DELEGOVANÉ NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2017/1569

z 23. mája 2017,

ktorým sa dopĺňa nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 špecifikovaním zásad a usmernení, ktoré sa týkajú správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie, ako aj podmienok vykonávania inšpekcií

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 zo 16. apríla 2014 o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie, ktorým sa zrušuje smernica 2001/20/ES ([1]), a najmä na jeho článok 63 ods. 1,

keďže:

(1) Správnou výrobnou praxou v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie sa zabezpečuje konzistentnosť medzi šaržami toho istého skúšaného lieku použitého pri rovnakom klinickom skúšaní alebo pri rôznych klinických skúšaniach, a zároveň aj to, že zmeny v priebehu vývoja skúšaného lieku sú primerane zdokumentované a odôvodnené. Výroba skúšaných liekov predstavuje v porovnaní s výrobou povolených liekov dodatočné problémy, pretože pri nej neexistujú žiadne pevne stanovené postupy, klinické skúšania a rovnako aj balenia sú rôzne. Tieto problémy sú často spôsobené potrebou randomizácie a zatajenia identity skúšaných liekov na účely klinického skúšania (zaslepenie). Môže sa stať, že pri skúšaní sa celkom neobjasní toxicita, účinnosť a senzibilizačný potenciál skúšaných liekov na humánne použitie, preto má minimalizácia všetkých rizík krížovej kontaminácie ešte väčší význam ako v prípade povolených liekov. Vzhľadom na túto zložitosť by mali byť výrobné činnosti predmetom vysokoúčinného systému farmaceutickej kvality.

(2) Správna výrobná prax, pokiaľ ide o lieky povolené na uvedenie na trh a skúšané lieky, je založená na rovnakých zásadách. Často sa v tých istých výrobných prevádzkach vyrábajú skúšané lieky aj lieky povolené na uvedenie na trh. Z tohto dôvodu by sa mali čo najviac zosúladiť zásady a usmernenia týkajúce sa správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie so zásadami a usmerneniami, ktoré sa vzťahujú na lieky na humánne použitie.

(3) V súlade s článkom 61 ods. 5 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 si určité procesy nevyžadujú povolenie uvedené v článku 61 ods. 1 uvedeného nariadenia. V súlade s článkom 63 ods. 2 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 sa správna výrobná prax v oblasti skúšaných liekov neuplatňuje na uvedené procesy.

(4) Aby mohol výrobca dodržať správnu výrobnú prax v oblasti skúšaných liekov, musí spolupracovať so zadávateľom. Podobne aj zadávateľ musí spolupracovať s výrobcom, aby mohol dodržať požiadavky nariadenia (EÚ) č. 536/2014. Ak sú výrobca a zadávateľ rôzne právnické osoby, ich vzájomné povinnosti by mali byť špecifikované v technickej dohode medzi nimi. Takáto dohoda by mala obsahovať ustanovenia o výmene správ o inšpekcii a výmene informácií o otázkach týkajúcich sa kvality.

(5) Pri výrobe skúšaných liekov dovážaných do Únie by sa mali uplatňovať normy kvality, ktoré sú prinajmenšom rovnocenné s normami platnými v Únii. Z uvedeného dôvodu by malo byť povolené dovážať do Únie len výrobky vyrobené výrobcom z tretej krajiny, ktorému bolo na danú činnosť udelené oprávnenie alebo povolenie v súlade s právnymi predpismi krajiny, v ktorej má výrobca sídlo.

(6) Všetci výrobcovia by mali prevádzkovať účinný systém zabezpečenia kvality výrobných alebo dovozných činností. Účinné fungovanie takéhoto systému si vyžaduje zavedenie systému farmaceutickej kvality. Dobrá dokumentácia

([1]) Ú. v. EÚ L 158, 27.5.2014, s. 1.

je nevyhnutnou súčasťou systému zabezpečovania kvality. Dokumentačný systém výrobcov musí umožňovať vysledovanie postupu výroby každej šarže a akýchkoľvek zmien zavedených počas vývoja skúšaného lieku.

(7) Zásady a usmernenia týkajúce sa správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov by sa mali stanoviť, pokiaľ ide o riadenie kvality, zamestnancov, priestory, zariadenia, dokumentáciu, výrobu, kontrolu kvality, externalizované činnosti, reklamácie a stiahnutie lieku, ako aj vnútorné inšpekcie (vykonávané výrobcom).

(8) Je vhodné vyžadovať špecifickú dokumentáciu výrobku, ktorá obsahuje všetky základné referenčné dokumenty, ktoré zaručujú, že skúšané lieky sú vyrábané v súlade so správnou výrobnou praxou v oblasti skúšaných liekov a s povolením na klinické skúšanie.

(9) Vzhľadom na osobitné vlastnosti skúmaných liekov na inovatívnu liečbu by sa ustanovenia týkajúce sa správnej výrobnej praxe mali pre tieto výrobky upraviť podľa prístupu založeného na riziku. Pokiaľ ide o lieky na inovatívnu liečbu, ktoré sa uvádzajú na trh v Únii, takáto úprava je stanovená v článku 5 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ([1]). V usmerneniach Komisie uvedených v článku 5 nariadenia (ES) č. 1394/2007 by sa mali stanoviť aj požiadavky na správnu výrobnú prax uplatniteľné na skúšané lieky na inovatívnu liečbu.

(10) Na zabezpečenie zhody so zásadami a usmerneniami týkajúcimi sa správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov by sa mali vypracovať ustanovenia o inšpekciách vykonávaných príslušnými orgánmi členských štátov. Členské štáty by nemali byť povinné bežne vykonávať inšpekcie u výrobcov skúšaných liekov z tretích krajín. Potreba takýchto inšpekcií by sa mala stanoviť na základe prístupu založeného na riziku, ale výrobcovia z tretích krajín by sa mali podrobiť inšpekcii minimálne vtedy, ak existuje podozrenie, že pri výrobe skúšaných liekov sa neuplatňujú normy kvality prinajmenšom rovnocenné s tými, ktoré sa uplatňujú v Únii.

(11) Inšpektori by mali posúdiť usmernenia Komisie týkajúce sa správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie. S cieľom dosiahnuť a zachovať vzájomné uznávanie výsledkov inšpekcií v Únii a uľahčiť spoluprácu členských štátov by sa mali vypracovať všeobecne uznávané normy na vykonávanie inšpekcií zameraných na správnu výrobnú prax v oblasti skúšaných liekov, a to v podobe postupov. Usmernenia Komisie a tieto postupy by sa mali zachovávať a pravidelne aktualizovať v súlade s technickým a vedeckým vývojom.

(12) Počas inšpekcií na mieste by mali inšpektori skontrolovať, či sa v prevádzke dodržiava správna výrobná prax, tak v prípade skúšaných liekov, ako aj liekov povolených na uvedenie na trh. Z uvedeného dôvodu a v záujme zabezpečenia účinného dohľadu by sa postupy a právomoci týkajúce sa vykonávania inšpekcií zameraných na overenie dodržiavania správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie mali zosúladiť čo najviac s tými, ktoré sa týkajú liekov na humánne použitie.

(13) Inšpektori by mali mať náležité právomoci, aby sa zabezpečilo, že inšpekcie sú účinné.

(14) Členské štáty by mali mať možnosť prijať opatrenia v prípade nedodržiavania správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie.

(15) Od príslušných orgánov by sa malo požadovať zriadenie systémov kvality, aby sa zabezpečilo dodržiavanie a dôsledné monitorovanie inšpekčných postupov. Dobre fungujúci systém kvality by mal zahŕňať organizačnú štruktúru, jasné procesy a postupy vrátane štandardných operačných postupov, ktoré majú inšpektori dodržiavať pri vykonávaní svojich úloh, jasne a podrobne vymedzené informácie o povinnostiach a zodpovednosti inšpektorov a požiadavky na ich priebežné odborné vzdelávanie, ako aj primerané zdroje a mechanizmy, ktorých cieľom je odstrániť nedodržiavanie správnej praxe.

(16) Toto nariadenie by sa malo uplatňovať od rovnakého dátumu ako smernica Komisie (EÚ) 2017/1572 ([2]),

([1]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 121).

([2]) Smernica Komisie (EÚ) 2017/1572 z 15. septembra 2017, ktorou sa dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokiaľ ide o zásady a usmernenia týkajúce sa správnej výrobnej praxe v oblasti liekov na humánne použitie (pozri stranu 44 tohto úradného vestníka).

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

KAPITOLA I

VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

Článok 1

Predmet úpravy

V tomto nariadení sa špecifikujú zásady a usmernenia týkajúce sa správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov na humánne použitie, ktorých výroba alebo dovoz si vyžaduje povolenie uvedené v článku 61 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014, a stanovujú podmienky vykonávania inšpekcií výrobcov v súvislosti s dodržiavaním správnej výrobnej praxe v súlade s článkom 63 ods. 4 uvedeného nariadenia.

Článok 2

Vymedzenie pojmov

Na účely tohto nariadenia sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

1. „výrobca“ je každá osoba zapojená do činností, na ktoré sa vyžaduje povolenie v súlade s článkom 61 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014;

2. „výrobca z tretej krajiny“ je každá osoba usadená v tretej krajine a zapojená do výrobných činností v uvedenej tretej krajine;

3. „špecifická dokumentácia výrobku“ je referenčný súbor, ktorý obsahuje alebo odkazuje na súbory obsahujúce všetky informácie potrebné na vypracovanie podrobných písomných pokynov týkajúcich sa spracovania, balenia, kontroly kvality, skúšania a prepustenia šarže skúšaného lieku, ako aj na certifikáciu šarží;

4. „validácia“ je činnosť, ktorou sa v súlade so zásadami správnej výrobnej praxe dokazuje, že všetky postupy, procesy, zariadenia, všetok materiál, všetka činnosť alebo celý systém skutočne vedie k očakávaným výsledkom.

KAPITOLA II

SPRÁVNA VÝROBNÁ PRAX

Článok 3

Dodržiavanie správnej výrobnej praxe

1. Výrobca musí zabezpečiť, aby sa výrobné činnosti vykonávali v súlade so správnou výrobnou praxou v oblasti skúšaných liekov uvedenou v tomto nariadení a podliehali povoleniu uvedenom v článku 61 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

2. Pri dovoze skúšaných liekov musí držiteľ povolenia uvedeného v článku 61 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 zabezpečiť, aby sa pri výrobe liekov uplatňovali normy kvality prinajmenšom rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v tomto nariadení a v nariadení (EÚ) č. 536/2014, a aby výrobca z tretej krajiny mal podľa právnych predpisov uvedenej krajiny povolenie alebo oprávnenie vyrábať uvedené skúšané lieky v danej tretej krajine.

Článok 4

Súlad s povolením na klinické skúšanie

1. Výrobca musí zabezpečiť, aby sa všetky výrobné činnosti týkajúce sa skúšaných liekov vykonávali v súlade s dokumentáciou a informáciami, ktoré poskytol zadávateľ podľa článku 25 nariadenia (EÚ) č. 536/2014, a ako je povolené v súlade s postupom stanoveným v kapitole II, alebo ak boli dokumentácia a informácie následne zmenené, v kapitole III uvedeného nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

2. Výrobca musí pravidelne preskúmať svoje výrobné postupy z hľadiska vedeckého a technického pokroku a skúseností, ktoré získal zadávateľ počas vývoja skúšaného lieku.

Výrobca musí informovať zadávateľa o prehodnotení výrobných metód.

Ak je po prehodnotení potrebná zmena povolenia na klinické skúšanie, žiadosť o zmenu sa predkladá v súlade s článkom 16 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 v prípade, že je zmena klinického skúšania podstatnou zmenou, alebo sa zmena vykoná v súlade s článkom 81 ods. 9 uvedeného nariadenia v prípade, že zmena klinického skúšania nie je podstatnou zmenou.

Článok 5

Systém farmaceutickej kvality

1. Výrobca musí stanoviť, vykonávať a zachovávať účinné opatrenia, aby zabezpečil takú kvalitu skúšaných liekov, aká sa vyžaduje na ich plánované použitie. Tieto opatrenia zahŕňajú stanovenie správnej výrobnej praxe a kontroly kvality.

2. Vrcholový manažment a zamestnanci z rôznych oddelení musia byť zapojení do procesu zavádzania systému farmaceutickej kvality.

Článok 6

Zamestnanci

1. V každej prevádzke musí mať výrobca k dispozícii dostatočný počet spôsobilých a primerane kvalifikovaných zamestnancov, aby zabezpečil, že skúšané lieky dosahujú kvalitu požadovanú na ich plánované použitie.

2. Povinnosti riadiacich a kontrolných pracovníkov vrátane kvalifikovaných osôb zodpovedných za vykonávanie a uplatňovanie správnej výrobnej praxe musia byť stanovené v opise ich pracovných miest. Ich hierarchické vzťahy sú stanovené v organizačnej štruktúre. Organizačná štruktúra a opisy pracovných miest sa schvaľujú v súlade s internými postupmi výrobcu.

3. Pracovníkom uvedeným v odseku 2 sa udelí dostatočná právomoc, aby si mohli riadne plniť svoje povinnosti.

4. Zamestnanci musia absolvovať úvodné a priebežné školenia zahŕňajúce najmä tieto oblasti:

a) teória a uplatňovanie koncepcie farmaceutickej kvality;

b) správna výrobná prax.

Účinnosť odbornej prípravy overuje výrobca.

5. Výrobca stanoví hygienické programy vrátane postupov týkajúcich sa zdravia, hygienickej praxe a odevu pracovníkov. Programy musia byť prispôsobené výrobným činnostiam, ktoré sa majú vykonať. Výrobca zabezpečí plnenie programov.

Článok 7

Priestory a zariadenia

1. Výrobca musí zabezpečiť, aby boli priestory a výrobné zariadenia umiestnené, navrhnuté, skonštruované, prispôsobené a udržiavané tak, aby vyhovovali plánovaným výrobným činnostiam.

2. Výrobca musí takisto zabezpečiť, aby boli priestory a výrobné zariadenia rozmiestnené, navrhnuté a prevádzkované tak, aby sa minimalizovalo riziko chýb a aby bolo možné účinné čistenie a údržba s cieľom predísť kontaminácii, krížovej kontaminácii a akýmkoľvek iným nepriaznivým účinkom na kvalitu skúšaného lieku.

3. Výrobca musí ďalej zabezpečiť vhodnú kvalifikáciu a validáciu tých priestorov a zariadení, ktoré sa majú používať na výrobné činnosti a sú rozhodujúce z hľadiska kvality skúšaných liekov.

Článok 8

Dokumentácia

1. Výrobca musí zriadiť a viesť dokumentačný systém, v ktorom so zreteľom na vykonávané činnosti, ak je to vhodné, zaznamená:

a) špecifikácie;

b) schému výrobného procesu;

c) pokyny na spracovanie a balenie;

d) postupy a protokoly vrátane postupov všeobecných výrobných činností a podmienok;

e) záznamy, najmä o rozličných vykonávaných výrobných činnostiach a o šaržiach;

f) technické dohody;

g) certifikáty o analýzach.

Dokumenty špecifické pre každý skúšaný liek musia byť v súlade s prípadnou špecifickou dokumentáciou výrobku.

2. Dokumentačným systémom sa zabezpečí kvalita a integrita údajov. Dokumenty musia byť zrozumiteľné, bezchybné a aktuálne.

3. Výrobca uchováva špecifickú dokumentáciu výrobku a dokumentáciu o šarži najmenej päť rokov od ukončenia alebo prerušenia poslednej klinickej skúšky, v ktorej sa daná šarža použila.

4. Ak sa na uchovávanie dokumentácie používajú elektronické, fotografické alebo iné systémy spracovania údajov, výrobca musí tieto systémy najprv validovať, aby sa zabezpečilo, že údaje budú vhodne uložené počas obdobia uchovávania stanoveného v odseku 3. Údaje uchovávané prostredníctvom týchto systémov musia byť okamžite prístupné v čitateľnej podobe.

5. Elektronicky uchovávané údaje musia byť zabezpečené proti neoprávnenému prístupu, strate alebo poškodeniu údajov technikami, ako sú duplikácia, zálohovanie a prenos do iného úložného systému. Kontrolné záznamy, teda záznamy o všetkých relevantných zmenách v uvedených údajoch, ako aj o ich vymazaní, sa zachovávajú.

6. Uvedená dokumentácia sa na požiadanie poskytne príslušnému orgánu.

Článok 9

Výroba

1. Výrobca musí vykonávať výrobné činnosti v súlade s vopred určenými pokynmi a postupmi.

Výrobca zabezpečí dostupnosť adekvátnych a dostatočných zdrojov na priebežné kontroly, ako aj zdokumentovanie a dôkladné preskúmanie všetkých technologických odchýlok a chýb výrobku.

2. Výrobca prijme primerané technické alebo organizačné opatrenia, aby sa zabránilo krížovej kontaminácii a neúmyselnému zmiešaniu látok. Osobitná pozornosť sa musí venovať zaobchádzaniu so skúšanými liekmi pri zaslepovaní a po ňom.

3. Výrobný proces musí byť validovaný v celom rozsahu, pokiaľ je to primerané vzhľadom na stupeň vývoja výrobku.

Výrobca musí určiť kroky procesu, ktorými sa zaistí bezpečnosť účastníka ako napríklad sterilizáciou, ako aj hodnovernosť a spoľahlivosť klinických údajov získaných pri klinickom skúšaní. Tieto kritické procesné kroky sa musia validovať a validácia sa musí pravidelne opakovať.

Všetky kroky návrhu a vývoja výrobného procesu sa musia v plnom rozsahu zdokumentovať.

Článok 10

Kontrola kvality

1. Výrobca musí zriadiť a udržiavať systém kontroly kvality pod vedením osoby, ktorá má požadovanú kvalifikáciu a je nezávislá od výroby.

Táto osoba musí mať prístup k jednému alebo viacerým laboratóriám na kontrolu kvality, ktoré sú primerane vybavené pracovníkmi a zariadeniami, aby bolo možné skúmať a skúšať vstupné suroviny a obalové materiály a skúšať medziprodukty a hotové skúšané lieky.

2. Výrobca zabezpečí, aby sa laboratóriá na kontrolu kvality držali informácií uvedených v žiadosti so spisovou dokumentáciou uvedenou v článku 25 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014, v podobe schválenej členskými štátmi.

3. Pri skúšaných liekoch dovážaných z tretích krajín nie je analytická kontrola v Únii povinná.

4. Výrobca pri záverečnej kontrole hotového skúšaného lieku a pred jeho uvoľnením zohľadní:

a) výsledky analýz;

b) výrobné podmienky;

c) výsledky priebežných kontrol;

d) kontrolu výrobnej dokumentácie;

e) zhodu výrobku s jeho špecifikáciami;

f) zhodu výrobku s povolením na klinické skúšanie;

g) kontrolu konečnej podoby hotového balenia.

Článok 11

Uchovávanie vzoriek použitých na kontrolu kvality

1. Výrobca uchová dostatok vzoriek z každej šarže nerozplneného produktu, z dôležitých zložiek použitých pri balení každej šarže hotového skúšaného lieku a z každej šarže hotového skúšaného lieku najmenej dva roky po ukončení alebo prerušení poslednej klinickej skúšky, v ktorej sa daná šarža použila.

Vzorky vstupných surovín iných ako rozpúšťadlá, plyny alebo voda, ktoré boli použité vo výrobnom procese, uchováva výrobca aspoň dva roky od uvoľnenia skúšaného lieku. Toto obdobie sa však môže skrátiť, ak je obdobie stability vstupnej suroviny uvedené v príslušnej špecifikácii kratšie.

V každom prípade musí výrobca vzorky uchovávať tak, aby boli k dispozícii príslušnému orgánu.

2. Na žiadosť výrobcu môže príslušný orgán udeliť výnimku z odseku 1 v súvislosti s odberom vzoriek a uchovávaním vstupnej suroviny a v prípade určitých výrobkov, ktoré sa vyrábajú jednotlivo alebo v malom množstve, alebo v prípade, že by ich skladovanie mohlo spôsobiť osobitné problémy.

Článok 12

Povinnosti kvalifikovanej osoby

1. Kvalifikovaná osoba uvedená v článku 61 ods. 2 písm. b) nariadenia (EÚ) č. 536/2014 má tieto povinnosti:

a) ak sa skúšané lieky vyrábajú v príslušnom členskom štáte, musí overiť, či bola každá výrobná šarža vyrobená a skontrolovaná v súlade s požiadavkami správnej výrobnej praxe v oblasti skúšaných liekov stanovenými v tomto nariadení a v súlade s informáciami poskytnutými podľa článku 25 nariadenia (EÚ) č. 536/2014, berúc do úvahy usmernenia uvedené v článku 63 ods. 1 daného nariadenia;

b) ak sa skúšané lieky vyrábajú v tretej krajine, musí overiť, či bola každá výrobná šarža vyrobená a skontrolovaná v súlade s normami kvality, ktoré sú prinajmenšom rovnocenné s normami stanovenými v tomto nariadení, a v súlade s informáciami poskytnutými podľa článku 25 nariadenia (EÚ) č. 536/2014, berúc do úvahy usmernenia uvedené v článku 63 ods. 1 daného nariadenia.

Kvalifikovaná osoba potvrdí v registri alebo v rovnocennom dokumente určenom na tento účel, že každá vyrobená šarža je v súlade s požiadavkami stanovenými v odseku 1.

2. Register alebo rovnocenný dokument sa musí v priebehu vykonávania činností aktualizovať a musí byť k dispozícii príslušnému orgánu počas najmenej piatich rokov od skončenia alebo úradného prerušenia poslednej klinickej skúšky, v ktorej sa daná šarža výrobku použila.

Článok 13

Externalizované činnosti

1. V prípade, že sa akákoľvek výrobná činnosť alebo činnosť súvisiaca s ňou externalizujú, uvedená externalizácia podlieha písomnej zmluve.

2. V zmluve sa jednoznačne stanovia povinnosti každej strany. Stanoví sa v nej povinnosť zmluvnej strany, ktorá preberá činnosti, dodržiavať správnu výrobnú prax a stanoviť spôsob, akým si bude kvalifikovaná osoba zodpovedná za certifikáciu každej šarže plniť svoje povinnosti.

3. Zmluvná strana, ktorá preberá činnosti, nesmie ďalej externalizovať žiadnu z činností, ktoré jej boli zverené podľa zmluvy, bez písomného súhlasu zadávateľa.

4. Zmluvná strana, ktorá preberá činnosti, musí dodržiavať zásady a usmernenia týkajúce sa správnej výrobnej praxe, ktoré sa vzťahujú na príslušné činnosti, a musí sa podrobiť kontrolám, ktoré vykonáva príslušný orgán podľa článku 63 ods. 4 nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

Článok 14

Reklamácie, stiahnutie lieku a odslepenie v núdzových prípadoch

1. Výrobca v spolupráci so zadávateľom zavedie systém zaznamenávania a kontroly reklamácií spolu s účinným systémom na rýchle sťahovanie skúšaných liekov, ktoré už boli prepustené do distribučnej siete, kedykoľvek je to nutné. Výrobca zaznamená a preskúma každú reklamáciu chyby a informuje zadávateľa a príslušný orgán dotknutého členského štátu o akejkoľvek chybe, ktorá by mohla mať za následok stiahnutie lieku alebo nezvyčajné obmedzenie jeho dodávok.

Musia sa identifikovať všetky pracoviská klinického skúšania, a pokiaľ je to možné, uvedú sa krajiny určenia.

V prípade povoleného skúšaného lieku musí výrobca v spolupráci so zadávateľom informovať držiteľa povolenia na uvedenie na trh o akejkoľvek chybe, ktorá by sa mohla týkať uvedeného lieku.

2. Ak sa v protokole klinického skúšania vyžaduje zaslepenie skúšaných liekov, výrobca v spojení so zadávateľom vykoná postup na rýchle odslepenie zaslepených liekov v prípade, že je to nevyhnutné na ich rýchle stiahnutie podľa odseku 1. Výrobca zabezpečí, aby sa týmto postupom odhalila identita zaslepeného lieku len v nevyhnutnej miere.

Článok 15

Vnútorné inšpekcie vykonávané výrobcom

Výrobca musí vykonávať pravidelné inšpekcie v rámci systému farmaceutickej kvality s cieľom monitorovať vykonávanie a dodržiavanie správnej výrobnej praxe. Prijme všetky potrebné nápravné opatrenia a zavedie všetky potrebné preventívne opatrenia.

Výrobca musí uchovávať záznamy o všetkých takýchto inšpekciách a akýchkoľvek nápravných alebo preventívnych opatreniach, ktoré boli následne prijaté.

Článok 16

Skúšané lieky na inovatívnu liečbu

Zásady správnej výrobnej praxe sa musia upraviť podľa súhrnu charakteristických vlastností liekov na inovatívnu liečbu, ak sa používajú ako skúšané lieky. Skúšané lieky, ktoré sú zároveň liekmi na inovatívnu liečbu, sa musia vyrábať v súlade s usmerneniami uvedenými v článku 5 nariadenia (ES) č. 1394/2007.

KAPITOLA III

INŠPEKCIE

Článok 17

Dohľad prostredníctvom inšpekcií

1. Členský štát prostredníctvom pravidelných inšpekcií uvedených v článku 63 ods. 4 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 zabezpečí, aby držitelia povolenia uvedeného v článku 61 ods. 1 daného nariadenia dodržiavali zásady správnej výrobnej praxe stanovené v tomto nariadení, a zohľadní usmernenia uvedené v článku 63 ods. 1 druhom pododseku nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

2. Bez toho, aby boli dotknuté akékoľvek podmienky dohodnuté medzi Úniou a tretími krajinami, môže príslušný orgán od výrobcu z tretej krajiny požadovať, aby sa podrobil inšpekcii uvedenej v článku 63 ods. 4 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 a v tomto nariadení. Toto nariadenie sa uplatňuje *mutatis mutandis* na takéto kontroly v tretích krajinách.

3. Členské štáty musia vykonávať inšpekcie výrobcov z tretích krajín, aby sa zabezpečilo, že pri výrobe skúšaných liekov dovážaných do Únie sa uplatňujú normy kvality prinajmenšom rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v Únii.

Členské štáty nie sú povinné bežne vykonávať inšpekcie u výrobcov skúšaných liekov z tretích krajín. Nevyhnutnosť takýchto inšpekcií vychádza z posúdenia rizika; inšpekcie sa však uskutočnia aspoň vtedy, keď členské štáty majú dôvod na podozrenie, že normy kvality uplatňované na výrobu skúšaných liekov dovážaných do Únie sú nižšie ako tie, ktoré sú stanovené v tomto nariadení a v usmerneniach uvedených v článku 63 ods. 1 druhom pododseku nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

4. Inšpekcie môžu byť v prípade potreby neohlásené.

5. Po vykonaní inšpekcie vypracuje inšpektor správu. Pred tým, než správu prijme príslušný orgán, poskytne sa výrobcovi možnosť predložiť pripomienky k zisteniam uvedeným v správe.

6. Ak zo zistení záverečnej správy vyplýva, že výrobca dodržiava správnu výrobnú prax v oblasti skúšaných liekov, príslušný orgán v lehote 90 dní od inšpekcie vydá výrobcovi osvedčenie o správnej výrobnej praxi.

7. Príslušný orgán uloží osvedčenie o správnej výrobnej praxi, ktoré vydá, do databázy Únie uvedenej v článku 111 ods. 6 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES ([1]).

8. Ak z inšpekcie vyplynie, že výrobca nedodržiava správnu výrobnú prax v oblasti skúšaných liekov, príslušný orgán uloží túto informáciu do databázy Únie uvedenej v článku 111 ods. 6 smernice 2001/83/ES.

9. Príslušný orgán po prijatí odôvodnenej žiadosti zašle elektronicky správy o inšpekcii uvedené v odseku 5 príslušným orgánom ostatných členských štátov alebo Európskej agentúre pre lieky (ďalej len „agentúra“).

10. Príslušný orgán uloží informácie týkajúce sa povolenia uvedeného v článku 61 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 do databázy Únie uvedenej v článku 111 ods. 6 smernice 2001/83/ES.

Článok 18

Spolupráca a koordinácia inšpekcií

Pokiaľ ide o inšpekcie, príslušné orgány spolupracujú medzi sebou a s agentúrou. Vymieňajú si s agentúrou informácie o plánovaných, ako aj uskutočnených inšpekciách.

Článok 19

Uznávanie záverov inšpekcií

1. Závery, ku ktorým sa dospelo v správe o inšpekcii uvedenej v článku 17 ods. 5, sú platné v celej Únii.

Vo výnimočných prípadoch, keď príslušný orgán nemôže z dôvodov súvisiacich s verejným zdravím uznať závery, ku ktorým sa dospelo po inšpekcii podľa článku 63 ods. 4 nariadenia č. 536/2014, musí uvedený príslušný orgán o tejto skutočnosti bezodkladne informovať Komisiu a agentúru. Agentúra musí informovať ostatné dotknuté príslušné orgány.

2. Ak je Komisia informovaná v súlade s druhým pododsekom odseku 1, môže po porade s príslušným orgánom, ktorý nebol schopný prijať správu, požiadať inšpektora, ktorý inšpekciu vykonal, o vykonanie novej inšpekcie. Inšpektora môžu sprevádzať dvaja ďalší inšpektori z iných príslušných orgánov, ktoré nie sú stranami v tomto spore.

([1]) Smernica 2001/83/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 6. novembra 2001, ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67).

Článok 20

Právomoci inšpektorov

1. Príslušný orgán poskytne inšpektorom vhodný spôsob identifikácie.

2. Inšpektori sú oprávnení:

a) vstúpiť do priestorov výrobcu a laboratórií na kontrolu kvality, ktoré pre výrobcu vykonávajú kontroly podľa článku 10, a preskúmať ich;

b) odobrať vzorky aj na účely nezávislého testovania uskutočňovaného úradným laboratóriom na kontrolu liekov alebo laboratóriom určeným na tento účel členským štátom a

c) preskúmať akékoľvek dokumenty týkajúce sa predmetu inšpekcie, robiť kópie záznamov alebo tlačených dokumentov, tlačiť elektronické záznamy a fotografovať priestory a zariadenia výrobcu.

Článok 21

Spôsobilosť a povinnosti inšpektorov

1. Príslušný orgán zabezpečí, aby mali inšpektori primeranú kvalifikáciu, skúsenosti a vedomosti. Inšpektori musia mať najmä:

a) skúsenosti a vedomosti týkajúce sa procesu inšpekcie;

b) schopnosť odborne posúdiť dodržiavanie požiadaviek správnej výrobnej praxe;

c) schopnosť uplatňovať zásady riadenia rizík kvality;

d) vedomosti o súčasných technológiách relevantných pre inšpekcie;

e) vedomosti o súčasných technológiách na výrobu skúšaných liekov.

2. Informácie získané z inšpekcií zostanú dôverné.

3. Príslušné orgány zabezpečia, aby inšpektori absolvovali odbornú prípravu potrebnú na udržanie alebo zlepšenie svojich zručností. Ich potreby týkajúce sa odbornej prípravy musia pravidelne vyhodnocovať osoby poverené touto úlohou.

4. Príslušný orgán si vedie záznamy o kvalifikáciách, odbornej príprave a praxi každého inšpektora. Tieto záznamy sa musia pravidelne aktualizovať.

Článok 22

Systém kvality

1. Príslušné orgány musia pre svojich inšpektorov zaviesť, vykonávať a dodržiavať vhodne navrhnutý systém kvality. Systém kvality sa musí podľa potreby aktualizovať.

2. Každý inšpektor musí byť informovaný o štandardných pracovných postupoch a o svojich povinnostiach, zodpovednosti a požiadavkách na priebežnú odbornú prípravu. Uvedené postupy sa musia pravidelne aktualizovať.

Článok 23

Nestrannosť inšpektorov

Príslušný orgán zabezpečí absenciu akéhokoľvek nevhodného vplyvu, ktorý by mohol narušiť nestrannosť a ovplyvniť úsudok inšpektorov.

Inšpektori musia byť nezávislí najmä od:

a) zadávateľa;

b) vedúcich pracovníkov a zamestnancov na pracovisku klinického skúšania;

c) vyšetrovateľov zapojených do klinického skúšania v prípade, že sa používajú skúšané lieky vyrábané kontrolovaným výrobcom;

d) osôb, ktoré financujú klinické skúšanie, v ktorom sa používa skúšaný liek;

e) výrobcu.

Inšpektori predkladajú ročné vyhlásenia o svojich finančných záujmoch týkajúcich sa kontrolovaných strán alebo o iných prepojeniach na ne. Príslušný orgán zohľadní vyhlásenie pri prideľovaní inšpektorov na konkrétne inšpekcie.

Článok 24

Prístup do priestorov

Výrobca musí vždy umožniť inšpektorom prístup do svojich priestorov a k dokumentácii.

Článok 25

Pozastavenie platnosti alebo zrušenie povolenia na výrobu

Ak sa počas inšpekcie zistí, že držiteľ povolenia uvedeného v článku 61 ods. 1 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 nedodržuje správnu výrobnú prax, ako sa uvádza v právnych predpisoch Únie, môže príslušný orgán v súvislosti s týmto výrobcom pozastaviť výrobu alebo dovoz skúšaných liekov na humánne použitie z tretích krajín, resp. pozastaviť platnosť povolenia na istú kategóriu prípravkov alebo na všetky prípravky, alebo ho zrušiť.

KAPITOLA IV

ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Článok 26

Prechodné ustanovenie

Členské štáty môžu naďalej uplatňovať vnútroštátne opatrenia na transpozíciu prijaté na základe smernice Komisie 2003/94/ES ([1]) na výrobu skúšaných liekov používaných v rámci klinického skúšania, na ktoré sa vzťahuje smernica Európskeho parlamentu a rady 2001/20/ES ([2]), v súlade s prechodnými ustanoveniami uvedenými v článku 98 nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

Článok 27

Nadobudnutie účinnosti

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Uplatňuje sa od šiestich mesiacov po dátume uverejnenia oznamu uvedeného v článku 82 ods. 3 nariadenia (EÚ) č. 536/2014 v *Úradnom vestníku Európskej únie* alebo od 1. apríla 2018, podľa toho, čo nastane neskôr.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 23. mája 2017

Za Komisiu

predseda

Jean-Claude JUNCKER

([1]) Smernica Komisie 2003/94/ES z 8. októbra 2003, ktorou sa ustanovujú zásady a metodické pokyny správnej výrobnej praxe týkajúcej sa liekov na humánne použitie a skúšaných liekov na humánne použitie (Ú. v. EÚ L 262, 14.10.2003, s. 22).

([2]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/ES zo 4. apríla 2001 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi (Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34).