

KOMISIJAS DELEĢĒTĀ REGULA (ES) 2017/1569**(2017. gada 23. maijs),****ar ko papildina Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) Nr. 536/2014, sīkāk norādot pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes un inspekciju kārtību****(Dokuments attiecas uz EEZ)**

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2014. gada 16. aprīļa Regulu (ES) Nr. 536/2014 par cilvēkiem paredzētu zāļu klīniskajām pārbaudēm un ar ko atceļ Direktīvu 2001/20/EK ⁽¹⁾, un jo īpaši tās 63. panta 1. punktu,

tā kā:

- (1) Pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu laba ražošanas prakse nodrošina konsekvenci starp to pašu pētāmo zāļu sērijām, ko izmanto vienādās vai dažādās klīniskās pārbaudēs, un to, ka izmaiņas pētāmo zāļu izstrādē tiek pienācīgi dokumentētas un pamatotas. Pētāmo zāļu ražošana rada papildu izaicinājumus salīdzinājumā ar atļautu zāļu ražošanu, jo nav stabilu ražošanas procesu, pastāv dažādi klīnisko pārbaūžu veidi un tādējādi arī iepakojuma noformējumi. Minētie izaicinājumi bieži rodas tādēļ, ka klīniskās pārbaudes nolūkā ir jāveic randomizācija un jāslēpj pētāmo zāļu identitāte (maskēšana). Pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu toksiskums, iedarbīgums un sensibilizētspēja pārbaudes laikā var nebūt pilnībā izprasta, un tādēļ nepieciešamība līdz minimumam samazināt krustenisko kontamināciju ir vēl svarīgāka nekā atļauto zāļu gadījumā. Minētās sarežģītības dēļ ražošanas darbībām būtu jāpiemēro ļoti efektīva farmaceitiskās kvalitātes sistēma.
- (2) Gan zālēm, kuras atļauts laist tirgū, gan pētāmām zālēm labas ražošanas prakses pamatā ir tādi paši principi. Tajās pašās ražotnēs bieži tiek ražotas gan pētāmās zāles, gan zāles, kuras ir atļauts laist tirgū. Tādēļ pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes būtu iespējami ciešāk jāaskaņo ar principiem un pamatnostādņēm, ko piemēro cilvēkiem paredzētām zālēm.
- (3) Atbilstoši Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 5. punktam dažiem procesiem nav vajadzīga minētās regulas 61. panta 1. punktā paredzētā atļauja. Saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 2. punktu pētāmo zāļu laba ražošanas prakse uz minētajiem procesiem neattiecas.
- (4) Lai ražotājs spētu ievērot pētāmo zāļu labu ražošanas praksi, ir vajadzīga sadarbība starp ražotāju un sponsoru. Tāpat, lai sponsors izpildītu Regulas (ES) Nr. 536/2014 prasības, ir vajadzīga sadarbība ar ražotāju. Ja ražotājs un sponsors ir dažādi tiesību subjekti, ražotāja un sponsora savstarpējās saistības būtu jānosaka starp abām pusēm noslēgtā tehniskā līgumā. Šādā līgumā būtu jāparedz pienākums apmainīties ar inspekciju ziņojumiem un informāciju par kvalitātes jautājumiem.
- (5) Savienībā importētām pētāmajām zālēm vajadzētu būt ražotām saskaņā ar tādiem kvalitātes standartiem, kas ir vismaz līdzvērtīgi tiem, ko piemēro Savienībā. Tādēļ Savienībā būtu jāatļauj importēt tikai zāles, ko ražojis tāds trešās valsts ražotājs, kuram ir tiesības vai ir atļauja to darīt atbilstoši tās valsts tiesību aktiem, kurā ražotājs atrodas.
- (6) Visiem ražotājiem savās ražošanas vai importēšanas darbībās būtu jāizmanto efektīva kvalitātes nodrošināšanas sistēma. Lai šāda sistēma būtu efektīva, ir jāisteno farmaceitiskās kvalitātes nodrošināšanas sistēma. Laba

⁽¹⁾ OVL 158, 27.5.2014., 1. lpp.

dokumentācija ir būtiska kvalitātes nodrošināšanas sistēmas daļa. Ražotāju dokumentācijas sistēma ļauj izsekot katras sērijas ražošanas vēsturei un pētāmo zāļu izstrādē veiktajām izmaiņām.

- (7) Pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes būtu jānosaka attiecībā uz kvalitātes vadību, personālu, telpām, iekārtām, dokumentāciju, ražošanu, kvalitātes kontroli, ārpakalpojumiem, sūdzībām, atsaukšanu un paškontroli.
- (8) Ir lietderīgi noteikt, ka ir vajadzīga zāļu specifikācijas lieta, kurā ir apkopoti un iekļauti visi būtiskie atsauces dokumenti, lai nodrošinātu, ka pētāmās zāles tiek ražotas atbilstoši pētāmo zāļu labai ražošanas praksei un klīniskās pārbaudes atļaujai.
- (9) Ņemot vērā to, ka uzlabotas terapijas pētāmām zālēm ir īpaši raksturlielumi, labas ražošanas prakses noteikumi būtu jāpielāgo minētajām zālēm, izmantojot uz risku balstītu pieeju. Šādi pielāgojumi attiecībā uz uzlabotas terapijas zālēm, ko tirgo Savienībā, ir noteikti Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 1394/2007 ⁽¹⁾ 5. pantā. Regulas (EK) Nr. 1394/2007 5. pantā minētās Komisijas pamatnostādnes būtu jānosaka arī labas ražošanas prakses prasības, kas piemērojamas uzlabotas terapijas pētāmām zālēm.
- (10) Lai nodrošinātu labas ražošanas prakses principu un pamatnostādņu ievērošanu attiecībā uz pētāmām zālēm, būtu jāparedz noteikumi par dalībvalstu kompetento iestāžu veicamajām inspekcijām. Nebūtu jānosaka dalībvalstīm pienākums regulāri inspicēt pētāmo zāļu ražotājus no trešām valstīm. Inspekciju nepieciešamība būtu jānosaka, izmantojot uz risku balstītu pieeju, un trešo valstu ražotāji būtu jāinspicē vismaz tad, ja ir aizdomas, ka pētāmās zāles netiek ražotas atbilstoši kvalitātes standartiem, kas ir vismaz līdzvērtīgi Savienībā piemērojamiem standartiem.
- (11) Inspektoriem būtu jāņem vērā Komisijas pamatnostādnes par pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labu ražošanas praksi. Lai Savienībā īstenotu un saglabātu inspekciju konstatējumu savstarpēju atzīšanu un veicinātu dalībvalstu sadarbību, procedūru veidā būtu jāizstrādā pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses vispārēji atzīti inspekciju veikšanas standarti. Komisijas pamatnostādnes un minētās procedūras būtu jāuztur un regulāri jāatjaunina, ņemot vērā tehnikas un zinātnes attīstību.
- (12) Objekta inspekcijas laikā inspektoriem būtu jāpārbauda, vai labas ražošanas prakse tiek ievērota gan attiecībā uz pētāmām zālēm, gan zālēm, kuras ir atļauts laist tirgū. Minētā iemesla dēļ un lai nodrošinātu efektīvu uzraudzību, procedūras un pilnvaras veikt inspekcijas, kurās verificē pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses ievērošanu, iespējami ciešāk būtu jānosaka ar procedūram un pilnvarām, ko piemēro cilvēkiem paredzēto zāļu gadījumā.
- (13) Lai nodrošinātu inspekciju efektivitāti, inspektoriem vajadzētu būt atbilstošām pilnvarām.
- (14) Dalībvalstīm būtu jāspēj attiecīgi rīkoties, ja netiek ievērota pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu laba ražošanas prakse.
- (15) No kompetentajām iestādēm būtu jāprasa izveidot tādas kvalitātes nodrošināšanas sistēmas, ar kurām varētu panākt inspekcijas procedūru ievērošanu un pastāvīgu pārraudzīšanu. Labi funkcionējošai kvalitātes nodrošināšanas sistēmai būtu jāietver organizatoriska struktūra, skaidri procesi un procedūras, tostarp darba standartprocedūras, kas inspektoriem jāievēro savu uzdevumu veikšanā, skaidri noteikti inspektoru pienākumi un atbildība un viņu pastāvīgas apmācības prasības, kā arī pietiekami resursi un mehānismi, kuri paredzēti neatbilstību novēršanai.
- (16) Šī regula būtu jāpieņem no tās pašas dienas, kurā sāk piemērot Komisijas Direktīvu (ES) 2017/1572 ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2007. gada 13. novembra Regula (EK) Nr. 1394/2007 par uzlabotas terapijas zālēm un ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK un Regulu (EK) Nr. 726/2004 (OV L 324, 10.12.2007., 121. lpp.).

⁽²⁾ Komisijas 2017. gada 15. septembra Direktīva (ES) 2017/1572, ar ko Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK papildina attiecībā uz cilvēkiem paredzētu zāļu labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādņēm (skatīt šā Oficiālā Vēstneša 44. lpp.)

IR PIENĒMUSI ŠO REGULU.

I NODAĻA

VISPĀRĪGI NOTEIKUMI

1. pants

Priekšmets

Šajā regulā ir noteikti tādu pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes, kuru ražošanai vai importam ir vajadzīga Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 1. punktā minētā atļauja, un paredzēta ražotāju inspicēšanas kārtība saistībā ar atbilstību labai ražošanas praksei saskaņā ar minētās regulas 63. panta 4. punktu.

2. pants

Definīcijas

Šajā regulā piemēro šādas definīcijas:

- 1) "ražotājs" ir jebkura persona, kas iesaistīta darbībās, kuru veikšanai atbilstoši Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 1. punktam ir vajadzīga atļauja;
- 2) "trešās valsts ražotājs" ir jebkura persona, kas izveidota trešā valstī un ir iesaistīta ražošanas darbībās minētajā trešā valstī;
- 3) "zāļu specifikācijas lieta" ir atsauces lieta, kurā apkopota visa informācija (vai atsauces uz lietām ar šādu informāciju), kas vajadzīga, lai sagatavotu detalizētus rakstiskus norādījumus par pētāmo zāļu apstrādi, iepakojanu, kvalitātes kontroli, testēšanu un sērijas izlaidi un lai veiktu sērijas sertifikāciju;
- 4) "validācija" ir darbība, ar kuru atbilstoši labas ražošanas prakses principiem pierāda, ka ar kādu procedūru, procesu, iekārtu, materiālu, darbību vai sistēmu patiešām tiek iegūti gaidītie rezultāti.

II NODAĻA

LABA RAŽOŠANAS PRAKSE

3. pants

Atbilstība labai ražošanas praksei

1. Ražotājs nodrošina, ka ražošanas darbības, kurām saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 1. punktu ir vajadzīga atļauja, tiek veiktas atbilstoši šajā regulā noteiktajai pētāmo zāļu labas ražošanas praksei.
2. Importējot pētāmās zāles, Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 1. punktā minētās atļaujas turētājs nodrošina, ka zāles ir ražotas, piemērojot tādus kvalitātes standartus, kas ir vismaz līdzvērtīgi šajā regulā un Regulā (ES) Nr. 536/2014 noteiktajiem standartiem, un ka trešās valsts ražotājam saskaņā ar minētās trešās valsts tiesību aktiem ir atļauja vai tiesības ražot attiecīgās pētāmās zāles minētajā trešā valstī.

4. pants

Atbilstība klīniskās pārbaudes atļaujai

1. Ražotājs nodrošina, ka visas pētāmo zāļu ražošanas darbības tiek veiktas atbilstoši dokumentācijai un informācijai, ko saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 25. pantu sniedzis sponsors, un atbilstoši atļaujai, kura piešķirta saskaņā ar procedūru, kas izklāstīta Regulas (ES) Nr. 536/2014 II nodaļā vai, ja dokumentācija vai informācija vēlāk tikusi grozīta, – minētās regulas III nodaļā.
2. Ražotājs regulāri pārskata savas ražošanas metodes, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību un pieredzi, ko sponsors guvis pētāmo zāļu izstrādes procesā.

Ražotājs informē sponsoru par ražošanas metožu pārskatīšanu.

Ja pēc pārskatīšanas klīniskās pārbaudes atļaujā jāizdara grozījums, minētā grozījuma pieteikumu iesniedz saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 16. pantu, ja klīniskās pārbaudes izmaiņas ir uzskatāmas par būtiskām, vai grozīšanu veic saskaņā ar minētās regulas 81. panta 9. punktu, ja klīniskās pārbaudes izmaiņas nav būtiskas.

*5. pants***Farmaceutiskās kvalitātes sistēma**

1. Ražotājs izveido, īsteno un uztur efektīvu kārtību, ar kuru tiek nodrošināts, ka pētāmo zāļu kvalitāte atbilst zāļu paredzētajam lietojumam. Minētā kārtība ietver labas ražošanas prakses un kvalitātes kontroles izveidi.
2. Farmaceutiskās kvalitātes sistēmas izveidē piedalās augstākā vadība un personāls no dažādām struktūrvienībām.

*6. pants***Personāls**

1. Katrā ražotnē ražotāja rīcībā ir pietiekams skaits kompetentu un atbilstoši kvalificētu darbinieku, lai varētu nodrošināt, ka pētāmo zāļu kvalitāte atbilst zāļu paredzētajam lietojumam.
2. Vadošā un uzraudzības personāla pienākumus, tostarp to kvalificēto personu pienākumus, kas atbildīgas par labas ražošanas prakses ieviešanu un darbību, nosaka darba aprakstos. To hierarhiskās attiecības nosaka struktūrshēmā. Struktūrshēmu un darba aprakstus apstiprina saskaņā ar ražotāja noteikto iekšējo kārtību.
3. Panta 2. punktā minētajam personālam dod pietiekamas pilnvaras pienākumu pareizai pildīšanai.
4. Personālam nodrošina sākotnējo un pastāvīgo apmācību, īpaši aptverot šādus jautājumus:
 - a) jēdziena "farmaceutiskā kvalitāte" teorija un prakse;
 - b) laba ražošanas prakse.

Ražotājs verificē apmācības efektivitāti.

5. Ražotājs izveido higiēnas programmas, tostarp procedūras saistībā ar personāla veselību, higiēnu un darba apģērbu. Programmas pielāgo veicamajām ražošanas darbībām. Ražotājs nodrošina minēto programmu ievērošanu.

*7. pants.***Telpas un iekārtas**

1. Ražotājs nodrošina, ka telpas un ražošanas iekārtas atrodas paredzētajām darbībām piemērotā vietā un ir projektētas, būvētas, pielāgotas un uzturētas paredzētajām darbībām piemērotā veidā.
2. Ražotājs nodrošina, ka telpas un ražošanas iekārtas tiek izvietotas, projektētas un ekspluatētas tā, lai līdz minimumam samazinātu kļūdu risku un būtu iespējams veikt efektīvu tīrīšanu un apkopi, izvairoties no kontaminācijas, krusteniskās kontaminācijas un jebkādas citas nelabvēlīgas ietekmes uz pētāmo zāļu kvalitāti.
3. Ražotājs nodrošina, ka telpas un iekārtas, ko izmanto ražošanas darbībās, kuras ir kritiskas pētāmo zāļu kvalitātes nodrošināšanai, tiek pienācīgi kvalificētas un validētas.

*8. pants***Dokumentācija**

1. Ražotājs, vajadzības gadījumā ņemot vērā veiktās darbības, izveido un uztur dokumentācijas sistēmu, kurā tiek reģistrēta turpmāk minētā informācija:
 - a) specifikācijas;
 - b) ražošanas formula;
 - c) apstrādes un iepakojšanas norādījumi;

- d) procedūras un protokoli, tostarp vispārīgo ražošanas darbību procedūras un apstākļi;
- e) pieraksti, jo īpaši par dažādajām veiktajām ražošanas darbībām, un pieraksti par sēriju;
- f) tehniskie līgumi;
- g) analīzes sertifikāti.

Pētāmo zāļu dokumenti ir saskaņā ar attiecīgo zāļu specifikācijas lietas dokumentiem.

2. Dokumentācijas sistēma nodrošina datu kvalitāti un integritāti. Dokumenti ir skaidri, bez kļūdām un atjaunināti.
3. Ražotājs glabā zāļu specifikācijas lietu un sērijas dokumentāciju vismaz piecus gadus pēc tam, kad ir pabeigta vai izbeigta pēdējā klīniskā pārbaude, kurā izmantota attiecīgā sērija.
4. Ja dokumentācija tiek glabāta elektroniskā, fotogrāfiskā vai citā datu apstrādes sistēmā, ražotājs sākumā veic sistēmu validāciju, lai nodrošinātu, ka dati tiks pienācīgi uzglabāti visa 3. punktā paredzētā perioda laikā. Dati, ko uzglabā minētajās sistēmās, ir viegli pieejami salasāmā formā.
5. Elektroniski uzglabātie dati ir aizsargāti pret nelikumīgu piekļuvi, nozaudēšanu vai sabojāšanu, izmantojot tādas paņēmienus kā dublēšana, rezerves kopijas veidošana vai pārvietošana uz citu uzglabāšanas sistēmu. Ir jāuztur revīzijas taka, proti, pieraksti, kuros ir informācija par visām datu izmaiņām un dzēšanu.
6. Dokumentāciju kompetentajai iestādei sniedz pēc tās pieprasījuma.

9. pants

Ražošana

1. Ražotājs veic ražošanas darbības atbilstoši iepriekš izveidotajiem norādījumiem un procedūrām.

Ražotājs nodrošina, ka kontrolei procesa gaitā ir pieejami piemēroti un pietiekami resursi un ka visas procesa novirzes un zāļu defekti tiek dokumentēti un rūpīgi izmeklēti.

2. Ražotājs veic atbilstošus tehniskus vai organizatoriskus pasākumus, lai izvairītos no krusteniskās kontaminācijas un nejaušas vielu sajaukšanas. Īpašu vērību pievērš tam, kā ar pētāmajām zālēm rīkojas maskēšanas darbību laikā un pēc tām.
3. Ražošanas procesu validē kopumā, ciktāl nepieciešams, ņemot vērā zāļu izstrādes posmu.

Ražotājs identificē procesa posmus, ar kuriem nodrošina subjekta drošību, tādus kā sterilizācija, un klīniskajās pārbaudēs iegūto datu uzticamību un pilnīgumu. Minētos kritiskos procesa posmus validē, kā arī regulāri veic atkārtotu validēšanu.

Visus ražošanas procesa izveides un attīstības posmus pilnībā dokumentē.

10. pants

Kvalitātes kontrole

1. Ražotājs izveido un uztur kvalitātes kontroles sistēmu, kas ir tādas personas kompetencē, kurai ir nepieciešamā kvalifikācija un kura nav saistīta ar ražošanu.

Minētajai personai ir pieeja vienai vai vairākām kvalitātes kontroles laboratorijām ar atbilstošu personālu un aprīkojumu, lai veiktu izejmateriālu un iepakojuma materiālu pārbaudes un testus, kā arī pētāmo zāļu starpprodukta un galaprodukta testēšanu.

2. Ražotājs nodrošina, ka kvalitātes kontroles laboratorijas atbilst pieteikuma dokumentācijā sniegtajai informācijai, ko dalībvalstis apstiprinājušas, ievērojot Regulas (ES) Nr. 536/2014 25. panta 1. punktu.
3. Ja pētāmās zāles importē no trešām valstīm, analītiskā testēšana Savienībā nav obligāta.

4. Pētāmo zāļu galaprodukta galīgās kontroles laikā un pirms ražotājs zāles laiž apgrozībā, ražotājs ņem vērā:
 - a) analītiskos rezultātus;
 - b) ražošanas apstākļus;
 - c) procesa laikā veiktās kontroles rezultātus;
 - d) ražošanas dokumentu izvērtējumu;
 - e) zāļu atbilstību to specifikācijām;
 - f) zāļu atbilstību klīniskās pārbaudes atļaujai;
 - g) galaprodukta iepakojuma izvērtēšanu.

11. pants

Paraugu saglabāšana kvalitātes kontrolei

1. Ražotājs glabā paraugus pienācīgā daudzumā no katras neiekota produkta sērijas, no katrā pētāmo zāļu galaprodukta sērijā izmantotajiem galvenajiem iepakojuma komponentiem un no katras pētāmo zāļu galaprodukta sērijas vismaz divus gadus pēc tam, kad ir pabeigta vai pārtraukta pēdējā klīniskā pārbaude, kurā izmantota attiecīgā sērija.

Paraugus no ražošanas procesā izmantotajām izejvielām, izņemot šķīdinātājus, gāzes vai ūdeni, ražotājs glabā vismaz divus gadus pēc pētāmo zāļu laišanas apgrozībā. Tomēr minētais periods var būt īsāks, ja izejvielas stabilitātes periods, kā norādīts attiecīgajā specifikācijā, ir īsāks.

Visos gadījumos paraugus uzglabā ražotājs, un tie ir pieejami kompetentajai iestādei.

2. Pēc ražotāja pieprasījuma kompetentā iestāde var piešķirt atkāpi no 1. punkta prasībām par izejvielu paraugu ņemšanu un saglabāšanu un attiecībā uz dažām zālēm, ko ražo individuālam pasūtījumam vai mazos daudzumos, vai ja to glabāšana var radīt īpašas problēmas.

12. pants

Kvalificētās personas pienākumi

1. Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 2. punkta b) apakšpunktā minētās kvalificētās personas pienākumi ir šādi:

- a) ja pētāmās zāles ir ražotas attiecīgajā dalībvalstī, kvalificētā persona verificē, ka katra ražošanas sērija ir ražota un pārbaudīta atbilstoši šajā regulā noteiktajai pētāmo zāļu labas ražošanas praksei un informācijai, kura sniegta saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 25. pantu, ņemot vērā tās pašas regulas 63. panta 1. punktā minētās pamatnostādnes;
- b) ja pētāmās zāles ir ražotas trešā valstī, kvalificētā persona verificē, ka katra ražošanas sērija ir ražota un pārbaudīta atbilstoši kvalitātes standartiem, kas ir vismaz līdzvērtīgi šajā regulā noteiktajiem standartiem, un informācijai, kas sniegta saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 25. pantu, ņemot vērā tās pašas regulas 63. panta 1. punktā minētās pamatnostādnes.

Kvalificētā persona šādam mērķim paredzētā reģistrā vai līdzvērtīgā dokumentā sertificē, ka katra ražošanas sērija atbilst 1. punktā paredzētajām prasībām.

2. Minēto reģistru vai līdzvērtīgo dokumentu darbību veikšanas laikā pastāvīgi atjaunina, un tas ir pieejams kompetentajai iestādei vismaz piecus gadus pēc tam, kad ir pabeigta vai oficiāli pārtraukta pēdējā klīniskā pārbaude, kurā izmantota attiecīgā sērija.

13. pants

Ārpakalpojumi

1. Ja kāda ražošanas darbība vai ar to saistīta darbība tiek veikta kā ārpalpojums, par ārpalpojuma izmantošanu noslēdz rakstisku līgumu.

2. Līgumā skaidri nosaka katras puses pienākumus. Ārpakalpojuma sniedzējam līgumā skaidri paredz pienākumu ievērot labu ražošanas praksi un nosaka veidu, kā savus pienākumus pilda par katras sērijas sertificēšanu atbildīgā kvalificētā persona.
3. Ārpakalpojuma sniedzējs nav tiesīgs slēgt apakšlīgumus par darbībām, kas tam uzticētas saskaņā ar līgumu, ja nav saņemta otras līgumslēdzējas puses piekrišana.
4. Ārpakalpojuma sniedzējs ievēro labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes, kas piemērojamas attiecīgajām darbībām, un pakļaujas inspekcijām, ko kompetentā iestāde veic saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 4. punktu.

14. pants

Sūdzības, zāļu atsaukšana un atmaskēšana ārkārtas gadījumos

1. Ražotājs sadarbībā ar sponsoru ievieš sūdzību reģistrācijas un izskatīšanas sistēmu un ātri un jebkurā laikā izmantojamu efektīvu atsaukšanas sistēmu pētāmām zālēm, kas jau ir nonākušas izplatīšanas tīklā. Ražotājs reģistrē un izskata visas sūdzības par defektiem un informē sponsoru un dalībvalsts kompetento iestādi par defektiem, kuru dēļ zāles varētu atsaukt vai noteikt piegādes ierobežojošus ārkārtas pasākumus.

Visas vietas, kurās veic pārbaudes, identificē, un, ciktāl iespējams, norāda galamērķa valstis.

Atļautu pētāmo zāļu gadījumā ražotājs sadarbībā ar sponsoru informē tirdzniecības atļaujas turētāju par visiem ar minētajām zālēm saistītajiem defektiem.

2. Ja saskaņā ar klīniskās pārbaudes nosacījumiem ir vajadzīga pētāmo zāļu maskēšana, ražotājs kopā ar sponsoru īsteno procedūru ātrai maskēto zāļu atmaskēšanai, ja tas ir nepieciešams, lai ātri veiktu 1. punktā minēto atsaukšanu. Ražotājs nodrošina, ka procedūra atklāj maskēto zāļu identitāti tikai tiktāl, ciktāl tas ir nepieciešams.

15. pants

Ražotāja paškontrolē

Ražotājs farmaceitiskās kvalitātes sistēmas ietvaros regulāri veic inspekcijas, lai uzraudzītu labas ražošanas prakses īstenošanu un ievērošanu. Ražotājs veic visas vajadzīgās korektīvās darbības un profilakses pasākumus.

Ražotājs uztur pierakstus par visām šādām inspekcijām un visām vēlāk veiktajām korektīvajām darbībām vai profilaktiskajiem pasākumiem.

16. pants

Uzlabotas terapijas pētāmās zāles

Labas ražošanas principus pielāgo uzlabotas terapijas zāļu konkrētajiem raksturlielumiem, ja tās izmanto par pētāmajām zālēm. Pētāmās zāles, kuras vienlaikus ir uzlabotas terapijas zāles, ražo atbilstoši Regulas (EK) Nr. 1394/2007 5. pantā minētajām pamatnostādnēm.

III NODAĻA

INSPEKCIJAS

17. pants

Uzraudzība ar inspekciju palīdzību

1. Regulāri veicot Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 4. punktā minētās inspekcijas, dalībvalsts nodrošina, ka minētās regulas 61. panta 1. punktā paredzēto atļauju turētāji ievēro šajā regulā noteiktos labas ražošanas prakses principus un ņem vērā pamatnostādnes, kas minētas Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 1. punktā otrajā daļā.

2. Neskarot vienošanās, kas var būt noslēgtas starp Savienību un trešām valstīm, kompetentā iestāde var pieprasīt trešās valsts ražotājam pakļauties inspekcijai, kā minēts Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 4. punktā un šajā regulā. Šī regula *mutatis mutandis* piemērojama šādām inspekcijām trešās valstīs.

3. Dalībvalstis veic trešo valstu ražotāju inspekcijas, lai nodrošinātu, ka Savienībā importētās pētāmās zāles tiek ražotas saskaņā ar kvalitātes standartiem, kas ir vismaz līdzvērtīgi Savienībā noteiktajiem standartiem.

Dalībvalstīm nav pienākuma regulāri inspicēt pētāmo zāļu ražotājus no trešām valstīm. Šādu inspekciju nepieciešamība ir atkarīga no riska novērtējuma, bet tās veic vismaz tad, ja dalībvalstīm ir pamatotas aizdomas, ka Savienībā importētajām pētāmajām zālēm piemērotie kvalitātes standarti ir zemāki par tiem, kas noteikti šajā regulā un Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 1. punkta otrajā daļā minētajās pamatnostādnēs.

4. Inspekcijas vajadzības gadījumā var veikt, par tām iepriekš nepaziņojot.

5. Pēc inspekcijas inspektors sagatavo inspekcijas ziņojumu. Pirms kompetentā iestāde pieņem ziņojumu, ražotājam dod iespēju iesniegt komentārus saistībā ar ziņojuma konstatējumiem.

6. Ja galīgā ziņojuma konstatējumi liecina, ka ražotājs ievēro pētāmo zāļu labu ražošanas praksi, kompetentā iestāde 90 dienu laikā pēc inspekcijas izdod ražotājam labas ražošanas prakses sertifikātu.

7. Kompetentā iestāde izdoto labas ražošanas prakses sertifikātu ievada Savienības datubāzē, kas minēta Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/83/EK ⁽¹⁾ 111. panta 6. punktā.

8. Ja inspekcijas rezultātā tiek secināts, ka ražotājs neievēro pētāmo zāļu labu ražošanas praksi, kompetentā iestāde šo informāciju ievada datubāzē, kas minēta Direktīvas 2001/83/EK 111. panta 6. punktā.

9. Kompetentā iestāde, saņemot pamatotu pieprasījumu, 5. punktā minētos inspekcijas ziņojumus elektroniski nosūta citu dalībvalstu kompetentajām iestādēm vai Eiropas Zāļu aģentūrai (turpmāk "Aģentūra").

10. Kompetentā iestāde informāciju, kas saistīta ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 1. punktā minēto atļauju, ievada Savienības datubāzē, kura minēta Direktīvas 2001/83/EK 111. panta 6. punktā.

18. pants

Sadarbība un inspekciju saskaņošana

Kompetentās iestādes saistībā ar inspekcijām sadarbojas savā starpā un ar Aģentūru. Tās ar Aģentūru apmainās ar informāciju par plānotajām un veiktajām inspekcijām.

19. pants

Inspekcijas secinājumu atzīšana

1. Secinājumi, kas izdarīti 17. panta 5. punktā minētajā inspekcijas ziņojumā, ir spēkā visā Savienībā.

Tomēr izņēmuma gadījumos, ja kompetentā iestāde sabiedrības veselības iemeslu dēļ nespēj atzīt secinājumus, kas izdarīti pēc inspekcijas saskaņā ar Regulas (ES) Nr. 536/2014 63. panta 4. punktu, minētā kompetentā iestāde nekavējoties par to informē Komisiju un Aģentūru. Aģentūra informē pārējās iesaistītās kompetentās iestādes.

2. Kad Komisija ir informēta atbilstoši 1. punkta otrajai daļai, tā pēc apspriešanās ar kompetento iestādi, kura nespēja pieņemt ziņojumu, pieprasa inspekciju veikušajam inspektoram veikt jaunu inspekciju. Inspektoru var pavadīt divi inspektori no kompetentajām iestādēm, kuras nav strīdā iesaistītās puses.

⁽¹⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīva 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.).

20. pants

Inspektoru pilnvaras

1. Kompetentā iestāde inspektoriem nodrošina piemērotus identifikācijas līdzekļus.
2. Inspektoriem ir pilnvaras:
 - a) iekļūt ražotāja telpās un kvalitātes kontroles laboratorijās, kurās ražotāja vajadzībām notiek pārbaudes saskaņā 10. pantu, un tās inspicēt;
 - b) ņemt paraugus, tostarp neatkarīgiem testiem, ko veic oficiālajā zāļu kontroles laboratorijā vai laboratorijā, ko šādam nolūkam izvēlējusies dalībvalsts;
 - c) izskatīt visus dokumentus, kas saistīti ar inspekcijas priekšmetu, kopēt pierakstu datus vai drukātos dokumentus, drukāt elektronisko pierakstu datus un fotografēt ražotāja telpas un iekārtas.

21. pants

Inspektoru kompetence un pienākumi

1. Kompetentā iestāde nodrošina, ka inspektoriem ir piemērota kvalifikācija, pieredze un zināšanas. Inspektori jo īpaši:
 - a) ir ieguvuši pieredzi un zināšanas par inspicēšanas procesu;
 - b) spēj izdarīt profesionālus slēdzienus par atbilstību labas ražošanas prakses prasībām;
 - c) spēj piemērot kvalitātes riska pārvaldības principus;
 - d) ir ieguvuši zināšanas par jaunākajām tehnoloģijām, kas ir aktuālas saistībā ar veicamajām inspekcijām;
 - e) ir ieguvuši zināšanas par pētāmo zāļu ražošanas jaunākajām tehnoloģijām.
2. Inspekcijās iegūtā informācija paliek konfidenciāla.
3. Kompetentās iestādes nodrošina, ka inspektori piedalās mācībās, kuras nepieciešamas, lai saglabātu vai uzlabotu viņu prasmes. Mācību vajadzības regulāri izvērtē šim uzdevumam izraudzīta persona.
4. Kompetentā iestāde dokumentē katra inspektora kvalifikāciju, mācības un pieredzi. Minēto informāciju pastāvīgi atjaunina.

22. pants

Kvalitātes sistēma

1. Kompetentās iestādes inspektoru vajadzībām izveido, ievieš un izmanto pienācīgi izstrādātu kvalitātes sistēmu. Kvalitātes sistēmu vajadzības gadījumā atjaunina.
2. Katru inspektoru informē par darbības standartprocedūrām un inspektora pienākumiem, atbildību un pastāvīgas apmācības prasībām. Minētās procedūras pastāvīgi atjaunina.

23. pants

Inspektoru objektivitāte

Kompetentā iestāde novērš inspektoru nesamērīgu ietekmēšanu, kas var negatīvi ietekmēt viņu objektivitāti un vērtējumu.

Inspektori jo īpaši ir neatkarīgi no:

- a) sponsora;
- b) vadības un personāla, kas strādā klīniskās pārbaudes vietā;
- c) pētniekiem, kas iesaistīti klīniskajās pārbaudēs, ja tiek izmantotas pētāmās zāles, ko ražo inspicējamais ražotājs;
- d) personām, kas finansē klīniskās pārbaudes, kurās izmanto pētāmās zāles;
- e) ražotāja.

Inspektori sagatavo ikgadēju deklarāciju, kurā norāda finansiālu vai cita veida saistību ar inspicētajām pusēm. Kompetentā iestāde minētās deklarācijas ņem vērā, kad inspektori tiek izraudzīti konkrētu inspekciju veikšanai.

24. pants

Piekļuve telpām

Ražotāji nodrošina, ka inspektoriem jebkurā laikā ir piekļuve ražotāja telpām un dokumentācijai.

25. pants

Ražošanas atļaujas apturēšana vai anulēšana

Ja inspekcijā tiek konstatēts, ka Regulas (ES) Nr. 536/2014 61. panta 1. punktā minētās atļaujas turētājs neievēro labu ražošanas praksi, kā noteikts Savienības tiesību aktos, kompetentā iestāde attiecībā uz šo ražotāju var apturēt pētāmo cilvēkiem paredzēto zāļu ražošanu vai importu no trešām valstīm vai apturēt atļaujas darbību, vai anulēt to attiecībā uz konkrētu preparātu kategoriju vai visiem preparātiem.

IV NODAĻA

NOBEIGUMA NOTEIKUMI

26. pants

Pārejas noteikums

Dalībvalstis var turpināt saskaņā ar Komisijas Direktīvu 2003/94/EK ⁽¹⁾ pieņemtos valsts transponējošos pasākumus piemērot to pētāmo zāļu ražošanai, kuras izmanto klīniskajās pārbaudēs, ko reglamentē Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/20/EK ⁽²⁾, atbilstoši Regulas (ES) Nr. 536/2014 98. pantā paredzētajiem pārejas noteikumiem.

27. pants

Stāšanās spēkā

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Šo regulu sāk piemērot pēc sešiem mēnešiem no dienas, kurā *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī* publicēts Regulas (ES) Nr. 536/2014 82. panta 3. punktā minētais paziņojums, vai 2018. gada 1. aprīli atkarībā no tā, kurš datums ir vēlāks.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2017. gada 23. maijā

Komisijas vārdā –
priekšsēdētājs
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Komisijas 2003. gada 8. oktobra Direktīva 2003/94/EK, ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm un pētāmām cilvēkiem paredzētām zālēm (OV L 262, 14.10.2003., 22. lpp.).

⁽²⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 4. aprīļa Direktīva 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm (OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.).