

**DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) 2017/1569****z dne 23. maja 2017****o dopolnitvi Uredbe (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z določitvijo načel in smernic dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju ter ureditvijo poteka pregledov****(Besedilo velja za EGP)**

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES <sup>(1)</sup> ter zlasti člena 63(1) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Z dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju se zagotovi, da so serije istega zdravila v preskušanju, ki se uporabljajo pri istem ali drugem kliničnem preskušanju, skladne ter da so spremembe med razvojem zdravila v preskušanju ustrezno dokumentirane in utemeljene. Proizvodnja zdravil v preskušanju prinaša v primerjavi s proizvodnjo odobrenih zdravil dodatne izzive, saj ustaljenih postopkov ni, obstajajo pa različne zasnove kliničnih preskušanj in posledično različne zasnove ovojnin. Ti izzivi so pogosto posledica potrebe po naključnosti in po prikritju identitete zdravil v preskušanju za namen kliničnega preskušanja (zakrivanje). Ker toksičnost, potentnost in potencial za senzibilizacijo zdravil za uporabo v humani medicini v preskušanju v času preskušanja niso vedno popolnoma jasni, je zmanjšanje kakršnega koli tveganja za navzkrižno kontaminacijo še pomembnejše kot pri odobrenih zdravilih. Zaradi tolikšne kompleksnosti bi morali biti proizvodni postopki predmet visokoučinkovitega sistema farmacevtske kakovosti.
- (2) Dobra proizvodna praksa za zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, in zdravila v preskušanju temelji na istih načelih. Zdravila v preskušanju in zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, se pogosto proizvajajo v istem proizvodnem obratu. Zato bi morala biti načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju v največji možni meri usklajena z načeli in smernicami, ki se uporabljajo za zdravila za uporabo v humani medicini.
- (3) V skladu s členom 61(5) Uredbe (EU) št. 536/2014 dovoljenje iz člena 61(1) navedene uredbe za nekatere postopke ni potrebno. V skladu s členom 63(2) Uredbe (EU) št. 536/2014 se dobra proizvodna praksa za zdravila v preskušanju ne uporablja za navedene postopke.
- (4) Da bi proizvajalec lahko ravnal v skladu z dobro proizvodno prakso za zdravila v preskušanju, morata proizvajalec in sponzor medsebojno sodelovati. To sodelovanje je prav tako pomembno za sponzorja, da lahko ravna v skladu z zahtevami iz Uredbe (EU) št. 536/2014. Če sta proizvajalec in sponzor različni pravni osebi, bi morale biti obveznosti proizvajalca do sponzorja in obratno določene v dvostranskem tehničnem sporazumu. Takšen sporazum bi moral določati izmenjavo poročil o pregledih in informacij o vprašanih, povezanih s kakovostjo.
- (5) Pri proizvodnji zdravil v preskušanju, uvoženih v Unijo, bi se morali uporabljati standardi kakovosti, ki so vsaj enakovredni standardom v Uniji. Zato bi moral biti v Unijo dovoljen samo uvoz zdravil, ki jih proizvede proizvajalec iz tretje države, ki ima za to pravico ali dovoljenje v skladu z zakoni države, kjer se nahaja.
- (6) Vsi proizvajalci bi morali uporabljati učinkovit sistem zagotavljanja kakovosti svojih proizvodnih ali uvoznih postopkov. Da bi bil takšen sistem učinkovit, je treba upoštevati sistem farmacevtske kakovosti. Dobra

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

dokumentacija je bistveni del sistema zagotavljanja kakovosti. Dokumentacijski sistem proizvajalcev omogoča sledljivost proizvodnje vsake serije in sledenje spremembam, ki so bile uvedene med razvojem zdravila v preskušanju.

- (7) Načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila v preskušanju je treba opredeliti v zvezi z upravljanjem kakovosti, osebjem, prostori, opremo, dokumentacijo, proizvodnjo, kontrolo kakovosti, delom zunanjih izvajalcev, pritožbami in odpoklicem zdravil ter notranjim nadzorom.
- (8) Treba je zahtevati dokument s specifikacijami zdravila, ki združuje in vsebuje vse bistvene referenčne dokumente, s čimer se zagotovi, da so zdravila v preskušanju proizvedena v skladu z dobro proizvodno prakso za zdravila v preskušanju in dovoljenjem za klinično preskušanje.
- (9) Zaradi posebnih lastnosti zdravil za napredno zdravljenje v preskušanju bi bilo treba s pomočjo pristopa, ki temelji na tveganju, za ta zdravila prilagoditi določbe o dobri proizvodni praksi. V primeru zdravil za napredno zdravljenje, ki so v prometu v Uniji, takšno prilagoditev omogoča člen 5 Uredbe (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(1)</sup>. V smernicah Komisije iz člena 5 Uredbe (ES) št. 1394/2007 bi morale biti določene tudi zahteve glede dobre proizvodne prakse, ki se uporablja za zdravila za napredno zdravljenje v preskušanju.
- (10) Za zagotovitev skladnosti z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse za zdravila v preskušanju bi bilo treba sprejeti določbe o pregledih, ki jih izvajajo pristojni organi držav članic. Države članice ne bi smele biti obvezane rutinsko izvajati pregledov proizvajalcev zdravil v preskušanju iz tretjih držav. Potrebo po takšnem pregledu bi bilo treba opredeliti na podlagi pristopa, ki temelji na tveganju, vendar pa bi bilo treba proizvajalce iz tretjih držav pregledati, takoj ko se pojavi sum, da se pri proizvodnji zdravil v preskušanju ne uporabljajo standardi kakovosti, ki bi bili vsaj enakovredni standardom v Uniji.
- (11) Inšpektorji bi morali upoštevati smernice Komisije o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju. Da bi dosegli in ohranili medsebojno priznavanje izsledkov pregledov v Uniji ter olajšali sodelovanje držav članic, bi bilo treba razviti splošno priznane standarde za izvedbo pregledov dobre proizvodne prakse za zdravila v preskušanju, in sicer v obliki postopkov. Smernice Komisije in te postopke bi bilo treba vzdrževati in redno posodabljati v skladu s tehničnim in znanstvenim razvojem.
- (12) Inšpektorji bi morali med pregledom obrata preveriti, če se v obratu upošteva dobra proizvodna praksa tako pri proizvodnji zdravil v preskušanju kot pri proizvodnji zdravil, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom. Zaradi zgoraj navedenega in za učinkovit nadzor bi morali biti postopki in pooblastila za izvedbo pregledov, s katerimi se preveri, ali se za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju uporablja dobra proizvodna praksa, v največji možni meri usklajeni s postopki in pooblastili, ki se uporabljajo za zdravila za uporabo v humani medicini.
- (13) Da bi bili pregledi učinkoviti, bi morali imeti inšpektorji ustrezna pooblastila.
- (14) Države članice bi morale imeti možnost, da ukrepajo v primeru neskladnosti z dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju.
- (15) Pristojni organi bi morali biti obvezani vzpostaviti sisteme kakovosti, s katerimi bi zagotovili upoštevanje in dosledno spremljanje postopkov pregledov. Dobro delujoč sistem kakovosti bi moral vsebovati organizacijsko strukturo, jasne procese in postopke, vključno s standardnimi operativnimi postopki, ki jih morajo inšpektorji upoštevati pri opravljanju nalog, jasno opredeljene podrobnosti o njihovih dolžnostih, odgovornostih in zahtevah glede stalnega usposabljanja ter ustrezne vire in mehanizme za odpravljanje neskladnosti.
- (16) To uredbo bi bilo treba uporabljati od istega datuma kot Direktivo Komisije (EU) 2017/1572 <sup>(2)</sup> –

<sup>(1)</sup> Uredba (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (UL L 324, 10.12.2007, str. 121).

<sup>(2)</sup> Direktiva Komisije (EU) 2017/1572 z dne 15. septembra 2017 o dopolnitvi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta glede načel in smernic dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v humani medicini (glej stran 44 tega Uradnega lista).

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

## POGLAVJE I

### SPLOŠNE DOLOČBE

#### Člen 1

#### **Predmet urejanja**

Ta uredba določa načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju, za katerih proizvodnjo ali uvoz je potrebno dovoljenje iz člena 61(1) Uredbe (EU) št. 536/2014, ter ureja potek pregledov proizvajalcev, s katerimi se preveri, če proizvajalci izpolnjujejo zahteve v zvezi z dobro proizvodno prakso v skladu s členom 63(4) navedene uredbe.

#### Člen 2

#### **Opredelitve pojmov**

V tej uredbi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

- (1) „proizvajalec“ pomeni vsako osebo, ki se ukvarja z dejavnostmi, za katere je potrebno dovoljenje iz člena 61(1) Uredbe (EU) št. 536/2014;
- (2) „proizvajalec iz tretje države“ pomeni vsako osebo s sedežem v tretji državi, ki izvaja proizvodne postopke v navedeni tretji državi;
- (3) „dokument s specifikacijami zdravila“ pomeni referenčni dokument, ki vsebuje ali se nanaša na dokumente, ki vsebujejo vse informacije, potrebne za pripravo podrobnih pisnih navodil o obdelavi, pakiranju, kontroli kakovosti, preskušanju in sprostitvi serij zdravila v preskušanju ter za certificiranje serij;
- (4) „validacija“ pomeni dejanje, s katerim se v skladu z načeli dobre proizvodne prakse dokaže, da vsak postopek, oprema, material, dejavnost ali sistem dejansko prinaša pričakovane rezultate.

## POGLAVJE II

### DOBRA PROIZVODNA PRAKSA

#### Člen 3

#### **Skladnost z dobro proizvodno prakso**

1. Proizvajalec zagotovi, da se proizvodni postopki izvajajo v skladu z dobro proizvodno prakso za zdravila v preskušanju iz te uredbe, za katera je potrebno dovoljenje iz člena 61(1) Uredbe (EU) št. 536/2014.
2. Imetnik dovoljenja iz člena 61(1) Uredbe (EU) št. 536/2014 pri uvozu zdravil v preskušanju zagotovi, da so bila zdravila proizvedena ob upoštevanju standardov kakovosti, ki so vsaj enakovredna standardom iz te uredbe in Uredbe (EU) št. 536/2014, ter da ima proizvajalec iz tretje države v skladu z zakonodajo navedene države dovoljenje ali pravico, da proizvaja navedeno zdravilo v preskušanju v navedeni tretji državi.

#### Člen 4

#### **Skladnost z dovoljenjem za klinično preskušanje**

1. Proizvajalec zagotovi, da se vsi proizvodni postopki za zdravila v preskušanju izvedejo v skladu z dokumentacijo in informacijami, ki jih zagotovi sponzor v skladu s členom 25 Uredbe (EU) št. 536/2014 in kakor je dovoljeno v skladu s postopkom iz poglavja II, oziroma, če so bile dokumentacija in informacije naknadno spremenjene, iz poglavja III zgoraj navedene Uredbe (EU) št. 536/2014.
2. Proizvajalec redno preverja svoje proizvodne metode ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka ter izkušenj, ki jih sponzor pridobi med razvojem zdravila v preskušanju.

Proizvajalec o svojih preverjanjih proizvodnih metod obvešča sponzorja.

Če je ob zaključku preverjanja potrebna sprememba dovoljenja za klinično preskušanje, se vloga za spremembo predloži v skladu s členom 16 Uredbe (EU) št. 536/2014, če je sprememba kliničnega preskušanja bistvena sprememba, oziroma v skladu s členom 81(9) navedene uredbe, če sprememba kliničnega preskušanja ni bistvena sprememba.

## Člen 5

**Sistem farmacevtske kakovosti**

1. Proizvajalec pripravi, izvaja in vzdržuje učinkovite organizacijske ukrepe ter tako zagotovi, da zdravila v preskušanju ustrezajo kakovosti, ki se zahteva za njihovo predvideno uporabo. Med te ukrepe spada uvedba dobre proizvodne prakse in kontrole kakovosti.
2. Višje vodstvo in osebje različnih oddelkov sodelujejo pri uvedbi sistema farmacevtske kakovosti.

## Člen 6

**Osebje**

1. Proizvajalec ima v vsakem proizvodnem obratu na voljo zadostno število odgovornega in ustrezno usposobljenega osebja, da zagotovi, da zdravila v preskušanju ustrezajo kakovosti, ki se zahteva za njihovo predvideno uporabo.
2. Naloge vodstva in nadzornega osebja, vključno z usposobljenimi osebami, pristojnimi za izvajanje dobre proizvodne prakse, so opredeljene v opisu njihovih del in nalog. Njihovi hierarhični odnosi se določijo v organigramu. Organigram in opisi del in nalog se potrdijo v skladu z notranjimi postopki proizvajalca.
3. Osebje iz odstavka 2 dobi dovolj pooblastil za ustrezno opravljanje svojih dolžnosti.
4. Osebje se udeleži začetnega in nadaljnega izobraževanja, ki zajema zlasti naslednja področja:
  - (a) teorijo in uporabo koncepta farmacevtske kakovosti;
  - (b) dobro proizvodno prakso.

Proizvajalec preveri učinkovitost usposabljanja.

5. Proizvajalec pripravi higienske programe, vključno s postopki, ki se nanašajo na zdrave, higiensko prakso in oblačila za osebje. Programi so prilagojeni proizvodnim postopkom, ki se bodo izvajali. Proizvajalec zagotovi, da se programi upoštevajo.

## Člen 7

**Prostori in oprema**

1. Proizvajalec zagotovi, da se prostori in proizvodna oprema namestijo, načrtujejo, izdelajo, prilagodijo in vzdržujejo tako, da ustrezajo predvidenim postopkom.
2. Proizvajalec zagotovi, da se prostori in proizvodna oprema razporedijo, načrtujejo in se z njimi upravlja tako, da se zmanjša tveganje napak na najmanjšo možno mero in omogoči učinkovito čiščenje in vzdrževanje z namenom izogibanja kontaminaciji, navzkrižni kontaminaciji in na splošno vsemu, kar bi lahko neugodno vplivalo na kakovost zdravila v preskušanju.
3. Proizvajalec zagotovi, da so navedeni prostori in oprema za uporabo v proizvodnih postopkih, ki odločilno vplivajo na kakovost zdravil v preskušanju, ustrezno preverjeni in validirani.

## Člen 8

**Dokumentacija**

1. Proizvajalec vzpostavi in vzdržuje sistem dokumentiranja ter beleži naslednje (po potrebi ob upoštevanju dejavnosti, ki se izvajajo):
  - (a) specifikacije;
  - (b) proizvodne formule;
  - (c) navodila za obdelavo in pakiranje;

- (d) postopke in protokole, vključno s postopki za splošne proizvodne postopke in pogoje;
- (e) evidence, ki vsebujejo zlasti vse izvedene proizvodne postopke, in evidence v zvezi s serijami;
- (f) tehnične sporazume;
- (g) certifikate o analizi.

Dokumenti, ki zadevajo posamezno zdravilo v preskušanju, so skladni z ustreznim dokumentom s specifikacijami zdravila.

2. Sistem dokumentacije zagotavlja kakovost in celovitost podatkov. Dokumenti morajo biti jasni, brez napak in se morajo posodabljeni.
3. Proizvajalec hrani dokument s specifikacijami zdravila in dokumentacijo o vsaki seriji najmanj pet let po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preskušanja, v katerem je bila serija uporabljena.
4. Kadar se za hrambo dokumentacije uporabijo elektronski, fotografski ali drugi sistemi obdelave podatkov, proizvajalec najprej validira te sisteme in tako zagotovi, da bodo podatki v obdobju shranjevanja iz odstavka 3 ustrezno shranjeni. Podatki, ki se shranjujejo s takimi sistemi, so na razpolago v čitljivi obliki.
5. Elektronsko shranjeni podatki so zaščiteni pred neupravičenimi dostopi, izgubo ali poškodbami na različne načine, kot so priprava dvojnika, priprava varnostne kopije ali prenos na drug sistem shranjevanja. Ohranjajo se revizijske sledi, se pravi evidence vseh sprememb in izbrisov navedenih podatkov.
6. Dokumentacija se pristojnemu organu predloži na zahtevo.

#### Člen 9

##### **Proizvodnja**

1. Proizvajalec izvaja proizvodne postopke v skladu s predhodno določenimi navodili in postopki.

Proizvajalec zagotovi, da so na voljo ustrezna in zadostna sredstva za kontrole faz postopka ter da se vsi odmiki v postopku in vse neustreznosti zdravila dokumentirajo in temeljito raziščejo.

2. Proizvajalec sprejme ustrezne tehnične ali organizacijske ukrepe, da se preprečita navzkrižna kontaminacija in nenamerno mešanje snovi. Posebna pozornost se nameni ravnanju z zdravili v preskušanju med in po vsakem postopku zakrivanja.
3. Proizvodni postopek se validira v celoti, kolikor je to primerno, ob upoštevanju stopnje razvoja zdravila.

Proizvajalec opredeli faze postopka, kot je sterilizacija, s katerimi zagotovi varnost udeležencev ter zanesljivost in trdnost podatkov, pridobljenih med kliničnim preskušanjem. Te kritične faze postopka se validirajo in nato redno ponovno validirajo.

Vse faze oblikovanja in razvoja proizvodnega postopka se v celoti dokumentirajo.

#### Člen 10

##### **Kontrola kakovosti**

1. Proizvajalec vzpostavi in vzdržuje sistem kontrole kakovosti, ki ga vodi oseba z ustreznimi kvalifikacijami in ki deluje neodvisno od proizvodnje.

Ta oseba ima dostop do enega ali več laboratorijev za kontrolo kakovosti z ustreznim osebjem in opremo za izvajanje pregledov in preskušanj vhodnih snovi in snovi ovojnine ter preskušanj vmesnih in končnih zdravil v preskušanju.

2. Proizvajalec zagotovi, da laboratoriji za kontrolo kakovosti upoštevajo informacije iz dosjeja vloge iz člena 25(1) Uredbe (EU) št. 536/2014, kakor so ga odobrile države članice.
3. Kadar so zdravila v preskušanju uvožena iz tretjih držav, analizna kontrola v Uniji ni obvezna.

4. Proizvajalec med končno kontrolo končnega zdravila v preskušanju in preden to zdravilo sprostí v promet, upošteva:
- (a) rezultate analize;
  - (b) proizvodne pogoje;
  - (c) rezultate kontrol faz postopka;
  - (d) pregled proizvodne dokumentacije;
  - (e) skladnost zdravila z njegovimi specifikacijami;
  - (f) skladnost zdravila z dovoljenjem za klinično preskušanje;
  - (g) pregled končne zunanje ovojnine.

#### Člen 11

##### **Hramba vzorcev za kontrolo kakovosti**

1. Proizvajalec hrani zadostno število vzorcev vsake serije zdravil v nepakirani obliki, vzorcev glavnih sestavnih delov ovojnine, uporabljenih pri vsaki seriji končnega zdravila v preskušanju, ter vzorcev vsake serije končnega zdravila v preskušanju najmanj dve leti po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preskušanja, v katerem je bila serija uporabljena.

Vzorci vhodnih snovi, razen topil, plinov ali vode, uporabljenih v proizvodnem postopku, proizvajalec hrani najmanj dve leti po sprostitvi zdravila v preskušanju v promet. To obdobje je mogoče skrajšati, če je obdobje stabilnosti vhodne snovi, kot je navedeno v ustrezni specifikaciji, krajše.

V vsakem primeru proizvajalec hrani vzorce in jih da na voljo pristojnim organom.

2. Na zahtevo proizvajalca lahko pristojni organ odobri odstopanje od odstavka 1 v zvezi z vzorčenjem in hrambo vhodnih snovi in za nekatera zdravila, ki se proizvedejo posamezno ali v majhnih količinah ali katerih shranjevanje bi lahko povzročilo posebne težave.

#### Člen 12

##### **Pristojnosti usposobljene osebe**

1. Usposobljena oseba iz člena 61(2)(b) Uredbe (EU) št. 536/2014 je pristojna za naslednje:

- (a) če so zdravila v preskušanju proizvedena v zadevni državi članici, za preverjanje, ali je bila vsaka proizvodna serija proizvedena in preverjena v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse za zdravila v preskušanju, določenimi v tej uredbi, in informacijami, predloženimi v skladu s členom 25 Uredbe (EU) št. 536/2014, ob upoštevanju smernic iz člena 63(1) navedene uredbe;
- (b) če so zdravila v preskušanju proizvedena v tretji državi, za preverjanje, ali je bila vsaka proizvodna serija proizvedena in preverjena v skladu s standardi kakovosti, vsaj enakovrednimi standardom iz te uredbe, in informacijami, predloženimi v skladu s členom 25 Uredbe (EU) št. 536/2014, ob upoštevanju smernic iz člena 63(1) navedene uredbe.

Usposobljena oseba v registru ali enakovrednemu temu namenjenemu dokumentu potrdi, da vsaka proizvodna serija izpolnjuje zahteve iz odstavka 1.

2. Register ali enakovredni dokument se med izvajanjem postopkov posodablja in je pristojnemu organu na voljo najmanj pet let po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preskušanja, v katerem je bila serija zdravila uporabljena.

#### Člen 13

##### **Postopki, oddani v zunanje izvajanje**

1. Če proizvodni postopek ali z njim povezan postopek izvaja zunanji izvajalec, je zunanje izvajanje predmet pisne pogodbe.

2. V pogodbi so jasno opredeljene odgovornosti vsake stranke. Pogodba določa obveznost stranke, ki je zunanji izvajalec, da upošteva dobro proizvodno prakso in določi način, kako bo usposobljena oseba, odgovorna za sprostitve vsake serije v promet, izpolnjevala svoje odgovornosti.
3. Stranka, ki je zunanji izvajalec, ne odda postopkov, ki so ji bili s pogodbo zaupani, drugemu podpogodbeniku brez pisnega dovoljenja naročnika.
4. Stranka, ki je zunanji izvajalec, ravna v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki veljajo za zadevne postopke, in dovoli preglede, ki jih izvaja pristojni organ v skladu s členom 63(4) Uredbe (EU) št. 536/2014.

#### Člen 14

### **Pritožbe, odpoklic zdravil in razkritje v nujnih primerih**

1. Proizvajalec v sodelovanju s sponzorjem izvaja sistem evidentiranja in pregledovanja pritožb ter učinkovit sistem takojšnjega in stalnega odpoklica zdravil v preskušanju, ki so že v distribucijski mreži. Proizvajalec evidentira in razišče vse pritožbe v zvezi s pomanjkljivostmi ter sponzorja in pristojni organ zadevne države članice obvesti o pomanjkljivostih, ki bi lahko povzročile odpoklic ali neobičajno omejitev dobave.

Opredelijo se vsa mesta preskušanja in navedejo se, kadar je to mogoče, namembne države.

V primeru odobrenega zdravila v preskušanju proizvajalec v sodelovanju s sponzorjem obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o vseh pomanjkljivostih, ki bi lahko bile povezane z navedenim zdravilom.

2. Če je v skladu s protokolom kliničnega preskušanja potrebno zakrivanje zdravila v preskušanju, proizvajalec v povezavi s sponzorjem izvede postopek hitrega razkritja zakritih zdravil, kadar je to potrebno za takojšen odpoklic iz odstavka 1. Proizvajalec zagotovi, da se s tem postopkom razkrije identiteta zakritega zdravila samo, če je to potrebno.

#### Člen 15

### **Notranji pregled proizvajalca**

Proizvajalec v okviru sistema farmacevtske kakovosti izvaja redne notranje preglede, da bi tako spremljal izvajanje in upoštevanje dobre proizvodne prakse. Sprejme vse potrebne korektivne ukrepe in uvede vse potrebne preventivne ukrepe.

Proizvajalec vodi evidenco vseh takšnih pregledov ter kakršnih koli posledično sprejetih korektivnih ali preventivnih ukrepov.

#### Člen 16

### **Zdravila za napredno zdravljenje v preskušanju**

Kadar se zdravila za napredno zdravljenje uporabljajo kot zdravila v preskušanju, se načela dobre proizvodne prakse prilagodijo posebnim lastnostim zdravil za napredno zdravljenje. Zdravila v preskušanju, ki so hkrati zdravila za napredno zdravljenje, se proizvajajo v skladu s smernicami iz člena 5 Uredbe (ES) št. 1394/2007.

#### POGLAVJE III

#### **PREGLEDI**

#### Člen 17

### **Nadzor s pregledi**

1. Države članice z rednimi pregledi iz člena 63(4) Uredbe (EU) št. 536/2014 zagotovijo, da imetniki dovoljenja iz člena 61(1) navedene uredbe ravnajo v skladu z načeli dobre proizvodne prakse iz te uredbe ter s smernicami iz drugega pododstavka člena 63(1) Uredbe (EU) št. 536/2014.

2. Brez poseganja v morebitne dogovore med Unijo in tretjimi državami lahko pristojni organ zahteva, da proizvajalec iz tretje države dovoli pregled iz člena 63(4) Uredbe (EU) št. 536/2014 in te uredbe. Ta uredba se smiselno uporablja za takšne preglede v tretjih državah.

3. Države članice izvajajo preglede proizvajalcev iz tretjih držav ter tako zagotovijo, da so zdravila v preskušanju, uvožena v Unijo, proizvedena ob upoštevanju standardov kakovosti, ki so vsaj enakovredni standardom, določenim v Uniji.

Države članice niso obvezane rutinsko opravljati pregledov proizvajalcev zdravil v preskušanju iz tretjih držav. Potreba po takšnih pregledih je odvisna od ocene tveganja, pregledi pa se izvedejo, takoj ko države članice utemeljeno sumijo, da so standardi kakovosti, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil v preskušanju, uvoženih v Unijo, nižji od standardov, določenih v tej uredbi in v smernicah iz drugega pododstavka člena 63(1) Uredbe (EU) št. 536/2014.

4. Pregledi se lahko po potrebi izvedejo nenapovedano.

5. Po pregledu inšpektor pripravi poročilo o pregledu. Preden pristojni organ poročilo sprejme, ima proizvajalec možnost, da predloži pripombe v zvezi z ugotovitvami iz poročila.

6. Kadar je iz ugotovitev končnega poročila razvidno, da proizvajalec upošteva dobro proizvodno prakso za zdravila v preskušanju, pristojni organ v 90 dneh po pregledu proizvajalcu izda certifikat dobre proizvodne prakse.

7. Pristojni organ certifikat dobre proizvodne prakse, ki ga izda, vnese v podatkovno bazo Unije iz člena 111(6) Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(1)</sup>.

8. Če se po zaključku pregleda izkaže, da proizvajalec ne ravna v skladu z dobro proizvodno prakso za zdravila v preskušanju, pristojni organ to informacijo vnese v podatkovno bazo Unije iz člena 111(6) Direktive 2001/83/ES.

9. Pristojni organ na utemeljeno zahtevo v elektronski obliki pošlje poročila o pregledih iz odstavka 5 pristojnim organom drugih držav članic ali Evropski agenciji za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Agencija).

10. Pristojni organ vnese informacijo v zvezi z dovoljenjem iz člena 61(1) Uredbe (EU) št. 536/2014 v podatkovno bazo Unije iz člena 111(6) Direktive 2001/83/ES.

## Člen 18

### Sodelovanje in usklajevanje pregledov

Pristojni organi pri pregledih sodelujejo med seboj in z Agencijo. Agenciji posredujejo informacije o načrtovanih in izvedenih pregledih.

## Člen 19

### Priznavanje ugotovitev pregleda

1. Ugotovitve iz poročila o pregledu iz člena 17(5) so veljavne povsod v Uniji.

Vendar pa v izjemnih primerih, ko pristojni organ iz razlogov, povezanih z javnim zdravjem, ne more priznati ugotovitev, ki izhajajo iz pregleda iz člena 63(4) Uredbe (EU) št. 536/2014, navedeni pristojni organ o tem nemudoma obvesti Komisijo in Agencijo. Agencija obvesti druge zadevne pristojne organe.

2. Ko je Komisija obveščena v skladu z drugim pododstavkom odstavka 1, lahko po posvetovanju s pristojnim organom, ki ni mogel sprejeti poročila, zahteva, da inšpektor, ki je izvedel pregled, izvede nov pregled. Inšpektorja lahko spremljata še dva inšpektorja iz drugih pristojnih organov, ki niso stranke v tem sporu.

<sup>(1)</sup> Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).



## Člen 20

**Pooblastitve inšpektorjev**

1. Pristojni organ inšpektorjem zagotovi ustrezna sredstva za njihovo identifikacijo.
2. Inšpektorji so pooblašteni, da:
  - (a) vstopijo v in pregledajo prostore proizvajalca in laboratorijev za kontrolo kakovosti, ki so opravili preglede za proizvajalca v skladu s členom 10;
  - (b) odvzamejo vzorce, tudi za neodvisne preskuse, ki jih opravlja Uradni kontrolni laboratorij za preskušanje zdravil ali laboratorij, ki ga za ta namen določi država članica, in
  - (c) proučijo kakršne koli dokumente, ki zadevajo predmet pregleda, kopirajo evidence ali natisnejo dokumente, natisnejo elektronske evidence ter fotografirajo prostore in opremo proizvajalca.

## Člen 21

**Usposobljenost in obveznosti inšpektorjev**

1. Pristojni organ zagotovi, da imajo inšpektorji ustrezne kvalifikacije, izkušnje in znanje. Inšpektorji imajo zlasti:
  - (a) izkušnje in znanje s področja postopka pregleda;
  - (b) sposobnost strokovne presoje o skladnosti z zahtevami dobre proizvodne prakse;
  - (c) sposobnost uporabe načel obvladovanja tveganja na področju kakovosti;
  - (d) znanje o sodobnih tehnologijah, ki so pomembne za preglede;
  - (e) znanje o sodobnih tehnologijah, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravil v preskušanju.
2. Informacije o rezultatih pregledov ostanejo zaupne.
3. Pristojni organi zagotovijo, da se inšpektorji udeležijo usposabljanja, ki je potrebno za ohranjanje ali izboljšanje njihovih znanj in spretnosti. Potrebe inšpektorjev po usposabljanju redno ocenjuje oseba, imenovana za to nalogo.
4. Pristojni organ zabeleži kvalifikacije, usposabljanja in izkušnje vsakega inšpektorja. Ta evidenca se posodablja.

## Člen 22

**Sistem kakovosti**

1. Pristojni organi vzpostavijo, izvajajo in upoštevajo ustrezno zasnovan sistem kakovosti za svoje inšpektorje. Sistem kakovosti se po potrebi posodablja.
2. Vsak inšpektor je obveščen o standardnih operativnih postopkih ter seznanjen s svojimi dolžnostmi, odgovornostmi in zahtevami glede stalnega usposabljanja. Ti postopki se posodablajo.

## Člen 23

**Nepriistranskost inšpektorjev**

Pristojni organ zagotovi, da inšpektorji niso pod kakršnim koli vplivom, ki bi lahko posegal v njihovo nepristranskost in presojo.

Inšpektorji so neodvisni, zlasti od:

- (a) sponzorja;
- (b) vodstva in osebja mesta kliničnega preskušanja;
- (c) raziskovalcev, ki sodelujejo pri kliničnem preskušanju, pri katerem se uporabljajo zdravila v preskušanju, ki jih proizvaja proizvajalec, ki je predmet pregleda;
- (d) oseb, ki financirajo klinično preskušanje, pri katerem se uporabljajo zdravila v preskušanju;
- (e) proizvajalca.

Inšpektorji sestavijo letno izjavo o svojih finančnih interesih in drugih povezavah s strankami, ki so predmet pregleda. Pristojni organ izjavo upošteva pri dodelitvi pregledov posameznim inšpektorjem.

## Člen 24

**Dostop do prostorov**

Proizvajalec ob katerem koli času dovoli inšpektorjem dostop do svojih prostorov in dokumentacije.

## Člen 25

**Začasen odvzem ali preklic dovoljenja za proizvodnjo**

Če se med pregledom izkaže, da imetnik dovoljenja iz člena 61(1) Uredbe (EU) št. 536/2014 ne ravna v skladu z dobro proizvodno prakso, kot je določena v zakonodaji Unije, lahko pristojni organ začasno ustavi proizvodnjo pri tem proizvajalcu ali uvoz zdravil za uporabo v humani medicini v preskušanju iz tretjih držav ali začasno odvzame oziroma prekliche dovoljenje za eno kategorijo pripravkov ali za vse pripravke.

## POGLAVJE IV

**KONČNE DOLOČBE**

## Člen 26

**Prehodna določba**

Države članice lahko še naprej uporabljajo nacionalne ukrepe za prenos, sprejete v okviru Direktive Komisije 2003/94/ES <sup>(1)</sup>, za proizvodnjo zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih, ki jih ureja Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(2)</sup>, v skladu s prehodnimi določbami iz člena 98 Uredbe (EU) št. 536/2014.

## Člen 27

**Začetek veljavnosti**

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporabljati se začne šest mesecev po objavi obvestila iz člena 82(3) Uredbe (EU) št. 536/2014 v *Uradnem listu Evropske unije* ali s 1. aprilom 2018, pri čemer se upošteva poznejši datum.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 23. maja 2017

Za Komisijo  
Predsednik  
Jean-Claude JUNCKER

<sup>(1)</sup> Direktiva Komisije 2003/94/ES z dne 8. oktobra 2003 o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju (UL L 262, 14.10.2003, str. 22).

<sup>(2)</sup> Direktiva 2001/20/ES evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L 121, 1.5.2001, str. 34).