményeként szerzett információkat bizalmasan kell kezelni.
- (3) Az illetékes hatóságok biztosítják, hogy az ellenőrök megkapják a készségeik fenntartásához, illetve fejlesztéséhez szükséges képzést. Az ellenőrök képzési igényeit az e feladatra kijelölt személyek rendszeresen értékelik.
- (4) Az illetékes hatóság minden egyes ellenőr képzéseiről, képzéseiről és tapasztalatáról dokumentációt vezet. E dokumentációt naprakészen kell tartani.

22. cikk

Minőségbiztosítási rendszer

- (1) Az illetékes hatóságok az ellenőrök számára megfelelően kialakított minőségbiztosítási rendszert hoznak létre és hajtanak végre, valamint betartják azt. A minőségbiztosítási rendszert szükség szerint naprakészé kell tenni.
- (2) Az ellenőrök tájékoztatást kapnak az eljárási standardokról és feladataikról, valamint felelősségi körükről és a rájuk vonatkozó továbbképzési követelményekről. A szóban forgó eljárási standardokat naprakészen kell tartani.

23. cikk

Az ellenőrök pártatlansága

Az illetékes hatóság biztosítja, hogy a felügyelők minden olyan indokolatlan befolyástól mentesek legyenek, amelyek befolyásolhatják pártatlanságukat és ítéletkéességüket.

Az ellenőröknek függetlennek kell lenniük különösen az alábbiaktól:

- a) a megbízó;
- b) a klinikai vizsgálati helyszín vezetősége és személyzete;
- c) az olyan klinikai vizsgálatokban részt vevő vizsgálatok, amelyekben az inspekciónak tárgyát képező gyártó által előállított vizsgálati gyógyszerek felhasználásra kerülnek;
- d) az olyan klinikai vizsgálatot finanszírozó személyek, amelyben a vizsgálati gyógyszer felhasználásra kerül;
- e) a gyártó.

Az ellenőrök évente nyilatkoznak az inspekciónak tárgyát képező személyekhez kötődő pénzügyi érdekeltségeikről, illetőleg a hozzájuk fűződő egyéb kapcsolataikról. Az illetékes hatóság az ellenőrök konkrét inspekciónak való kijelölésekor figyelembe veszi ezt a nyilatkozatot.

24. cikk

A helyiségekbe való bejutás

A gyártó mindenkor lehetővé teszi az ellenőrök számára a helyiségeibe való bejutást és a dokumentációhoz való hozzáférést.

25. cikk

A gyártási engedély felfüggesztése és visszavonása

Amennyiben az inspekciónál kiderül, hogy az 536/2014/EU rendelet 61. cikkének (1) bekezdésében említett engedély jogosultja nem követi az uniós jogban előírt helyes gyártási gyakorlatot, az illetékes hatóság e gyártó tekintetében felfüggesztheti az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek gyártását vagy harmadik országból történő behozatalát, illetve a készítmények egy kategóriájára vonatkozó engedélyt vagy az összes készítményre vonatkozó engedélyt felfüggesztheti vagy visszavonhatja.

IV. FEJEZET

ZÁRÓ RENDELKEZÉSEK

26. cikk

Átmeneti rendelkezés

A tagállamok az 536/2014/EU rendelet 98. cikkében meghatározott átmeneti rendelkezéseknek megfelelően továbbra is alkalmazhatják a 2003/94/EK bizottsági irányelv⁽¹⁾ alapján elfogadott nemzeti átültető intézkedéseket a 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv⁽²⁾ által szabályozott klinikai vizsgálatok során használt vizsgálati gyógyszerek gyártására.

27. cikk

Hatálybalépés

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet az 536/2014/EU rendelet 82. cikkének (3) bekezdésében említett közleménynek az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő hat hónap elteltével, illetve 2018. április 1-jétől kell alkalmazni, attól függően, hogy melyik a későbbi időpont.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2017. május 23-án.

a Bizottság részéről
az elnök
Jean-Claude JUNCKER

(¹) A Bizottság 2003/94/EK irányelve (2003. október 8.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek és az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról (HL L 262., 2003.10.14., 22. o.).

(²) Az Európai Parlament és a Tanács 2001/20/EK irányelve (2001. április 4.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről (HL L 121., 2001.5.1., 34. o.).