

Na podlagi šestega odstavka 94. člena, četrtega odstavka 95. člena, tretjega odstavka 96. člena in šestega odstavka 99. člena Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14) ministrica za zdravje izdaja

PRAVILNIK

O PROIZVODNJI ZDRAVIL

I. SPLOŠNE DOLOČBE

1. člen

(področje urejanja)

Ta pravilnik ureja podrobnejše pogoje, ki jih morajo izpolnjevati poslovni subjekti za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: zdravila) in postopek ugotavljanja izpolnjevanja teh pogojev, postopek za spremembo pogojev, na podlagi katerih je bilo izdano dovoljenje za proizvodnjo zdravil ter postopek izdajanja ali razveljavitve potrdila o dobri proizvodni praksi, v skladu z:

1. Direktivo Komisije z dne 23. julija 1991 o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (UL L št. 228 z dne 17. 8. 1991, str. 70);
2. Direktivo 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L št. 311 z dne 28. 11. 2001, str. 67), zadnjič spremenjeno z Direktivo 2011/62/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 25. oktobra 2012 o spremembi Direktive 2001/83/ES, kar zadeva farmakovigilanco (UL L št. 299 z dne 27. 10. 2012, str. 1);
3. Direktivo 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (UL L št. 311 z dne 28. 11. 2001, str. 1), zadnjič spremenjeno z Uredbo (ES) št. 596/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. junija 2009 o prilagoditvi nekaterih aktov, za katere se uporablja postopek iz člena 251 Pogodbe, Sklepu Sveta 1999/468/ES glede regulativnega postopka s pregledom – Prilagoditev regulativnemu postopku s pregledom – Četrti del (UL L št. 188 z dne 18. 7. 2009, str. 14), razen v delu, ki se nanaša na uporabo zdravil in z uporabo povezano sledljivost zdravil in je urejen v zakonu, ki ureja veterinarska merila skladnosti;
4. Direktivo 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 št. 262 z dne 14. 10. 2003, str. 22);
5. Direktivo Komisije 2005/28/ES z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov (UL L št. 91 z dne 9. 4. 2005, str. 13) in
6. Uredbo (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

2. člen

(opredelitev izrazov)

Poleg izrazov in definicij, ki so opredeljeni v 5. in 6. členu Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14; v nadaljnjem besedilu: zakon), se v tem pravilniku uporabljajo tudi naslednji izrazi:

1. Certificiranje serije zdravila je potrditev odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil, da je serija proizvedena v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse in dovoljenjem za promet z zdravilom.
2. Navzkrižna kontaminacija je onesnaževanje vhodne snovi ali izdelka z drugimi snovmi ali izdelki.
3. Obvladovanje tveganj na področju kakovosti je sistematičen proces ocenjevanja, kontrole, obveščanja in pregleda tveganj za kakovost zdravila v celotnem življenjskem ciklusu zdravila. Poslovni subjekt zagotovi, da ocena tveganja za kakovost temelji na strokovnem znanju, izkušnjah s procesom, njen končni cilj pa je zaščita pacienta. Proces se lahko izvaja proaktivno ali retrospektivno. Načela za obvladovanje tveganj na področju kakovosti določajo smernice o obvladovanju tveganj na področju kakovosti ICH Q9 («Quality Risk Management»), objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf, ki opisujejo postopke in nudijo izbor metod ter orodij za izvajanje načel obvladovanja tveganj na področju kakovosti.
4. Odgovorna oseba za sproščanje posameznih serij zdravil je oseba, ki s svojim podpisom zagotavlja, da je serija zdravila, ki se sprošča v promet, proizvedena in se shranjuje v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse in dovoljenjem za promet z zdravilom.
5. Sproščanje serije zdravila je pregled dokumentacije z namenom ugotavljanja skladnosti serije z dovoljenjem za promet z zdravilom ter načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, in podajanje končne ocene o ustreznosti serije oziroma certificiranje serije.
6. Zdravilo v preskušanju je farmacevtska oblika zdravila z učinkovino ali placebo, ki se preskuša ali uporablja kot primerjava v kliničnem preskušanju, vključno z zdravili, ki že imajo dovoljenje za promet z zdravilom, vendar se uporabljajo ali pripravljajo za uporabo (oblika ali pakiranje) drugače kot v dovoljeni farmacevtski obliki, ali ki se uporabljajo za indikacije, ki niso odobrene ali za pridobivanje dodatnih informacij o dovoljeni farmacevtski obliki zdravila.

3. člen

(proizvodnja zdravil)

(1) Zdravila na območju Republike Slovenije lahko proizvajajo le imetniki dovoljenja za proizvodnjo zdravil, ki ga izda Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljnjem besedilu: JAZMP).

(2) Dovoljenje iz prejšnjega odstavka je potrebno za vse aktivnosti proizvodnje zdravil, ki so določene z Zbirko postopkov Evropske unije, ki jo na svojih spletnih straneh objavi Evropska komisija (Compilation of Community Procedures on Inspection and exchange of Information; v nadaljnjem besedilu: Zbirka postopkov Evropske unije), v njenem vsakokrat veljavnem besedilu, in so objavljene v seznamu iz 20. člena tega pravilnika.

(3) Poslovni subjekt za pridobitev dovoljenja za opravljanje aktivnosti proizvodnje zdravil izpolnjuje pogoje za proizvodnjo zdravil iz 91. člena zakona in tega pravilnika.

(4) Dovoljenje za proizvodnjo zdravil se zahteva tudi za uvoz zdravil, ki je aktivnost proizvodnje zdravil, in je določena z Zbirko postopkov Evropske unije.

(5) Proizvajalec zdravila, ki izvaja aktivnost uvoza zdravila, zagotovi, da so za vsako uvoženo serijo izvedena ustrezna analizna preskušanja, potrebna za zagotavljanje kakovosti zdravil v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom, in vsako serijo zdravila sprost odgovorna oseba za sproščanje posameznih serij zdravila, razen če z mednarodnim sporazumom ni določeno drugače.

(6) Za serije zdravil, na katerih so bila analizna preskušanja iz prejšnjega odstavka izvedena v drugi državi članici Evropske unije, ponovno analizo preskušanje ni potrebno.

II. NATANČNEJŠI POGOJI ZA PROIZVODNJO ZDRAVIL

4. člen

(skladnost z dobro proizvodno prakso)

(1) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se aktivnosti proizvodnje zdravil oziroma proizvodnje zdravil v preskušanju izvajajo v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih sprejme in objavi Evropska komisija na svojih spletnih straneh.

(2) Proizvajalec zdravil, ki opravlja aktivnost uvoza zdravil oziroma uvoza zdravil v preskušanju, zagotovi, da so bila zdravila proizvedena v skladu s standardi, ki so najmanj enakovredni standardom dobre proizvodne prakse, kot jih določa Evropska unija, in, da so zdravila proizvedli proizvajalci, ki imajo ustrezno in veljavno potrdilo o dobri proizvodni praksi, izdano v Evropski uniji, oziroma so bila zdravila sproščena v državah z veljavnim mednarodnim sporazumom.

(3) Proizvajalec zdravil za področje transporta, vračil blaga, ocene kupcev in ponarejenih zdravil smiselno uporablja načela in smernice dobre distribucijske prakse, ki jih sprejme in objavi Evropska komisija na svojih spletnih straneh.

5. člen

(skladnost z dovoljenjem za promet z zdravilom)

(1) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se vsi delovni procesi proizvodnje zdravil, ki so predmet dovoljenja za proizvodnjo zdravil, izvajajo v skladu s podatki iz dovoljenja za promet z zdravilom.

(2) Za zdravila v preskušanju proizvajalec zdravil zagotovi, da so vsi procesi proizvodnje zdravil v skladu s podatki, ki jih predloži predlagatelj kliničnega preskušanja na podlagi II. poglavja Uredbe 536/2014/EU.

6. člen

(skladnost z dovoljenjem za proizvodnjo zdravil)

(1) Proizvajalec zdravil na območju Republike Slovenije lahko proizvaja samo zdravila in zdravila v preskušanju, za katera ima v skladu z drugim odstavkom 3. člena tega pravilnika dovoljenje za proizvodnjo zdravil.

(2) Proizvajalec zdravil in zdravil v preskušanju zagotovi, da so vse aktivnosti proizvodnje v skladu s podatki, ki jih predloži JAZMP v postopku pridobitve ali spremembe dovoljenja za proizvodnjo zdravil.

7. člen

(posodabljanje tehnoloških in kontrolnih procesov)

Proizvajalec zdravil redno spremlja znanstveno-tehnični razvoj ter posodablja tehnološke in kontrolne procese proizvodnje zdravil in o spremembah, ki se nanašajo na spremembo pogojev za proizvodnjo zdravil, obvešča JAZMP v skladu z 28. členom tega pravilnika.

III. NAČELA IN SMERNICE DOBRE PROIZVODNE PRAKSE

8. člen

(načela in smernice dobre proizvodne prakse)

Proizvajalec zdravil opravlja proizvodnjo zdravil v skladu s Smernicami dobre proizvodne prakse (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practices, Medicinal Products for Human and Veterinary use; v nadaljnjem besedilu: načela in smernice dobre proizvodne prakse), ki so objavljene na spletnih straneh Eudalex, ki so del spletnih strani Evropske komisije.

9. člen

(sistem kakovosti proizvajalcev)

(1) Proizvajalec zdravil vzpostavi, izvaja, redno pregleduje in posodablja učinkovit sistem kakovosti.

(2) Za sistem kakovosti je odgovorno vodstvo proizvajalca zdravil, ki pri tem redno in dejavno sodeluje v času vzpostavitve ter tudi v času izvajanja, rednega preverjanja in posodabljanja sistema kakovosti. Proizvajalec zdravil ima izdelan poslovnik kakovosti ali njemu

enakovreden dokument, ki opredeljuje osnovne podatke in aktivnosti proizvodnje zdravil. Vodstvo proizvajalca zdravil ima vzpostavljen postopek za redno pregledovanje sistema kakovosti.

(3) Proizvajalec zdravil ima vpeljan sistem obvladovanja tveganj na področju kakovosti za vsa področja dobre proizvodne prakse, z jasno določenimi kritičnimi aktivnostmi.

10. člen

(osebje)

(1) Proizvajalec zdravil ima, glede na obseg in zahtevnost proizvodnje zdravil, za izvajanje nalog zagotovljeno ustrezno število strokovno usposobljenega osebja. Osebne odgovornosti osebja so posamezniku jasne in razumljive ter zapisane v internih aktih, pogodbah in opisih del. Osebje upošteva načela in smernice dobre proizvodne prakse ter opravi začetno izobraževanje o dobri proizvodni praksi, ki vsebuje tudi navodila o higieni. Osebje pridobljeno znanje neprestano obnavlja.

(2) Ključno osebje proizvajalca zdravil so v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse najmanj vodja proizvodnje, vodja kontrole kakovosti in odgovorna oseba za sproščanje posameznih serij zdravil. Proizvajalec zdravil med drugim zagotovi, da sta vodja proizvodnje in vodja kontrole kakovosti neodvisna drug od drugega.

(3) Proizvajalec zdravil:

- na vsakem posameznem mestu proizvodnje zagotovi zadostno število odgovornega in ustrezno usposobljenega osebja za zagotavljanje kakovosti in
- v opisih del in nalog osebja opredeli naloge in odgovornosti vodstvenega in nadzornega osebja, kot tudi oseb, ki so odgovorne za vzpostavitev in izvajanje dobre proizvodne prakse, ter prikaže njihove hierarhične odnose v organizacijski shemi. Organizacijska shema ter opisi del in nalog se potrdijo v skladu z internimi postopki proizvajalca zdravil.

(4) Osebje proizvajalca zdravil ima ustrezna pooblastila za opravljanje svojih nalog v okviru sistema kakovosti.

(5) Proizvajalec zdravil osebju zagotovi začetno in nadaljnje izobraževanje, ki vključuje zlasti teorijo in uporabo koncepta zagotavljanja kakovosti ter dobre proizvodne prakse, in, kadar je to potrebno, tudi posebne zahteve za proizvodnjo zdravil v preskušanju. Učinkovitost sistema izobraževanja se redno preverja v skladu z internimi postopki proizvajalca zdravil.

(6) Proizvajalec zdravil vzpostavi, vodi in posodablja higienske programe, ki so prilagojeni aktivnostim proizvodnje, ki se bodo izvajale, in vključujejo zlasti postopke, ki se nanašajo na zdravje, higiensko prakso in delovna oblačila za osebje.

11. člen

(prostori in oprema)

(1) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se prostori načrtujejo, izdelajo, prilagodijo in vzdržujejo tako, da ustrezajo predvidenim aktivnostim proizvodnje zdravil in zagotavljajo kar najboljšo zaščito pred vdorom insektov in drugih živali. Opremo razporedijo in upravljajo tako, da se zmanjša tveganje napak na najnižjo raven in omogočijo njihovo učinkovito čiščenje in

vzdrževanje, z namenom izogibanja navzkrižni kontaminaciji in drugim dejavnikom, ki bi lahko negativno vplivali na kakovost zdravila.

(2) Proizvajalec zdravil z umestitvijo proizvodnih prostorov v primerno okolje in ukrepi za zaščito proizvodnje zagotovi najmanjše tveganje za navzkrižno kontaminacijo materialov ali zdravil.

(3) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se prostori skrbno vzdržujejo in da zaradi popravil in vzdrževanja ni ogrožena kakovost materialov ali izdelkov. Proizvajalec zdravil zagotovi, da so prostori čisti in, kjer je potrebno, razkuženi po natančnih pisnih postopkih.

(4) Proizvajalec zdravil zagotovi, da osvetlitev, temperatura, vlaga in prezračevanje neposredno ali posredno ne ogrožajo zdravil med njihovo proizvodnjo in skladiščenjem ali vplivajo na pravilnost delovanja opreme.

(5) Proizvajalec zdravil zagotovi dostop do prostorov za proizvodnjo zdravil, skladiščenje in kontrolo kakovosti zdravil tako, da onemogoči prehod nepooblaščenega osebja.

(6) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se oprema načrtuje, namešča in vzdržuje tako, da ustreza svojemu namenu. Proizvajalec zdravil zagotovi, da popravila in vzdrževanje opreme ne ogrožajo kakovosti izdelkov. Oprema je oblikovana tako, da omogoča enostavno, hitro in učinkovito čiščenje. Opremo je treba čistiti po natančno napisanih postopkih ter jo shranjevati le čisto in suho. Oprema je vgrajena tako, da prepreči nevarnost napak ali navzkrižne kontaminacije.

(7) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se opremo za pranje in čiščenje izbira in uporablja tako, da ni vir navzkrižne kontaminacije.

(8) Proizvajalec zdravil zagotovi, da oprema ne predstavlja nevarnosti za kakovost izdelka. Deli opreme, ki so v stiku z zdravilom, ne smejo biti reaktivni, aditivni ali absorptivni v tolikšni meri, da bi vplivali na kakovost zdravila.

(9) Za proizvodnjo in kontrolo proizvajalec zdravil zagotovi tehtnice in merilno opremo s primernim območjem in natančnostjo, glede na aktivnosti proizvodnje zdravil. Merilna oprema, tehtnice in oprema za kontrolo so kalibrirane in preverjane v predpisanih časovnih presledkih in v skladu s strokovnimi metodami. Zapise o tem je treba hraniti v predpisanem obdobju.

(10) Proizvajalec zdravil zagotovi, da so v prostore in opremo vgrajeni cevovodi jasno označeni z navedeno vsebnostjo in, kjer je potrebno, smerjo toka. Cevi za destilirano, prečiščeno in, kjer je potrebno, za druge vode, se razkužijo v skladu s pisnimi postopki, ki podrobno določajo meje ukrepanja in potrebne ukrepe zaradi mikrobiološke kontaminacije.

(11) Proizvajalec zdravil zagotovi, da se pokvarjena oprema čim prej odstrani iz prostorov ali vsaj jasno označi, da je pokvarjena.

(12) Prostore in opremo za uporabo v proizvodnih procesih, ki odločilno vplivajo na kakovost izdelkov, je treba ustrezno opredeliti in kvalificirati, procese pa validirati.

12. člen

(dokumentacija)

(1) Proizvajalec zdravil vzpostavi, vodi in posodablja sistem dokumentiranja, ki temelji na specifikacijah, proizvodnih sestavnicah, navodilih za proizvodnjo in pakiranje,

postopkih in poročilih, ki obsegajo vse proizvodne procese. Dokumenti so jasni, brez napak in posodobljeni. Na voljo so vnaprej določeni postopki za proizvodne procese in za pogoje, skupaj s posebnimi dokumenti za proizvodnjo vsake serije zdravil. Navedeni sklop dokumentov omogoča sledljivost proizvodnje vsake serije zdravil in sledenje spremembam, ki so bile uvedene med razvojem zdravila v preskušanju.

(2) Dokumentacija o proizvodnji in kontroli posamezne serije zdravil se hrani najmanj eno leto po poteku roka uporabe zdravila ali najmanj pet let po certificiranju serije zdravila, pri čemer se upošteva tisti rok, ki je daljši.

(3) Za zdravila v preskušanju se dokumentacija o vsaki seriji zdravil shranjuje najmanj pet let po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preskušanja, v katerem je bila serija uporabljena. Sponzor ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, če gre za različni osebi, zagotovi, da se dokumentacija, ki bi lahko bila potrebna še za naslednja dovoljenja za promet z zdravilom, shrani, kot je določeno v dovoljenju za promet z zdravilom.

(4) Proizvajalec zdravil zagotovi, da so elektronsko shranjeni podatki zaščiteni pred izgubo ali poškodbo podatkov, v obliki dvojnika ali varnostne kopije in prenosa na druge sisteme shranjevanja.

(5) Za vhodne snovi, ovojnino in zdravila obstajajo ustrezne odobrene in datirane specifikacije. Kjer je potrebno, specifikacije obstajajo tudi za vmesne izdelke in polizdelke.

(6) Za vsako proizvedeno serijo zdravil je treba voditi zapise o proizvodnji. Zapis temelji na vseh pomembnih delih veljavnih tehnoloških in proizvodnih procesov. Na zapisu je navedena številka serije, ki jo proizvajalec zdravil proizvaja.

13. člen

(proizvodnja)

(1) Aktivnosti proizvodnje zdravil potekajo po točno določenih postopkih, ki so v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, kar zagotavlja predpisano kakovost izdelkov, in v skladu z dovoljenjem za proizvodnjo zdravil in dovoljenjem za promet z zdravilom.

(2) Različni proizvodni procesi se izvajajo v skladu z vnaprej določenimi navodili in postopki in v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse. Vsi odstopi v procesu in neustreznosti izdelka se dokumentirajo in temeljito raziščejo.

(3) Sprejmejo se ustrezni tehnični ali organizacijski ukrepi, da bi se preprečili navzkrižna kontaminacija in zamenjave materialov ali izdelkov v procesu proizvodnje.

(4) Namen validacijskih raziskav je okrepiti izvajanje načel in smernic dobre proizvodne prakse, v skladu s predpisanimi postopki. Rezultati in zaključki validacij so dokumentirani.

(5) Pomembne spremembe proizvodnega procesa in tudi vse spremembe v opremi ali materialih, ki bi lahko vplivale na kakovost izdelka oziroma ponovljivost procesov, so validirani.

(6) Končni izdelki so v karanteni do njihove končne sprostitve pod pogoji, ki jih določa proizvajalec zdravil.

(7) Pri proizvodnji zdravil za preskušanje je validacija odvisna od ravni razvoja izdelka in zajema vsaj najbolj kritične faze izdelave oziroma proizvodnje, kot je na primer sterilizacija. Razvoj proizvodnega postopka je natančno dokumentiran.

14. člen

(kontrola kakovosti)

(1) Proizvajalec zdravil vzpostavi in vzdržuje sistem kontrole kakovosti, ki ga vodi oseba z zahtevanimi kvalifikacijami in ki deluje neodvisno od proizvodnje. Ta oseba ima na voljo ali ima dostop do enega ali več laboratorijev za kontrolo oziroma za pregled in preskušanje vhodnih snovi in materiala za ovojnino ter preskušanja vmesnih in končnih izdelkov.

(2) Proizvajalec zdravil na ozemlju Republike Slovenije, ki opravlja aktivnost uvoza zdravil, in nima prostorov, opreme in naprav za kontrolo kakovosti vsake serije uvoženega zdravila, lahko za opravljanje storitev analiznega preskušanja zdravil sklene pogodbo s pravno ali fizično osebo, ki izpolnjuje pogoje iz petega odstavka 3. čena tega pravilnika. Za zdravila v preskušanju sponzor zagotovi, da pogodbeni laboratorij izpolnjuje pogoje, navedene v vlogi za začetek kliničnega preskušanja, kot je bila posredovana JAZMP.

(3) Oseba, pooblaščenca za sproščanje posameznih serij zdravila pri sproščanju poleg analiznih rezultatov končne kontrole, upošteva bistvene podatke, kot so proizvodni pogoji, rezultati procesnih kontrol, pregled proizvodne dokumentacije in skladnost izdelka z njegovimi specifikacijami, vključno z zunanjo ovojnino.

(4) Vzorci vsake serije končnega izdelka se hranijo najmanj eno leto po datumu poteka roka uporabnosti izdelka pri pogojih, ki so skladni s pogoji shranjevanja, določenimi v dovoljenju za promet z zdravilom.

15. člen

(pogodbeno delo)

(1) Proizvajalec zdravil lahko za opravljanje posameznih aktivnosti proizvodnje zdravil in procesov, povezanih z njimi, določi drugega izvajalca, s katerim sklene pisno pogodbo.

(2) Pogodba iz prejšnjega odstavka natančno opredeljuje obveznosti pogodbenih strank, še zlasti upoštevanje načel in smernic dobre proizvodne prakse, ki jim sledi pogodbeni izvajalec, ter način, po katerem odgovorna oseba za sproščanje zdravil opravlja svoje naloge.

(3) Pogodbeni izvajalec svojih obveznosti, kot izhajajo iz sklenjene pogodbe, ne sme prenesti na drugega podizvajalca brez pisnega dovoljenja proizvajalca zdravil.

(4) Proizvajalec zdravil ima posodobljen seznam pogodbenih proizvajalcev in kontrolnih laboratorijev.

(5) Farmacevtska inšpekcija lahko kadarkoli izvede pregled izpolnjevanja pogojev za proizvodnjo zdravil pri pogodbenem izvajalcu, v okviru dejavnosti proizvodnje, ki jih ta pogodbeno opravlja.

16. člen

(reklamacije in odpoklic izdelkov)

(1) Proizvajalec zdravil ima sistem evidentiranja in pregledovanja reklamacij ter vzdržuje učinkovit in stalen sistem odpoklica zdravil s trga. Proizvajalec zdravil evidentira in razišče vse reklamacije ter JAZMP obvesti o vseh odstopih od kakovosti zdravila, ki bi lahko privedli do:

- odpoklica zdravila ali
- morebitnega pomanjkanja zdravila na trgu zaradi odpoklica zdravila.

(2) Poleg podatkov iz prejšnjega odstavka proizvajalec sporoči JAZMP tudi podatke o državah, v katere so bile serije zdravil neustrezne kakovosti distribuirane.

(3) Proizvajalec zdravil imenuje osebo, ki je odgovorna za obravnavanje reklamacij in odločanje o potrebnih ukrepih ter ji zagotovi potrebno pomoč strokovnega osebja.

(4) Proizvajalec zdravil je posebno pozoren pri ugotavljanju, ali je reklamacija posledica ponarejanja.

(5) Vsak odpoklic se opravi v skladu s predpisom, ki ureja odpoklic zdravil.

17. člen

(reklamacije in odpoklic zdravil v preskušanju)

(1) Za zdravila v preskušanju, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, proizvajalec zdravil v sodelovanju s sponzorjem evidentira in razišče reklamacije ter vzdržuje učinkovit in stalen sistem odpoklica zdravil v preskušanju s trga. V primeru zakritih preskušanj, sponzor izvaja postopek hitrega razkrivanja, kadar je to potrebno za takojšen odpoklic, in le, kolikor je to potrebno.

(2) Proizvajalec zdravil v preskušanju evidentira in razišče reklamacije iz prejšnjega odstavka in JAZMP obvesti o odstopih od kakovosti, ki bi lahko privedli do:

- odpoklica zdravila ali
- morebitnega pomanjkanja zdravila na trgu zaradi odpoklica zdravila.

(3) Za zdravila v preskušanju proizvajalec istočasno sporoči JAZMP tudi podatke o vseh mestih preskušanja.

(4) Proizvajalec zdravila iz prejšnjega odstavka obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o odstopih od kakovosti zdravila.

18. člen

(notranje presoje)

(1) Proizvajalec zdravil izvaja redne notranje presoje kot del sistema kakovosti za spremljanje izvajanja načel in smernic dobre proizvodne prakse in predlaga potrebne korektivne ukrepe.

(2) O notranjih presojah in ukrepih iz prejšnjega odstavka proizvajalec zdravil vodi evidenco.

(3) Notranje presoje neodvisno in natančno opravijo pristojne osebe pri proizvajalcu zdravil.

19. člen

(transport zdravil)

(1) Transport zdravil poteka v ustreznih pogojih in na podlagi dokumentiranega postopka obvladovanja tveganj na področju kakovosti zdravil.

(2) Pri daljših transportih, predvsem letalskih in ladijskih, se izvede kvalifikacija transporta, na podlagi ustreznega števila zaporednih reprezentativnih transportov.

(3) Pri kvalifikaciji transporta je treba upoštevati:

- celotno pot transporta in temperaturne pogoje na celotni poti,
- letne čase, ki zajemajo celotno transportno pot in
- v primeru letalskega transporta tudi, ali poteka v dnevnem ali nočnem času.

IV. POSTOPEK PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVIL

20. člen

(poimenovanje aktivnosti proizvodnje)

Aktivnosti proizvodnje zdravil, določene z Zbirko postopkov Evropske unije, se poimenujejo v slovenskem jeziku in se objavijo kot seznam na spletni strani JAZMP.

21. člen

(vloga)

(1) Vlogo za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil, ki vsebuje splošni in posebni del, predlagatelj pisno vloži pri JAZMP v skladu s poimenovanjem aktivnosti proizvodnje iz prejšnjega člena.

(2) Poleg osebe, pooblaščen za zastopanje proizvajalca, podpiše vlogo tudi odgovorna oseba za sproščanje posameznih serij zdravil, razen v primeru vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil, ki obsega samo analizo preskušanje zdravil.

22. člen

(splošni del vloge)

(1) Splošni del vloge iz prejšnjega člena obsega naslednje podatke in dokumente:

- polno in skrajšano ime ter sedež predlagatelja, z navedbo vseh lokacij opravljanja aktivnosti proizvodnje zdravil,
- matična številka predlagatelja,
- navedba aktivnosti predlagatelja, ki so predmet postopka za izdajo dovoljenja za proizvodnjo zdravil, pisno in na elektronskem nosilcu, v seznamu aktivnosti proizvodnje zdravil iz 20. člena tega pravilnika,
- seznam oseb, ki opravljajo funkcijo vodij proizvodnje in vodje kontrole, oziroma drugih oseb, ki prevzemajo odgovornosti,
- pisno izjavo predlagatelja, da bo aktivnosti proizvodnje zdravil izvajal v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse,
- pisno izjavo predlagatelja, da bo pri opravljanju aktivnosti proizvodnje zdravil uporabljal samo učinkovine, ki so bile izdelane v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse in
- pisno izjavo predlagatelja, da bo zagotavljal samo zdravila, izdelana znotraj aktivnosti proizvodnje zdravil, ki jih obsega dovoljenje za proizvodnjo zdravil, in v skladu s predpisi.

(2) V splošnem delu vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil v preskušanju, predlagatelju ni treba predložiti dokazil o razpoložljivosti oseb iz četrte alineje prejšnjega odstavka.

23. člen

(posebni del vloge)

Posebni del vloge vsebuje podatke in dokumente, ki so določeni v Prilogi 1, ki je sestavni del tega pravilnika.

24. člen

(posebni del vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil v preskušanju)

Posebni del vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil v preskušanju vsebuje:

- farmacevtske oblike, ki naj bi se proizvajale ali uvažale,
- ustrezne proizvodne oziroma uvozne postopke,
- postopke proizvodnje, kjer je to ustrezno, kot na primer pri inaktivaciji virusnih in nekonvencionalnih agensov,
- lokacije, na katerih naj bi potekala proizvodnja zdravil in dokazilo o razpolaganju za proizvodnjo ali uvoz primernih in zadostnih prostorov, tehnične opreme ter objektov in napravah za nadzor, ki so v skladu s predpisi s področja proizvodnje, nadzora in skladiščenja zdravil in
- dokazilo o stalnem in nenehnem zagotavljanju storitev vsaj ene odgovorne osebe za sproščanje serij zdravil iz točke b) drugega odstavka 61. člena Uredbe 536/2014/EU.

25. člen

(posebni del vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti analiznega preskušanja zdravil)

V posebnem delu vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti analiznega preskušanja zdravil predlagatelj navede podatke in dokumente, ki so določeni v Prilogi 2, ki je sestavni del tega pravilnika.

26. člen

(posebni del vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti uvoza zdravil)

(1) V posebnem delu vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti uvoza zdravil predlagatelj predloži seznam zdravil, z navedbo proizvajalca zdravila in lokacije proizvodnje za vsako posamezno zdravilo.

(2) Predlagatelj v posebnem delu vloge pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti uvoza zdravil predloži podatke o proizvajalcu v tretji državi, od katerega ima namen uvažati zdravila, in potrdilo o dobri proizvodni praksi za proizvajalca zdravil v tretji državi, ki ga je izdal pristojni organ države članice Evropske unije.

(3) V posebnem delu vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti uvoza zdravil predlagatelj navede podatke in dokumente, ki so določeni v Prilogi 3, ki je sestavni del tega pravilnika.

27. člen

(ugotavljanje izpolnjevanja pogojev in postopek do izdaje dovoljenja za proizvodnjo zdravil)

(1) Po ugotovitvi, da je vloga popolna, JAZMP s sklepom imenuje strokovno komisijo za ugotavljanje izpolnjevanja pogojev za opravljanje proizvodnje zdravil, ki izvede ogled pri predlagatelju in o tem najpozneje v osmih dneh sestavi zapisnik.

(2) Strokovna komisija iz prejšnjega odstavka na podlagi ogleda in ocene plana odprave ugotovljenih pomanjkljivosti, ki ga posreduje predlagatelj, v skladu s postopki, določenimi v Zbirki postopkov Evropske unije, oceni izpolnjevanje pogojev in najpozneje v 30 dneh od opravljenega ogleda da mnenje o izpolnjevanju pogojev za opravljanje dejavnosti proizvodnje zdravil za posamezna mesta proizvodnje, posamezne aktivnosti proizvodnje, farmacevtske oblike in uvoz zdravil.

(3) Na podlagi pisnega mnenja iz prejšnjega odstavka JAZMP v 90 dneh od prejema popolne vloge odloči o izdaji dovoljenja za proizvodnjo zdravil.

28. člen

(sprememba pogojev, ki so podlaga dovoljenja za proizvodnjo zdravil)

(1) Vloga za odobritev spremembe pogojev proizvodnje zdravil vsebuje navedbo spremembe in predložitev ustrezne dokumentacije, ki se nanaša na spremembo pogojev za proizvodnjo zdravil.

(2) JAZMP glede na vrsto priglašene spremembe oceni, ali je potrebno ponovno preverjanje izpolnjevanja pogojev z ogledom. Ogled se izvede v skladu s postopkom iz prejšnjega člena. V primeru ocene JAZMP, da poseben ugotovitveni postopek ni potreben, JAZMP o priglašeni spremembi odloči v 30 dneh od prejema popolne vloge.

(3) Proizvajalec zdravil ne sme sprostiti serije zdravila iz proizvodnje, za katero je vložil vlogo iz prejšnjega odstavka, pred izdajo dovoljenja za proizvodnjo zdravil oziroma sklepa o oceni skladnosti pogojev za opravljanje proizvodnje zdravil.

V. REGISTER ODGOVORNIH OSEB ZA SPROŠČANJE POSAMEZNIH SERIJ ZDRAVIL

29. člen

(vpis, vpis spremembe oziroma izbris iz registra)

(1) JAZMP vodi javno dostopen register odgovornih oseb za sproščanje posameznih serij zdravil in ga objavlja na spletni strani JAZMP.

(2) Predlagatelj za vpis, vpis spremembe oziroma izbris odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil je imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravil ali predlagatelj za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil.

30. člen

(vloga)

Vloga iz drugega odstavka prejšnjega člena vsebuje:

- podatke o predlagatelju vpisa, vpisa sprememb oziroma izbisa iz registra odgovornih oseb za sproščanje zdravil,
- ime, priimek in strokovni naziv odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil in njen podpis, telefonska številka ter elektronski naslov,
- dokazilo o imenovanju odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil s strani predlagatelja,
- dokazila o strokovni usposobljenosti v skladu z 92. členom zakona,
- dokazila o delovnih izkušnjah v skladu s četrtem odstavkom 92. člena zakona,
- pogodbo o zaposlitvi ali drugo pogodbo, iz katere so razvidne odgovornosti odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil in obseg opravljanja nalog odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil,
- izjavo predlagatelja, da bo odgovorni osebi za sproščanje posameznih serij zdravil omogočal samostojno opravljanje nalog, za opravo katerih ima na voljo vsa potrebna sredstva,
- izjavo predlagatelja, da bo odgovorni osebi za sproščanje posameznih serij zdravil omogočal stalno izobraževanje in usposabljanje in

- izjavo predlagatelja o zagotavljanju stalne in nenehne dosegljivosti odgovorne osebe za sproščanje posameznih serij zdravil.

31. člen

(sprememba podatkov)

Imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravil vsako spremembo podatkov, ki so bili podlaga za vpis v register odgovornih oseb za sproščanje posameznih serij zdravil, sporoči JAZMP takoj oziroma najpozneje v 15 dneh po nastanku spremembe, z vložitvijo vloge za vpis spremembe podatkov.

VI. POSTOPEK IZDAJE IN RAZVELJAVITVE POTRDILA O DOBRI PROIZVODNI PRAKSI ZA ZDRAVILA IN UČINKOVINE

32. člen

(izdaja potrdila o dobri proizvodni praksi)

Potrdilo o dobri proizvodni praksi farmaceutski inšpektor izda v rokih in v skladu s pogoji iz prvega odstavka 95. člena zakona in v skladu s postopkom in obliko, ki sta določena v Zbirki predpisov Evropske unije.

33. člen

(veljavnost potrdila o dobri proizvodni praksi)

Potrdilo o dobri proizvodni praksi za zdravila ali za učinkovine velja tri leta od datuma pregleda, razen:

- če je dovoljenje za proizvodnjo zdravil izdano za krajše obdobje od treh let ali
- če to narekuje ocena tveganja, ki jo opravi farmacevtski inšpektor, na podlagi pregleda poslovnega subjekta.

34. člen

(razveljavitev potrdila o dobri proizvodni praksi)

(1) Farmaceutski inšpektor lahko po ugotovljenih neskladnostih z dobro proizvodno prakso in izvedbi ukrepov, določenih v Zbirki predpisov Evropske unije, vključno z izdajo izjave o neskladnosti z dobro proizvodno prakso, z odločbo iz drugega odstavka 95. člena zakona po uradni dolžnosti v celoti ali delno razveljavi potrdilo o dobri proizvodni praksi in prepove opravljanje dejavnosti proizvodnje zdravil v celoti ali v delu, kjer so bile ugotovljene neskladnosti z dobro proizvodno prakso.

(2) Po izvedenih ukrepih iz prejšnjega odstavka JAZMP začasno odvzame, odvzame ali izda novo, spremenjeno dovoljenje za proizvodnjo zdravil ali izvede vpis v register učinkovin, v katerem se navedejo aktivnosti proizvodnje, ki jih zavezanec lahko opravlja za zdravila ali učinkovine.

(3) Potrdilo o dobri proizvodni praksi se z odločbo razveljavi tudi, če se dovoljenje za proizvodnjo zdravil spremeni, odvzame ali se izvede izbris iz registra proizvajalcev učinkovin.

(4) Ob delni razveljavitvi potrdila o dobri proizvodni praksi se na podlagi spremenjenega dovoljenja za proizvodnjo zdravil, izda novo potrdilo o dobri proizvodni praksi, v katerem se navedejo aktivnosti proizvodnje, ki jih zavezanec lahko opravlja.

VII. PREHODNA IN KONČNI DOLOČBI

35. člen

(uskladitev)

(1) Imetniki dovoljenj za proizvodnjo zdravil v 30 dneh od uveljavitve tega pravilnika vložijo vlogo za izdajo dovoljenja za proizvodnjo zdravil v skladu s tem pravilnikom.

(2) Če imetniki dovoljenja za proizvodnjo zdravil ne vložijo vloge v roku iz prejšnjega odstavka, JAZMP izda odločbo o prepovedi opravljanja dejavnosti proizvodnje zdravil.

36. člen

(prenehanje veljavnosti)

Z dnem uveljavitve tega pravilnika prenehata veljati Pravilnik o natančnejših pogojih za opravljanje dejavnosti izdelave zdravil in ugotavljanju izpolnjevanja teh pogojev ter o postopku izdajanja ali odvzema potrdila o izvajanju dobre proizvodne prakse (Uradni list RS, št. 91/08) in Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati preskuševalci za analizno preskušanje zdravil in postopek preverjanja pogojev (Uradni list RS, št. 16/10).

37. člen

(začetek veljavnosti)

Ta pravilnik začne veljati petnajsti dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije.

Št. 0070-51/2014

Ljubljana, dne 12. decembra 2016

EVA 2014-2711-0051

Milojka Kolar Celarc l.r.

Ministrica
za zdravje

[Priloga 1: Posebni del vloge, ki vsebuje podatke in dokumente](#)

[Priloga 2: Posebni del vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti
analiznega preskušanja zdravil](#)

[Priloga 3: Posebni del vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil za aktivnosti uvoza
zdravil](#)