

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) 2017/1569**2017 m. gegužės 23 d.****kuriuo papildomas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 536/2014 ir nustatomi žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos principai ir gairės ir patikrinimų tvarka****(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2014 m. balandžio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB ⁽¹⁾, ypač į jo 63 straipsnio 1 dalį,

kadangi:

- (1) žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerąją gamybos praktiką užtikrinama, kad to paties tiriamojo vaisto, naudojamo tuose pačiuose ar skirtinguose klinikiniuose tyrimuose, serijos būtų vienodos ir kad pakeitimai, atsiradę kuriant tiriamąjį vaistą, būtų tinkamai patvirtinti dokumentais ir pagrįsti. Tiriamųjų vaistų gamyboje kyla papildomų sunkumų, palyginti su registruotų vaistų gamyba, nes nėra nustatytos tvarkos, skiriasi klinikinių tyrimų planai ir galiausiai pakuočių pavyzdžiai. Šie sunkumai dažnai atsiranda dėl to, jog vykdant klinikinį tyrimą reikia atlikti atsitiktinę atranką ir paslėpti tiriamųjų vaistų tapatybę (užkoduoti). Tyrimo metu žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų toksiškumas, veikimo geba ir jautrinamasis poveikis gali būti ne visiškai žinomi, todėl dar svarbiau kuo labiau sumažinti visą kryžminės taršos riziką nei registruotų vaistų atveju. Dėl šio sudėtingumo gamybos operacijose turėtų būti taikoma itin veiksminga vaistų kokybės užtikrinimo sistema;
- (2) tiek vaistų, kuriuos leidžiama teikti rinkai, tiek tiriamųjų vaistų geroji gamybos praktika grindžiama tais pačiais principais. Dažnai tose pačiose gamybos vietose gaminami ir tiriamieji vaistai, ir vaistai, kuriuos leidžiama teikti rinkai. Dėl šios priežasties žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos principai ir gairės turėtų būti kuo labiau suderinti su žmonėms skirtiems vaistams taikomais principais ir gairėmis;
- (3) vadovaujantis Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 5 dalimi tam tikriems procesams nereikalingas to reglamento 61 straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas. Pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 2 dalį tiriamųjų vaistų geroji gamybos praktika šiems procesams netaikoma;
- (4) tam, kad gamintojas galėtų laikytis tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos, būtina, kad gamintojas ir užsakovas bendradarbiautų. Taip pat tam, kad užsakovas atitiktų Reglamente (ES) Nr. 536/2014 nustatytus reikalavimus, jis turi bendradarbiauti su gamintoju. Jei gamintojas ir užsakovas yra skirtingi juridiniai asmenys, jų įsipareigojimai vienas kitam turėtų būti nustatyti techniniame susitarime. Tokiame susitarime turėtų būti numatytas keitimasis patikrinimų ataskaitomis ir informacija kokybės klausimais;
- (5) į Sąjungą importuojami tiriamieji vaistai turėtų būti gaminami taikant kokybės standartus, kurie yra bent lygiaverčiai Sąjungos standartams. Dėl šios priežasties į Sąjungą turėtų būti leidžiama importuoti tik tuos produktus, kuriuos pagamino trečiosios šalies gamintojas, kuris turi teisę arba jam suteiktas leidimas tai daryti pagal šalies, kurioje įsikūręs gamintojas, teisės aktus;
- (6) visi gamintojai, vykdydami gamybos ar importo operacijas, turėtų taikyti veiksmingą kokybės užtikrinimo sistemą. Tam, kad tokia sistema būtų veiksminga, turi būti taikoma vaistų kokybės užtikrinimo sistema. Tinkamai

⁽¹⁾ O L L 158, 2014 5 27, p. 1.

parengti dokumentai yra esminė kokybės užtikrinimo sistemos dalis. Gamintojų dokumentų sistema užtikrinama, kad bus galima atsekti kiekvienos vaistų serijos gamybos eigą bei visus pakeitimus, kurie buvo padaryti tiriamojo vaisto kūrimo procese;

- (7) tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos principai ir gairės turėtų apimti kokybės valdymą, darbuotojus, patalpas, įrangą, dokumentus, gamybą, kokybės kontrolę, pagal veiklos rangą atliekamas operacijas, skundus ir atšaukimą bei savikontrolę;
- (8) siekiant užtikrinti, kad tiriamieji vaistai būtų gaminami vadovaujantis tiriamųjų vaistų gerąja gamybos praktika ir leidimu atlikti klinikinį tyrimą, tikslinga reikalauti pateikti produkto specifikacijos dokumentus, kurie apimtų visus pagrindinius informacinius dokumentus;
- (9) dėl pažangiosios terapijos tiriamųjų vaistų specialių savybių nuostatos dėl gerosios gamybos praktikos turėtų būti pritaikytos šiems produktams taikant rizika grindžiamą požiūrį. Sąjungos rinkai teikiamų pažangiosios terapijos vaistų atžvilgiu toks pritaikymas nustatytas Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1394/2007 ⁽¹⁾ 5 straipsnyje. Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 5 straipsnyje nurodytose Komisijos gairėse taip pat turėtų būti nustatyti reikalavimai dėl gerosios gamybos praktikos, taikytinos pažangiosios terapijos tiriamiesiems vaistams;
- (10) siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos principų ir gairių, turėtų būti priimtos nuostatos dėl valstybių narių kompetentingų institucijų atliekamų patikrinimų. Valstybės narės neturėtų būti įpareigos reguliariai tikrinti tiriamųjų vaistų trečiųjų šalių gamintojų. Tokių patikrinimų poreikis turėtų būti nustatytas taikant rizika grindžiamą požiūrį, tačiau trečiųjų šalių gamintojai turėtų būti tikrinami bent tada, kai įtariama, jog tiriamieji vaistai nėra gaminami taikant kokybės standartus, kurie yra bent lygiaverčiai Sąjungoje taikomiems standartams;
- (11) inspektoriai turėtų atsižvelgti į Komisijos gaires dėl žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos. Tam, kad Sąjungoje būtų pasiektas ir išlaikytas abipusis patikrinimų rezultatų pripažinimas ir būtų sudarytos palankesnės sąlygos valstybių narių bendradarbiavimui, turėtų būti parengti procedūrų forma bendrai pripažįstami tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos patikrinimų standartai. Komisijos gairių ir šių procedūrų turėtų būti laikomasi ir jos turėtų būti reguliariai atnaujinamos atsižvelgiant į technologijų ir mokslo pažangą;
- (12) per gamybos vietos patikrinimus inspektoriai turėtų patikrinti, ar gamybos vietoje laikomasi gerosios gamybos praktikos tiek gaminant tiriamuosius vaistus, tiek vaistus, kuriuos leidžiama teikti rinkai. Dėl šios priežasties ir siekiant užtikrinti veiksmingą kontrolę, procedūros ir įgaliojimai vykdyti patikrinimus siekiant užtikrinti, kad laikomasi žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos, turėtų būti kuo labiau suderinti su procedūromis ir įgaliojimais dėl žmonėms skirtų vaistų;
- (13) siekiant užtikrinti veiksmingus patikrinimus, inspektoriams turėtų būti suteikti tinkami įgaliojimai;
- (14) valstybės narės turėtų galėti imtis veiksmų, jei nesilaikoma žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos;
- (15) kompetentingos institucijos turėtų nustatyti kokybės sistemas, siekdamos užtikrinti, kad būtų laikomasi patikrinimo procedūrų ir jos būtų nuolat stebimos. Tinkamai veikianti kokybės sistema turėtų apimti organizacinę struktūrą, skaidrius procesus ir procedūras, įskaitant standartizuotas veiklos procedūras, kurių inspektoriai turi laikytis atlikdami užduotis, aiškiai apibrėžtą informaciją apie inspektorių pareigas bei atsakomybę ir tęstinio mokymo reikalavimus, taip pat pakankamus išteklius ir mechanizmus, kurių tikslas – pašalinti atitikties trūkumus;
- (16) šis reglamentas turėtų būti taikomas nuo tos pačios dienos kaip Komisijos direktyva (ES) 2017/1572 ⁽²⁾,

⁽¹⁾ 2007 m. lapkričio 13 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 (OL L 324, 2007 12 10, p. 121).

⁽²⁾ 2017 m. rugsėjo 15 d. Komisijos direktyva (ES) 2017/1572, kuria dėl žmonėms skirtų vaistų gerosios gamybinės praktikos principų ir gairių papildoma Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/83/EB (žr. šio Oficialiojo leidinio p. 44).

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

I SKYRIUS

BENDROSIOS NUOSTATOS

1 straipsnis

Dalykas

Šiuo reglamentu nustatomi žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų, kuriuos gaminant ar importuojant reikalingas Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas, gerosios gamybos praktikos principai ir gairės ir nustatoma gamintojų patikrinimo, susijusio su gerosios gamybos praktikos laikymusi pagal to reglamento 63 straipsnio 4 dalį, tvarka.

2 straipsnis

Apibrėžtys

Šiame reglamente vartojamų terminų apibrėžtys:

- 1) gamintojas – bet kuris asmuo, užsiimantis veikla, kuriai reikalingas Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas;
- 2) trečiosios šalies gamintojas – bet kuris asmuo, įsisteigęs trečiojoje šalyje ir toje trečiojoje šalyje užsiimantis gamybos veikla;
- 3) produkto specifikacijos dokumentai – informaciniai dokumentai, kuriuose pateikta visa informacija, reikalinga parengti išsamias rašytines tiriamojo vaisto apdorojimo, pakavimo, kokybės kontrolės, bandymų ir serijos išleidimo instrukcijas ir sertifikuoti seriją, ar kurie yra susiję su dokumentais, kuriuose pateikta tokia informacija;
- 4) patvirtinimas – veiksmas, kuriuo patvirtinama, kad bet kuri procedūra, procesas, įranga, medžiaga, veiksmas ar sistema vadovaujantis gerosios gamybos praktikos principais tikrai suteikia galimybę pasiekti numatytus rezultatus.

II SKYRIUS

GEROJI GAMYBOS PRAKTIKA

3 straipsnis

Gerosios gamybos praktikos laikymasis

1. Gamintojas užtikrina, kad gamybos operacijos būtų vykdomos vadovaujantis tiriamųjų vaistų gerąja gamybos praktika, nustatyta šiame reglamente, ir joms suteiktas Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas.
2. Importuodamas tiriamuosius vaistus, Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 1 dalyje nurodyto leidimo turėtojas užtikrina, kad produktai būtų pagaminti taikant kokybės standartus, kurie yra bent lygiaverčiai šiame reglamente ir Reglamente (ES) Nr. 536/2014 nustatytiems standartams, ir kad trečiosios šalies gamintojui suteiktas leidimas arba teisė pagal tos šalies teisės aktus toje trečiojoje šalyje gaminti tuos tiriamuosius vaistus.

4 straipsnis

Atitiktis leidimui atlikti klinikinį tyrimą

1. Gamintojas užtikrina, kad visos tiriamųjų vaistų gamybos operacijos būtų atliekamos vadovaujantis užsakovo pateiktais dokumentais ir informacija pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 25 straipsnį ir kurias leidžiama atlikti vadovaujantis pirmiau nurodyto Reglamento (ES) Nr. 536/2014 II skyriuje nustatyta procedūra arba, jei dokumentai ir informacija buvo vėliau pakeisti, III skyriuje nustatyta procedūra.
2. Gamintojas reguliariai peržiūri savo gamybos metodus atsižvelgdamas į mokslo ir technikos pažangą ir užsakovo patirtį, įgytą kuriant tiriamąjį vaistą.

Gamintojas informuoja užsakovą apie gamybos metodų peržiūrą.

Jei atlikus peržiūrą būtina iš dalies pakeisti leidimą atlikti klinikinį tyrimą, pateikiama paraiška pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 16 straipsnį, jei daromas klinikinio tyrimo esminis pakeitimas, arba pagal to reglamento 81 straipsnio 9 dalį, jei klinikinio tyrimo pakeitimas nėra esminis.

5 straipsnis

Vaistų kokybės užtikrinimo sistema

1. Gamintojas nustato, vykdo ir palaiko veiksmingą organizacinę tvarką, siekdamas užtikrinti tiriamųjų vaistų numatytą paskirtį atitinkančią kokybę. Ši tvarka apima gerosios gamybos praktikos ir kokybės kontrolės nustatymą.
2. Vyresnioji vadovybė ir įvairių padalinių darbuotojai dalyvauja nustatant vaistų kokybės užtikrinimo sistemą.

6 straipsnis

Darbuotojai

1. Kiekvienoje gamybos vietoje gamintojas turi pakankamai kompetentingų ir tinkamai kvalifikuotų darbuotojų, kad būtų užtikrinta tiriamųjų vaistų numatytą paskirtį atitinkanti kokybė.
2. Administracijos bei darbų priežiūros personalo, įskaitant kvalifikuotų asmenų, atsakingų už gerosios gamybos praktikos diegimą bei taikymą, pareigos nustatytos jų pareigybės aprašyme. Jų hierarchija turi būti nustatyta organizacinėje struktūroje. Organizacinė struktūra ir pareigybės aprašymas tvirtinami vadovaujantis gamintojo nustatyta vidaus tvarka.
3. 2 dalyje nurodytiems darbuotojams suteikiami tokie įgaliojimai, kad jie galėtų tinkamai vykdyti jiems paskirtas pareigas.
4. Darbuotojams teikiamas pirminis ir tęstinis šių sričių mokymas, visų pirma:
 - a) vaistų kokybės koncepcijos teorija ir taikymas,
 - b) geroji gamybos praktika.

Gamintojas tikrina mokymo veiksmingumą.

5. Gamintojas nustato higienos programas, įskaitant su darbuotojų sveikata, higienos praktika ir apranga susijusias procedūras. Programos pritaikomos atsižvelgiant į vykdytinas gamybos operacijas. Gamintojas užtikrina, kad programos būtų vykdomos.

7 straipsnis

Patalpos ir įranga

1. Gamintojas užtikrina, kad patalpos ir gamybos įranga būtų tokioje vietoje, taip suprojektuotos, sukonstruotos, pritaikytos ir prižiūrimos, kad būtų tinkamos pagal numatomas operacijas.
2. Gamintojas užtikrina, kad patalpos ir gamybos įranga būtų išdėstytos, suprojektuotos ir eksploatuojamos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta klaidų rizika ir kad patalpas ir gamybos įrangą būtų galima tinkamai valyti ir prižiūrėti siekiant išvengti užteršimo, kryžminės taršos ir bet kokio kito neigiamo poveikio tiriamojo vaisto kokybei.
3. Gamintojas užtikrina, kad būtų tinkamai įvertinta gamybos operacijoms naudojamų patalpų ir įrangos, turinčių esminės svarbos tiriamųjų vaistų kokybei, atitiktis ir tinkamumas.

8 straipsnis

Dokumentai

1. Gamintojas sukuria ir prižiūri dokumentų sistemą, kurioje registruojama ši informacija, kai tinkama atsižvelgiant į vykdomą veiklą:
 - a) specifikacijos;
 - b) gamybos formulės;
 - c) apdorojimo ir pakavimo instrukcijos;

- d) procedūros ir protokolai, įskaitant procedūras, susijusias su bendromis gamybos operacijomis ir sąlygomis;
- e) įrašai, visų pirma apimantys įvairias atliktas gamybos operacijas ir vaistų serijos įrašus;
- f) techniniai susitarimai;
- g) analizės sertifikatai.

Su bet kuriuo tiriamuoju vaistu susiję dokumentai turi atitikti atitinkamus produkto specifikacijos dokumentus.

2. Dokumentų sistema užtikrinama duomenų kokybė ir vientisumas. Dokumentai turi būti aiškūs, be klaidų ir nuolatos atnaujinami.
3. Gamintojas saugo produkto specifikacijos dokumentus ir serijos dokumentus bent penkerius metus po to, kai užbaigiamas arba nutraukiamas paskutinis klinikinis tyrimas, kuriame buvo panaudota atitinkama serija.
4. Jei dokumentai laikomi elektroninėje, fotografijos ar kitoje duomenų apdorojimo sistemoje, gamintojas visų pirma patvirtina sistemas siekdamas užtikrinti, kad duomenys bus tinkamai saugomi 3 dalyje nustatytu laikotarpiu. Tose sistemose saugomi duomenys pateikiami taip, kad juos būtų galima perskaityti.
5. Elektronine forma saugomi duomenys turi būti apsaugoti nuo neteisėtos prieigos, duomenų praradimo ar sugadinimo naudojant tokias technologijas kaip kopijų darymas, atsarginės kopijos ir perkėlimas į kitą saugojimo sistemą. Išsaugoma audito seka, t. y. visi svarbūs duomenų pakeitimų ir išbraukimų įrašai.
6. Dokumentai pateikiami kompetentingai institucijai, jei ji paprašo.

9 straipsnis

Gamyba

1. Gamintojas vykdo gamybos operacijas vadovaudamasis iš anksto parengtomis instrukcijomis ir procedūromis.

Gamintojas užtikrina, kad gamybos proceso kontrolės vykdymui būtų tinkamų ir pakankamų išteklių, taip pat, kad visi nukrypimai nuo gamybos proceso ir produkto defektai būtų užregistruoti ir kruopščiai ištirti.

2. Gamintojas imasi tinkamų techninių ar organizacinių priemonių, kad būtų išvengta kryžminės taršos ir medžiagos nebūtų netyčia sumaišytos. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas tiriamųjų vaistų tvarkymui užkodavimo operacijų metu ir po jų.

3. Gamybos procesas patvirtinamas visas, kaip tinkama, atsižvelgiant į produkto kūrimo etapą.

Gamintojas nustato proceso etapus, kuriais užtikrinama tiriamojo subjekto sauga, pavyzdžiui, sterilizavimas, ir klinikinio tyrimo metu gautų klinikinio tyrimo duomenų patikimumas ir vientisumas. Šie esminiai proceso etapai patvirtinami ir reguliariai pakartotinai tvirtinami.

Visi gamybos proceso projektavimo ir vystymo etapai turi būti išsamiai užregistruoti dokumentuose.

10 straipsnis

Kokybės kontrolė

1. Gamintojas nustato ir prižiūri kokybės kontrolės sistemą, už kurią atsakingas asmuo turi reikiamą kvalifikaciją ir yra nepriklausomas nuo gamybos proceso.

Šis asmuo turi galimybę naudotis viena ar daugiau kokybės kontrolės laboratorijų, aprūpintų atitinkamu personalu ir įrengimais, kad galėtų atlikti pradinių ir pakavimo medžiagų tyrimus ir bandymus, taip pat tarpinių ir gatavų tiriamųjų vaistų bandymus.

2. Gamintojas užtikrina, kad kokybės kontrolės laboratorijos, kurioms valstybės narės yra suteikusios leidimą, atitiktų Reglamento (ES) Nr. 536/2014 25 straipsnio 1 dalyje nurodytame paraiškos dokumentų rinkinyje pateiktą informaciją.
3. Jei tiriamieji vaistai yra importuojami iš trečiųjų šalių, analitinė kontrolė Sąjungoje nėra privaloma.

4. Gatavo tiriamojo vaisto galutinės kontrolės metu ir prieš tai, kai gamintojas jį išleidžia, gamintojas turi atsižvelgti į:
 - a) analizės rezultatus;
 - b) gamybos sąlygas;
 - c) gamybos proceso kontrolės rezultatus;
 - d) gamybos dokumentų tikrinimo rezultatus;
 - e) produkto atitiktį jo specifikacijai;
 - f) produkto atitiktį leidimui atlikti klinikinį tyrimą;
 - g) galutinės gatavos pakuotės tyrimą.

11 straipsnis

Kokybės kontrolės metu naudotų mėginių saugojimas

1. Bent dvejus metus po to, kai užbaigiamas arba nutraukiamas paskutinis klinikinis tyrimas, kuriame buvo panaudota atitinkama serija, gamintojas saugo pakankamai kiekvienos apibrėžtos sudėties produktų serijos, pagrindinių kiekvienai gatavų tiriamųjų vaistų serijai naudojamų pakuočių komponentų ir kiekvienos gatavų tiriamųjų vaistų serijos mėginių.

Gamybos procese panaudotų pradinių medžiagų, kurios nėra tirpikliai, dujos ar vanduo, mėginius gamintojas saugo bent dvejus metus po tiriamojo vaisto išleidimo. Tačiau šis laikotarpis gali būti sutrumpintas, jei pradinės medžiagos stabilumo laikotarpis, kaip nurodyta atitinkamoje specifikacijoje, yra trumpesnis.

Visais atvejais gamintojas mėginius saugo kompetentingos institucijoms reikmėms.

2. Gamintojui pateikus prašymą, kompetentinga institucija gali leisti nukrypti nuo 1 dalies dėl pradinės medžiagos mėginių ėmimo ir saugojimo ir tam tikrų produktų, pagamintų atskirai arba mažais kiekiais, atveju arba jei dėl jų saugojimo kiltų specialių problemų.

12 straipsnis

Kvalifikuoto asmens atsakomybė

1. Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 2 dalies b punkte nurodytas kvalifikuotas asmuo yra atsakingas už:

- a) jei tiriamieji vaistai gaminami atitinkamoje valstybėje narėje, patikrinimą, kad kiekviena gamybos serija pagaminta ir patikrinta pagal šiame reglamente nustatytus tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos reikalavimus ir pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 25 straipsnyje pateiktą informaciją, atsižvelgiant į to reglamento 63 straipsnio 1 dalyje nurodytas gaires;
- b) jei tiriamieji vaistai gaminami trečiojoje šalyje, patikrinimą, kad kiekviena produktų serija pagaminta ir patikrinta pagal kokybės standartus, kurie yra bent lygiaverčiai šiame reglamente nustatytiems kokybės standartams, ir pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 25 straipsnyje pateiktą informaciją, atsižvelgiant į to reglamento 63 straipsnio 1 dalyje nurodytas gaires.

Kvalifikuotas asmuo registre arba šiuo tikslu pateiktame lygiaverčiame dokumente patvirtina, kad kiekviena produktų serija atitinka 1 dalyje nustatytus reikalavimus.

2. Registras arba lygiavertis dokumentas turi būti atnaujinamas, kai vykdomos operacijos, ir saugomas kompetentingos institucijos reikmėms bent penkerius metus po to, kai užbaigiamas arba oficialiai nutraukiamas paskutinis klinikinis tyrimas, kuriame buvo panaudota atitinkama produktų serija.

13 straipsnis

Pagal veiklos rangą atliekamos operacijos

1. Jei gamybos operacija arba su ja susijusi operacija atliekama pagal veiklos rangą, dėl veiklos rangos turi būti sudaryta rašytinė sutartis.

2. Sutartyje aiškiai nurodoma kiekvienos šalies atsakomybė. Joje nustatoma šalis, kuri vykdo operacijas pagal veiklos rangą, pareiga vadovautis gerąja gamybos praktika ir nustatoma, kaip kvalifikuotas asmuo, atsakingas už kiekvienos vaistų serijos patvirtinimą, turi vykdyti savo įsipareigojimus.
3. Šalis, kuri vykdo operacijas pagal veiklos rangą, be rašytinio subrangos užsakovo sutikimo negali sudaryti subrangos sutarties dėl nė vienos iš jai pagal sutartį patikėtų operacijų.
4. Šalis, kuri vykdo operacijas pagal veiklos rangą, turi laikytis atitinkamoms operacijoms taikytinų gerosios gamybos praktikos principų ir gairių ir sutikti, kad kompetentinga institucija vykdytų patikrinimus pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 4 dalį.

14 straipsnis

Skundai, produkto atšaukimas ir skubus iškodavimas

1. Gamintojas, bendradarbiaudamas su užsakovu, įdiegia skundų registravimo ir nagrinėjimo sistemą kartu su veiksmingu tiriamųjų vaistų, kurie jau pateikti platinimo tinklui, skubaus ir bet kuriuo metu atliekamo atšaukimo mechanizmu. Gamintojas registruoja ir nagrinėja visus skundus, susijusius su defektais, ir praneša užsakovui bei atitinkamų valstybių narių kompetentingoms institucijoms apie visus defektus, dėl kurių produktas galėtų būti atšauktas arba jo tiekimas būtų neįprastai apribotas.

Nurodomos visos tyrimų vietos ir, jei įmanoma, nurodomos paskirties šalys.

Registruoto tiriamojo vaisto atveju gamintojas, bendradarbiaudamas su užsakovu, praneša rinkodaros leidimo turėtojui apie visus defektus, kurie gali būti susiję su tuo produktu.

2. Jei klinikinio tyrimo protokole reikalaujama užkoduoti tiriamuosius vaistus, gamintojas kartu su užsakovu atlieka skubaus užkoduotų produktų iškodavimo procedūrą, jei tai yra būtina tam, kad produktas būtų skubiai atšauktas, kaip nurodyta 1 dalyje. Gamintojas užtikrina, kad iškoduojant produktą būtų atskleista tik tiek informacijos apie jį, kiek yra būtina.

15 straipsnis

Gamintojo vykdoma savikontrolė

Gamintojas reguliariai vykdo patikrinimus, kurie yra vaistų kokybės užtikrinimo sistemos dalis, siekdamas prižiūrėti, kaip įgyvendinama geroji gamybos praktika ir kaip jos laikomasi. Jis imasi visų būtinų taisomųjų veiksmų ir nustato visas būtinas prevencines priemones.

Gamintojas saugo visų tokių patikrinimų ir visų taisomųjų veiksmų ar prevencinių priemonių, kurių vėliau imtasi, įrašus.

16 straipsnis

Pažangiosios terapijos tiriamieji vaistai

Gerosios gamybos praktikos principai pritaikomi pagal specialias pažangiosios terapijos vaistų savybes, kai jie naudojami kaip tiriamieji vaistai. Tiriamieji vaistai, kurie taip pat yra pažangiosios terapijos vaistai, gaminami vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 5 straipsnyje nurodytomis gairėmis.

III SKYRIUS

PATIKRINIMAI

17 straipsnis

Priežiūra vykdam patikrinimus

1. Vykdydama reguliarius patikrinimus, kaip nurodyta Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 4 dalyje, valstybė narė užtikrina, kad leidimo, nurodyto to reglamento 61 straipsnio 1 dalyje, turėtojai laikytųsi šiame reglamente nustatytą gerosios gamybos praktikos principų ir atsižvelgtų į Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 1 dalies antroje pastraipoje nurodytas gaires.

2. Nedarant poveikio susitarimams, kuriuos Sąjunga gali būti sudariusi su trečiosiomis šalimis, kompetentinga institucija gali reikalauti, kad trečiosios šalies gamintojas sutiktų, jog būtų atliktas Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 4 dalyje ir šiame reglamente nurodytas patikrinimas. Šis reglamentas taikomas *mutatis mutandis* tokiems patikrinimams trečiojoje šalyje.

3. Valstybės narės vykdo trečiųjų šalių gamintojų patikrinimus, kad būtų užtikrinta, jog į Sąjungą importuojami tiriamieji vaistai būtų gaminami taikant kokybės standartus, kurie yra bent lygiaverčiai Sąjungoje nustatytiems standartams.

Valstybės narės nėra įpareigosotos reguliariai tikrinti tiriamųjų vaistų trečiųjų šalių gamintojų. Tokių patikrinimų būtinumas grindžiamas rizikos vertinimu, tačiau jie vykdomi bent tada, jei valstybės narės turi pagrindo įtarti, jog į Sąjungą importuojamų tiriamųjų vaistų gamybai taikomi kokybės standartai yra žemesni nei šiame reglamente ir Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 1 dalies antrajame pastraipyje nurodytose gairėse nustatyti standartai.

4. Jei būtina, patikrinimai gali būti vykdomi apie juos iš anksto nepranešus.

5. Atlikus patikrinimą, inspektorius parengia patikrinimo ataskaitą. Prieš tai, kai kompetentinga institucija priima ataskaitą, gamintojui suteikiama galimybė pateikti pastabų, susijusių su ataskaitos išvadomis.

6. Jei iš galutinės ataskaitos rezultatų matyti, kad gamintojas laikosi tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos, kompetentinga institucija per 90 dienų nuo patikrinimo datos gamintojui išduoda gerosios gamybos praktikos pažymėjimą.

7. Kompetentinga institucija išduotus gerosios gamybos praktikos pažymėjimus registruoja Sąjungos duomenų bazėje, nurodytoje Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB ⁽¹⁾ 111 straipsnio 6 dalyje.

8. Jei patikrinimo rezultatai rodo, kad gamintojas nesilaiko tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos, kompetentinga institucija šią informaciją registruoja Sąjungos duomenų bazėje, nurodytoje Direktyvos 2001/83/EB 111 straipsnio 6 dalyje.

9. Kompetentinga institucija, gavusi pagrįstą prašymą, 5 dalyje nurodytas patikrinimų ataskaitas elektroniniu būdu siunčia kitų valstybių narių kompetentingoms institucijoms arba Europos vaistų agentūrai (toliau – Agentūra).

10. Kompetentinga institucija informaciją, susijusią su Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 1 dalyje nurodytu leidimu, registruoja Sąjungos duomenų bazėje, nurodytoje Direktyvos 2001/83/EB 111 straipsnio 6 dalyje.

18 straipsnis

Bendradarbiavimas ir patikrinimų koordinavimas

Kompetentingos institucijos bendradarbiauja tarpusavyje ir su Agentūra patikrinimų klausimais. Jos dalijasi informacija su Agentūra apie planuojamus ir įvykdytus patikrinimus.

19 straipsnis

Patikrinimo išvadų pripažinimas

1. 17 straipsnio 5 dalyje nurodytų patikrinimo ataskaitų išvados galioja visoje Sąjungoje.

Tačiau išimtiniais atvejais, jei kompetentinga institucija dėl priežasčių, susijusių su visuomenės sveikata, negali pripažinti išvadų, padarytų atlikus patikrinimą pagal Reglamento (ES) Nr. 536/2014 63 straipsnio 4 dalį, ta kompetentinga institucija nedelsiant apie tai praneša Komisijai ir Agentūrai. Agentūra praneša kitoms susijusioms kompetentingoms institucijoms.

2. Jei Komisijai pranešama pagal 1 dalies antrą pastraipą, ji gali, pasikonsultavusi su kompetentinga institucija, kuri negalėjo priimti ataskaitos, prašyti patikrinimą atlikusio inspektoriaus atlikti naują patikrinimą. Inspektorių gali lydėti du kitų kompetentingų institucijų, kurios nėra šio ginčo šalys, inspektoriai.

⁽¹⁾ 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 67).

20 straipsnis

Inspektorių įgaliojimai

1. Kompetentinga institucija inspektorius aprūpina tinkamomis priemonėmis jų tapatybės nustatymui.
2. Inspektoriams suteikiami įgaliojimai:
 - a) patekti į gamintojo patalpas ir kokybės kontrolės laboratorijas, kuriose gamintojo užsakymu atlikti patikrinimai pagal 10 straipsnį, ir jas tikrinti;
 - b) paimti mėginius, be kita ko, nepriklausomiems bandymams oficialioje vaistų kontrolės laboratorijoje arba valstybės narės tam tikslui paskirtoje laboratorijoje atlikti ir
 - c) nagrinėti visus dokumentus, susijusius su patikrinimo objektu, daryti įrašų ar spausdintų dokumentų kopijas, spausdinti elektroninius įrašus ir daryti gamintojo patalpų bei įrangos nuotraukas.

21 straipsnis

Inspektorių kompetencija ir pareigos

1. Kompetentinga institucija užtikrina, kad inspektoriai būtų tinkamos kvalifikacijos, turėtų tinkamos patirties ir žinių. Visų pirma, inspektoriai turi:
 - a) turėti patikrinimo proceso patirties ir žinių;
 - b) galėti priimti profesionalius sprendimus dėl atitikties gerosios gamybos praktikos reikalavimams;
 - c) galėti taikyti kokybės rizikos valdymo principus;
 - d) turėti žinių apie šiuolaikines technologijas, reikalingas patikrinimams;
 - e) turėti žinių apie šiuolaikines tiriamųjų vaistų gamybos technologijas.
2. Patikrinimų metu surinkta informacija lieka konfidenciali.
3. Kompetentingos institucijos užtikrina, kad inspektoriams būtų teikiamas mokymas, būtinas jų įgūdžių palaikymui ar gerinimui. Jų mokymo poreikį reguliariai vertina šiuo tikslu paskirti asmenys.
4. Kompetentinga institucija registruoja kiekvieno inspektoriaus kvalifikaciją, mokymą ir patirtį. Tie įrašai nuolat atnaujinami.

22 straipsnis

Kokybės sistema

1. Kompetentingos institucijos nustato, įgyvendina savo inspektoriams tinkamai parengtą kokybės sistemą ir ją vadovaujasi. Kokybės sistema prareikusių atnaujinama.
2. Kiekvienam inspektoriui pranešama apie standartines veiklos procedūras ir jo pareigas, atsakomybę ir tęstinio mokymo reikalavimus. Tos procedūros nuolat atnaujinamos.

23 straipsnis

Inspektorių nešališkumas

Kompetentinga institucija užtikrina, kad inspektoriams nebūtų daroma jokia nederama įtaka, kuri galėtų turėti poveikio jų nešališkumui ir sprendimams.

Inspektoriai yra nepriklausomi, visų pirma, nuo:

- a) užsakovo;
- b) klinikinio tyrimo vietos vadovybės ir darbuotojų;
- c) klinikiniuose tyrimuose, kuriuose naudojami tikrinamo gamintojo gaminami tiriamieji vaistai, dalyvaujančių tyrėjų;
- d) klinikinį tyrimą, kuriame naudojami tiriamieji vaistai, finansuojančių asmenų;
- e) gamintojo.

Inspektoriai teikia metines savo finansinių interesų, susijusių su tikrinamomis šalimis, ar kitų ryšių su tikrinamomis šalimis deklaracijas. Kompetentinga institucija, skirdama inspektorius atlikti konkrečius patikrinimus, atsižvelgia į šias deklaracijas.

24 straipsnis

Patekimas į patalpas

Gamintojas leidžia inspektoriams visada patekti į jo patalpas ir susipažinti su dokumentais.

25 straipsnis

Leidimo gaminti sustabdymas ar atšaukimas

Jei patikrinimo metu paaiškėja, kad Reglamento (ES) Nr. 536/2014 61 straipsnio 1 dalyje nurodyto leidimo turėtojas nesilaiko gerosios gamybos praktikos, kaip nustatyta Sąjungos teisės aktuose, kompetentinga institucija gali šio gamintojo atžvilgiu sustabdyti žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gamybą arba importą iš trečiųjų šalių, arba sustabdyti ar atšaukti leidimą dėl tam tikros kategorijos preparatų arba visų preparatų.

IV SKYRIUS

BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

26 straipsnis

Pereinamojo laikotarpio nuostatos

Valstybės narės gali klinikiniuose tyrimuose, kurie reglamentuojami Komisijos direktyva 2001/20/EB ⁽¹⁾, naudojamų tiriamųjų vaistų gamybai toliau taikyti perkėlimo į nacionalinę teisę priemones, priimtas pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2003/94/EB ⁽²⁾, vadovaudamosi Reglamento (ES) Nr. 536/2014 98 straipsnyje išdėstytomis pereinamojo laikotarpio nuostatomis.

27 straipsnis

Įsigaliojimas

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Jis taikomas praėjus šešioms mėnesiams po Reglamento (ES) Nr. 536/2014 82 straipsnio 3 dalyje nurodyto pranešimo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje* arba nuo 2018 m. balandžio 1 d., iš šių datų pasirenkama vėlesnė.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2017 m. gegužės 23 d.

Komisijos vardu

Pirmininkas

Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ 2003 m. spalio 8 d. Komisijos direktyva 2003/94/EB, nustatanti žmonėms skirtų vaistų ir tiriamųjų vaistų geros gamybos praktikos principus ir rekomendacijas (OL L 262, 2003 10 14, p. 22).

⁽²⁾ 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo (OL L 121, 2001 5 1, p. 34).