

ΟΔΗΓΙΕΣ

ΟΔΗΓΙΑ (ΕΕ) 2017/1572 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 15ης Σεπτεμβρίου 2017

για τη συμπλήρωση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 47 πρώτο εδάφιο,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Η οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής ⁽²⁾ εφαρμόζεται για τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο.
- (2) Σύμφωνα με το άρθρο 63 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽³⁾, ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις για τον καθορισμό των αρχών της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο. Συνεπώς, είναι αναγκαίο να προσαρμοστούν οι διατάξεις της οδηγίας 2003/94/ΕΚ με τη διαγραφή των αναφορών στα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο.
- (3) Ο ορισμός του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων και ορισμένοι όροι θα πρέπει να επικαιροποιηθούν, ώστε να αντικατοπτρίζουν τις διεθνείς εξελίξεις ή την πραγματική χρήση της εν λόγω ορολογίας από τους επιθεωρητές και τους παρασκευαστές.
- (4) Όλα τα προοριζόμενα για τον άνθρωπο φάρμακα που παρασκευάζονται ή εισάγονται στην Ένωση, περιλαμβανομένων των φαρμάκων που προορίζονται για εξαγωγή, θα πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής. Ωστόσο, για να μπορεί ο παρασκευαστής να συμμορφωθεί με τις εν λόγω αρχές και κατευθυντήριες γραμμές, είναι απαραίτητη η συνεργασία μεταξύ του παρασκευαστή και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, όταν αυτοί είναι διαφορετικά νομικά πρόσωπα. Οι αμοιβαίες υποχρεώσεις μεταξύ του παρασκευαστή και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να καθοριστούν σε τεχνική συμφωνία μεταξύ τους.
- (5) Ο παρασκευαστής φαρμάκων οφείλει να εξασφαλίσει ότι τα φάρμακα είναι κατάλληλα για τη χρήση για την οποία προορίζονται, συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και δεν θέτουν σε κίνδυνο τους ασθενείς λόγω ανεπαρκούς ποιότητας. Για να επιτευχθεί με ασφάλεια αυτός ο στόχος ποιότητας, ο παρασκευαστής πρέπει να χρησιμοποιήσει ένα πλήρως σχεδιασμένο και ορθά εφαρμοσμένο σύστημα ποιότητας των φαρμάκων, που να ενσωματώνει την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τη διαχείριση των κινδύνων που αφορούν την ποιότητα.
- (6) Για να διασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, απαιτείται ο καθορισμός λεπτομερών διατάξεων για τις επιθεωρήσεις από τις αρμόδιες αρχές και για ορισμένες υποχρεώσεις του παρασκευαστή.
- (7) Πρέπει να εξασφαλιστεί ότι όλα τα φάρμακα που διατίθενται στο έδαφος της ΕΕ συμμορφώνονται με τα ίδια πρότυπα ποιότητας και, συνεπώς, τα φάρμακα που εισάγονται στην Ένωση θα πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με πρότυπα τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που καθορίζονται στην Ένωση.

⁽¹⁾ ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

⁽²⁾ Οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής, της 8ης Οκτωβρίου 2003, περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο (ΕΕ L 262 της 14.10.2003, σ. 22).

⁽³⁾ Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ (ΕΕ L 158 της 27.5.2014, σ. 1).

- (8) Προκειμένου να διασφαλιστεί η συνεπής εφαρμογή των αρχών της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, οι παρασκευαστές φαρμάκων για τον άνθρωπο και οι επιθεωρητές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο του άρθρου 47 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Ωστόσο, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, θα πρέπει να εφαρμοστεί η κατευθυντήρια γραμμή που προβλέπεται στο άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁾. Θα πρέπει να καθοριστούν αρχές και κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο όσον αφορά τη διαχείριση της ποιότητας, το προσωπικό, τις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό, την τεκμηρίωση, την παραγωγή, τον έλεγχο της ποιότητας, τις εξωτερικές αναθέσεις, τις καταγγελίες, την ανάκληση προϊόντων και την αυτοεπιθεώρηση. Όσον αφορά τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, οι εν λόγω αρχές και κατευθυντήριες γραμμές θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των εν λόγω προϊόντων σύμφωνα με την προσέγγιση βάσει επικινδυνότητας.
- (9) Επειδή πολλές από τις διατάξεις της οδηγίας 2003/94/ΕΚ πρέπει να προσαρμοστούν, η εν λόγω οδηγία θα πρέπει να καταργηθεί, για λόγους σαφήνειας.
- (10) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Αντικείμενο

Η παρούσα οδηγία καθορίζει τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, των οποίων η παραγωγή ή η εισαγωγή απαιτεί την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 40 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) «παρασκευαστής»: κάθε πρόσωπο που αναπτύσσει δραστηριότητες για τις οποίες απαιτείται η άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 40 παράγραφοι 1 και 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ·
- 2) «σύστημα ποιότητας φαρμάκων»: το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων με στόχο να εξασφαλιστεί ότι τα φάρμακα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για τη χρήση για την οποία προορίζονται·
- 3) «ορθή παρασκευαστική πρακτική»: το μέρος του συστήματος διασφάλισης ποιότητας με το οποίο εξασφαλίζεται ότι τα φάρμακα παράγονται, εισάγονται και ελέγχονται σταθερά σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για τη χρήση για την οποία προορίζονται.

Άρθρο 3

Επιθεωρήσεις

1. Με τη βοήθεια των επανειλημμένων επιθεωρήσεων που αναφέρονται στο άρθρο 111 παράγραφος 1α της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι εξουσιοδοτημένοι παρασκευαστές σύμφωνα με το άρθρο 40 παράγραφοι 1 και 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ να τηρούν τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ορίζονται στην παρούσα οδηγία.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν επίσης υπόψη τη συλλογή (που δημοσιεύει η Επιτροπή) των ενωσιακών διαδικασιών σχετικά με τις επιθεωρήσεις και την ανταλλαγή πληροφοριών.

2. Για την ερμηνεία των εν λόγω αρχών και κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, οι παρασκευαστές και οι αρμόδιες αρχές λαμβάνουν υπόψη τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο του άρθρου 47 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Στην περίπτωση των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που αναφέρονται στο άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών.

⁽¹⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121).

3. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν και εφαρμόζουν στις επιθεωρήσεις τους ένα κατάλληλα σχεδιασμένο σύστημα ποιότητας, το οποίο εφαρμόζεται από το προσωπικό και τη διοίκηση των επιθεωρήσεων. Το σύστημα ποιότητας επικαιροποιείται κατά περίπτωση.

Άρθρο 4

Συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα προϊόντα να παρασκευάζονται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και με την άδεια παρασκευής τους. Η παρούσα διάταξη εφαρμόζεται επίσης στα φάρμακα που προορίζονται μόνο για εξαγωγή.

2. Στην περίπτωση των φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες, τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι ο εισαγωγέας έχει παρασκευάσει τα προϊόντα σύμφωνα με πρότυπα τουλάχιστον ισοδύναμα με τα ενωσιακά πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και ότι τα εν λόγω προϊόντα έχουν παραχθεί από παρασκευαστές δεόντως εξουσιοδοτημένους για τον σκοπό αυτό.

Άρθρο 5

Συμμόρφωση με την άδεια κυκλοφορίας

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε όλες οι παρασκευαστικές διαδικασίες ή οι διαδικασίες εισαγωγών φαρμάκων που υπόκεινται σε άδεια κυκλοφορίας να διεξάγονται από τους παρασκευαστές σύμφωνα με τις πληροφορίες οι οποίες περιέχονται στην αίτηση για την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας.

2. Τα κράτη μέλη υποχρεώνουν τον παρασκευαστή να επανεξετάζει σε τακτά χρονικά διαστήματα τις μεθόδους παραγωγής υπό το φως της επιστημονικής και τεχνολογικής προόδου.

Εάν είναι αναγκαία μια τροποποίηση στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας, η τροποποίηση αυτή πραγματοποιείται με βάση τις ρυθμίσεις του άρθρου 23β της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Άρθρο 6

Σύστημα ποιότητας φαρμάκων

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι παρασκευαστές καθιερώνουν, εφαρμόζουν και τηρούν ένα αποτελεσματικό σύστημα ποιότητας των φαρμάκων, στο οποίο συμμετέχουν ενεργά τα ανώτερα διοικητικά στελέχη και το προσωπικό των διαφόρων τμημάτων.

Άρθρο 7

Προσωπικό

1. Ο παρασκευαστής υποχρεούται να εξασφαλίζει ότι σε κάθε τόπο παρασκευής ή εισαγωγής διατίθεται επαρκής αριθμός ικανού και κατάλληλα ειδικευμένου προσωπικού για την επίτευξη του στόχου του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων.

2. Τα καθήκοντα του διοικητικού και εποπτικού προσωπικού, συμπεριλαμβανομένων και των ειδικευμένων προσώπων που αναφέρονται στο άρθρο 48 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εφαρμογή και τη διαχείριση της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, καθορίζονται σε περιγραφές καθηκόντων. Οι μεταξύ τους ιεραρχικές σχέσεις καθορίζονται σε οργανόγραμμα. Τα οργανογράμματα και οι περιγραφές καθηκόντων εγκρίνονται σύμφωνα με τις εσωτερικές διαδικασίες της επιχείρησης του παρασκευαστή.

3. Το προσωπικό που αναφέρεται στην παράγραφο 2 διατίθεται επαρκή εξουσία για την ορθή άσκηση των καθηκόντων του.

4. Στο προσωπικό παρέχεται αρχική και συνεχής εκπαίδευση, της οποίας η αποτελεσματικότητα ελέγχεται και η οποία καλύπτει, ιδιαίτερα, τη θεωρία και την εφαρμογή των εννοιών «διασφάλιση ποιότητας» και «ορθή παρασκευαστική πρακτική».

5. Καταρτίζονται προγράμματα υγιεινής προσαρμοσμένα στις δραστηριότητες που πρέπει να διεξαχθούν και παρακολουθείται η εφαρμογή τους. Τα προγράμματα αυτά περιλαμβάνουν, ιδιαίτερα, διαδικασίες που αφορούν την υγεία, τις πρακτικές υγιεινής και την ενδυμασία του προσωπικού.

Άρθρο 8

Χώροι παραγωγής και εξοπλισμός

1. Όσον αφορά τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό παρασκευής, ο παρασκευαστής υποχρεούται να εξασφαλίζει ότι αυτά έχουν χωροθετηθεί, σχεδιαστεί, κατασκευαστεί, προσαρμοστεί και συντηρηθεί κατά τρόπο που να ανταποκρίνεται στις λειτουργίες για τις οποίες προορίζονται.
2. Τα κράτη μέλη απαιτούν οι χώροι και ο εξοπλισμός παρασκευής να είναι διατεταγμένοι, σχεδιασμένοι και να χρησιμοποιούνται κατά τέτοιον τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σφάλματος και να επιτρέπεται ο αποτελεσματικός καθαρισμός και η συντήρησή τους προκειμένου να αποφεύγονται η άμεση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση και, γενικά, κάθε ανεπιθύμητη επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος.
3. Οι χώροι και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούνται για παρασκευαστικές διαδικασίες ή διαδικασίες εισαγωγών, οι οποίοι έχουν κρίσιμη σημασία για την ποιότητα των προϊόντων, υπόκεινται στην κατάλληλη πιστοποίηση και επικύρωση.

Άρθρο 9

Τεκμηρίωση

1. Ο παρασκευαστής υποχρεούται να καθιερώσει και να διατηρεί σύστημα τεκμηρίωσης που βασίζεται στις προδιαγραφές, τους τύπους και τις διεργασίες παρασκευής και τις οδηγίες συσκευασίας, καθώς και στις διαδικασίες και τα μητρώα που καλύπτουν τις διάφορες παρασκευαστικές εργασίες που εκτελεί. Το σύστημα τεκμηρίωσης εξασφαλίζει την ποιότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων. Τα έγγραφα πρέπει να είναι σαφή, χωρίς λάθη και επικαιροποιημένα. Υπάρχουν διαθέσιμες προκαθορισμένες διαδικασίες για τις γενικές παρασκευαστικές εργασίες και όρους, καθώς και ειδικά έγγραφα για την παρασκευή κάθε παρτίδας. Το εν λόγω σύνολο εγγράφων θα επιτρέψει την αναδρομή στο ιστορικό της παρασκευής κάθε παρτίδας.

Ο παρασκευαστής οφείλει να φυλάσσει την τεκμηρίωση που αφορά τις παρτίδες τουλάχιστον επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης των παρτίδων τις οποίες αφορά ή τουλάχιστον επί πέντε έτη μετά την πιστοποίηση που αναφέρεται στο άρθρο 51 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ανάλογα με το ποια περίοδος είναι μεγαλύτερη.

2. Όταν αντί γραπτής τεκμηρίωσης χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά, φωτογραφικά ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων, ο παρασκευαστής οφείλει πρώτα να επικυρώνει τα εν λόγω συστήματα αποδεικνύοντας ότι τα δεδομένα θα είναι αποθηκευμένα με τον κατάλληλο τρόπο κατά την προβλεπόμενη περίοδο φύλαξης. Τα δεδομένα που φυλάσσονται με τα συστήματα αυτά καθίστανται αμέσως διαθέσιμα σε ευανάγνωστη μορφή και παρέχονται στις αρμόδιες αρχές, κατόπιν σχετικής αίτησης. Τα ηλεκτρονικά αποθηκευμένα δεδομένα προστατεύονται έναντι παράνομης πρόσβασης, απώλειας ή βλάβης με τεχνικές όπως μέσω αντιγραφής ή δημιουργίας εφεδρικού αντιγράφου και μεταφοράς σε άλλο σύστημα αποθήκευσης, ενώ τηρείται ημερολόγιο ελέγχου.

Άρθρο 10

Παραγωγή

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι παρασκευαστές διενεργούν τις διάφορες διαδικασίες παραγωγής σύμφωνα με προκαθορισμένες οδηγίες και διαδικασίες και σύμφωνα με ορθή παρασκευαστική πρακτική. Διατίθενται κατάλληλα και επαρκή μέσα από τον παρασκευαστή, ώστε να διεξάγονται έλεγχοι κατά τη διαδικασία της παραγωγής. Όλες οι εκτροπές από την παραγωγική διαδικασία και όλα τα ελαττωματικά προϊόντα καταγράφονται και εξετάζονται από κάθε άποψη.
2. Οι παρασκευαστές οφείλουν να λαμβάνουν τα κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα, ώστε να αποφεύγονται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και οι ανεπιθύμητες αναμειξεις.
3. Κάθε νέα διαδικασία παρασκευής ή κάθε σημαντική τροποποίηση της διεργασίας παρασκευής ενός φαρμάκου επικυρώνεται. Οι κρίσιμες φάσεις των διεργασιών παρασκευής επανεπικυρώνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Άρθρο 11

Έλεγχος ποιότητας

1. Ο παρασκευαστής υποχρεούται να καθιερώνει και να τηρεί ένα σύστημα ελέγχου ποιότητας, το οποίο τίθεται υπό την αρμοδιότητα ατόμου που έχει τα απαιτούμενα προσόντα και το οποίο είναι ανεξάρτητο από την παραγωγή.

Το εν λόγω άτομο έχει στη διάθεσή του, ή έχει πρόσβαση σε, ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου ποιότητας με κατάλληλο προσωπικό και εξοπλισμό για τη διεξαγωγή των αναγκαίων εξετάσεων και δοκιμών για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας και τα ενδιάμεσα και τελικά φάρμακα.

2. Για τα φάρμακα, περιλαμβανομένων και των εισαγόμενων από τρίτες χώρες, μπορεί να επιτραπεί η ανάθεση σύμβασης σε εξωτερικά εργαστήρια, σύμφωνα με το άρθρο 12 της παρούσας οδηγίας και το άρθρο 20 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
3. Κατά τον τελικό έλεγχο του τελικού φαρμάκου πριν από τη διάθεσή του για πώληση ή διανομή, το σύστημα ελέγχου ποιότητας λαμβάνει υπόψη, εκτός από τα αποτελέσματα των αναλύσεων, ουσιαστικά στοιχεία όπως είναι οι συνθήκες παραγωγής, τα αποτελέσματα των ελέγχων που διενεργούνται κατά την παραγωγή, η εξέταση των εγγράφων παρασκευής και η συμμόρφωση του προϊόντος με τις σχετικές προδιαγραφές, περιλαμβανομένης της τελικής συσκευασίας.
4. Από κάθε παρτίδα του τελικού φαρμάκου φυλάσσονται δείγματα τουλάχιστον επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης.

Δείγματα των πρώτων υλών, εκτός από τους διαλύτες, τα αέρια ή το νερό, που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, φυλάσσονται τουλάχιστον επί δύο έτη μετά τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά. Αν ο χρόνος ζωής του υλικού είναι συντομότερος, όπως υποδεικνύεται στη σχετική προδιαγραφή, η εν λόγω περίοδος μπορεί να μειωθεί. Όλα τα εν λόγω δείγματα είναι στη διάθεση των αρμόδιων αρχών.

Για τις πρώτες ύλες και για ορισμένα προϊόντα τα οποία παρασκευάζονται μεμονωμένα ή σε μικρές ποσότητες, ή η αποθήκευση των οποίων ενδέχεται να δημιουργήσει ειδικά προβλήματα, είναι δυνατόν να καθοριστούν άλλες συνθήκες δειγματοληψίας και διατήρησης των δειγμάτων, με τη σύμφωνη γνώμη της αρμόδιας αρχής.

Άρθρο 12

Εξωτερική ανάθεση

1. Τα κράτη μέλη απαιτούν κάθε δραστηριότητα παρασκευής ή εισαγωγών ή κάθε σχετική δραστηριότητα που έχει ανατεθεί εξωτερικά, να αποτελεί αντικείμενο γραπτής σύμβασης.
2. Η σύμβαση καθορίζει σαφώς τις υποχρεώσεις κάθε μέρους και, ειδικότερα, την υποχρέωση τήρησης της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής από το μέρος στο οποίο γίνεται η ανάθεση και τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το οποίο είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση κάθε παρτίδας ασκεί τα καθήκοντά του.
3. Ο ανάδοχος δεν αναθέτει σε τρίτους (υπεργολαβία) εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει στο πλαίσιο της σύμβασης χωρίς γραπτή άδεια από τον αναθέτοντα.
4. Ο ανάδοχος συμμορφώνεται με τις προβλεπόμενες ενωσιακές αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ισχύουν για τις σχετικές διαδικασίες και υποβάλλεται σε επιθεωρήσεις που διενεργούνται από τις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με το άρθρο 111 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Άρθρο 13

Καταγγελίες και ανάκληση προϊόντος

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι παρασκευαστές εφαρμόζουν σύστημα καταγραφής και εξέτασης των καταγγελιών, καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση και ανά πάσα στιγμή ανάκληση των φαρμάκων από το δίκτυο διανομής. Κάθε καταγγελία που αφορά ποιοτικό ελάττωμα καταγράφεται και διερευνάται από τον παρασκευαστή. Ο παρασκευαστής οφείλει να ενημερώνει την αρμόδια αρχή και, κατά περίπτωση, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, για κάθε ελάττωμα το οποίο θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην ανάκληση προϊόντος ή στον μη φυσιολογικό περιορισμό της προσφοράς και, στο μέτρο του δυνατού, αναφέρει τις χώρες προορισμού.
2. Κάθε ανάκληση γίνεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 123 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Άρθρο 14

Αυτοεπιθεώρηση

Ο παρασκευαστής διενεργεί επαναλαμβανόμενες αυτοεπιθεωρήσεις στο πλαίσιο του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων, ώστε να παρακολουθεί την εφαρμογή και την τήρηση της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και προτείνει τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα και/ή προληπτικές ενέργειες. Οι εκθέσεις που συντάσσονται για τις εν λόγω αυτοεπιθεωρήσεις και για τις εν συνεχεία πραγματοποιούμενες διορθωτικές ενέργειες φυλάσσονται.

Άρθρο 15

Κατάργηση της οδηγίας 2003/94/ΕΚ

Η οδηγία 2003/94/ΕΚ καταργείται με ισχύ έξι μήνες από την ημερομηνία δημοσίευσης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* της ανακοίνωσης που αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, ή την 1η Απριλίου 2018, ανάλογα με το ποια ημερομηνία είναι μεταγενέστερη.

Οι παραπομπές στην καταργούμενη οδηγία νοούνται ως παραπομπές στην παρούσα οδηγία και στον κατ' εξουσιοδότηση κανονισμό (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής⁽¹⁾, σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχίας που παρατίθεται στο παράρτημα.

Άρθρο 16

Μεταφορά στο εθνικό δίκαιο

1. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν και δημοσιεύουν, το αργότερο στις 31 Μαρτίου 2018, τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για να συμμορφωθούν προς την παρούσα οδηγία. Ανακοινώνουν αμέσως στην Επιτροπή το κείμενο των εν λόγω διατάξεων.

Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν τις διατάξεις αυτές έξι μήνες μετά την ημερομηνία δημοσίευσης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* της ανακοίνωσης που αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, ή την 1η Απριλίου 2018, ανάλογα με το ποια ημερομηνία είναι μεταγενέστερη.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, αυτές περιέχουν αναφορά στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από την αναφορά αυτή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος της αναφοράς αποφασίζεται από τα κράτη μέλη.

2. Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή το κείμενο των ουσιωδών διατάξεων εσωτερικού δικαίου τις οποίες θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

Άρθρο 17

Έναρξη ισχύος

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Άρθρο 18

Αποδέκτες

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 15 Σεπτεμβρίου 2017.

Για την Επιτροπή
Ο Πρόεδρος
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, της 23ης Μαΐου 2017, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, και για τη θέσπιση διαδικασιών επιθεώρησης (βλέπε σελίδα 12 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας αντιστοιχίας

Οδηγία 2003/94/ΕΚ	Παρούσα οδηγία	Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τον καθορισμό αρχών και κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τη θέσπιση διαδικασιών επιδεώρησης
Άρθρο 1	Άρθρο 1	Άρθρο 1
Άρθρο 2	Άρθρο 2	Άρθρο 2
Άρθρο 3	Άρθρο 3	—
Άρθρο 4	Άρθρο 4	Άρθρο 3
Άρθρο 5	Άρθρο 5	Άρθρο 4
Άρθρο 6	Άρθρο 6	Άρθρο 5 παράγραφος 1
Άρθρο 7	Άρθρο 7	Άρθρο 6
Άρθρο 8	Άρθρο 8	Άρθρο 7
Άρθρο 9	Άρθρο 9	Άρθρο 8
Άρθρο 10	Άρθρο 10	Άρθρο 9
Άρθρο 11	Άρθρο 11	Άρθρο 10
Άρθρο 12	Άρθρο 12	Άρθρο 13
Άρθρο 13	Άρθρο 13	Άρθρο 14
Άρθρο 14	Άρθρο 14	Άρθρο 15
Άρθρο 15	—	—
Άρθρο 16	—	—
Άρθρο 17	—	—
Άρθρο 18	—	—
Άρθρο 19	—	—