

ΟΔΗΓΙΑ 2003/94/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

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

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

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⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2003/63/ΕΚ ⁽²⁾, και ιδίως το άρθρο 47,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Όλα τα προοριζόμενα για τον άνθρωπο φάρμακα που παρασκευάζονται ή εισάγονται στην Κοινότητα, περιλαμβανομένων των φαρμάκων που προορίζονται για εξαγωγή, πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.
- (2) Οι εν λόγω αρχές και κατευθυντήριες γραμμές ορίζονται στην οδηγία 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής, της 13ης Ιουνίου 1991, σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ⁽³⁾.
- (3) Το άρθρο 13 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 4ης Απριλίου 2001, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο ⁽⁴⁾ ορίζει ότι καταρτίζονται, βάσει των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, λεπτομερείς ενδείξεις σχετικά με τα στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση των δοκιμαζόμενων φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο ενόψει της αποδέσμευσης των παρτίδων εντός της Κοινότητας.
- (4) Κατά συνέπεια, οι διατάξεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ πρέπει να επεκταθούν και να προσαρμοστούν, ώστε να καλύπτουν και την ορθή πρακτική παρασκευής των δοκιμαζόμενων φαρμάκων.
- (5) Επειδή οι περισσότερες διατάξεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ πρέπει να τροποποιηθούν, η εν λόγω οδηγία πρέπει να αντικατασταθεί, για λόγους σαφήνειας.
- (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) Όλοι οι παρασκευαστές πρέπει να εφαρμόζουν ένα αποτελεσματικό σύστημα ελέγχου της ποιότητας των παρασκευαστικών τους διαδικασιών, κάτι που προϋποθέτει την εφαρμογή συστήματος διασφάλισης της ποιότητας για τα φάρμακα.
- (8) Πρέπει να θεσπιστούν αρχές και κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τη διαχείριση της ποιότητας, το προσωπικό, τους χώρους και τον εξοπλισμό, την τεκμηρίωση, την παραγωγή, τον έλεγχο ποιότητας, τις συμβάσεις ανάθεσης έργου, τις καταγγελίες και την απόσυρση προϊόντων και την αυτοεπιθεώρηση.
- (9) Για να προστατεύονται οι άνθρωποι που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές και για να διασφαλίζεται η δυνατότητα ανίχνευσης των δοκιμαζόμενων φαρμάκων, χρειάζονται ειδικές διατάξεις για την επισήμανση των προϊόντων αυτών.
- (10) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, που συστάθηκε δυνάμει του άρθρου 121 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Πεδίο εφαρμογής

Η παρούσα οδηγία καθορίζει τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τα προοριζόμενα για τον άνθρωπο φάρμακα η παρασκευή των οποίων απαιτεί την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 40 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και όσον αφορά τα προοριζόμενα για τον άνθρωπο δοκιμαζόμενα φάρμακα η παρασκευή των οποίων απαιτεί την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 13 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

Άρθρο 2

Ορισμοί

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

1. «φάρμακο», κάθε προϊόν, όπως ορίζεται στο άρθρο 1 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ·
2. «δοκιμαζόμενο φάρμακο», κάθε προϊόν, όπως ορίζεται στο άρθρο 2 στοιχείο δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ·
3. «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 ή η άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ·

⁽¹⁾ ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.⁽²⁾ ΕΕ L 159 της 27.6.2003, σ. 46.⁽³⁾ ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.⁽⁴⁾ ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

4. «ειδικευμένο πρόσωπο», το πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή στο άρθρο 13 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ·
5. «διασφάλιση ποιότητας φαρμάκων», το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων μέσω των οποίων επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα φάρμακα ή τα δοκιμαζόμενα φάρμακα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για τη χρήση για την οποία προορίζονται·
6. «ορθή παρασκευαστική πρακτική», το μέρος του συστήματος διασφάλισης ποιότητας με το οποίο εξασφαλίζεται ότι τα προϊόντα παράγονται και ελέγχονται σταθερά σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για τη χρήση για την οποία προορίζονται·
7. «απόκρυψη ταυτότητας», η εσκεμμένη απόκρυψη της ταυτότητας ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου σύμφωνα με τις οδηγίες του αναδόχου (τυφλή δοκιμή)·
8. «αποκάλυψη ταυτότητας», η γνωστοποίηση της ταυτότητας προϊόντος, του οποίου η ταυτότητα είχε αποκρυφτεί.

Άρθρο 3

Επιθεωρήσεις

1. Μέσω των επαναλαμβανόμενων ελέγχων που αναφέρονται στο άρθρο 111 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και των επιθεωρήσεων που αναφέρονται στο άρθρο 15 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι παρασκευαστές να τηρούν τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που θεσπίζονται με την παρούσα οδηγία. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν επίσης υπόψη τη συλλογή (που δημοσιεύει η Επιτροπή) των κοινοτικών διαδικασιών σχετικά με τις επιθεωρήσεις και την ανταλλαγή πληροφοριών.

2. Για την ερμηνεία των αρχών αυτών και των κατευθυντηρίων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, οι παρασκευαστές και οι αρμόδιες αρχές λαμβάνουν υπόψη τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 47 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και οι οποίες δημοσιεύονται από την Επιτροπή στον «οδηγό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα».

Άρθρο 4

Συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική

1. Ο παρασκευαστής μεριμνά ώστε οι παρασκευαστικές εργασίες να διεξάγονται σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και με την άδεια παρασκευής. Η παρούσα διάταξη εφαρμόζεται επίσης στα φάρμακα που προορίζονται μόνο για εξαγωγή.

2. Για τα φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που εισάγονται από τρίτες χώρες, ο εισαγωγέας εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με πρότυπα τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που καθορίζονται από την Κοινότητα.

Επιπροσθέτως, ο εισαγωγέας φαρμάκων εξασφαλίζει ότι τα εν λόγω προϊόντα έχουν παρασκευαστεί από παρασκευαστές που διαθέτουν σχετική άδεια. Ο εισαγωγέας δοκιμαζόμενων φαρμάκων εξασφαλίζει

ότι τα εν λόγω προϊόντα έχουν παρασκευαστεί από παρασκευαστή ο οποίος έχει κοινοποιηθεί στις αρμόδιες αρχές και έχει γίνει δεκτός για το σκοπό αυτό από αυτές.

Άρθρο 5

Συμμόρφωση με την άδεια κυκλοφορίας

1. Ο παρασκευαστής μεριμνά ώστε όλες οι εργασίες παρασκευής φαρμάκων που υπόκεινται σε άδεια κυκλοφορίας να διεξάγονται σύμφωνα με τις πληροφορίες οι οποίες περιέχονται στην αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας, όπως έγιναν δεκτές από τις αρμόδιες αρχές.

Σε περίπτωση δοκιμαζόμενων φαρμάκων, ο παρασκευαστής μεριμνά ώστε όλες οι εργασίες παρασκευής να διεξάγονται σύμφωνα με τις πληροφορίες που έχει υποβάλει ο ανάδοχος, σύμφωνα με το άρθρο 9 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, όπως έγιναν δεκτές από τις αρμόδιες αρχές.

2. Ο παρασκευαστής επανεξετάζει σε τακτά χρονικά διαστήματα τις μεθόδους παραγωγής του λαμβάνοντας υπόψη την επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο και την ανάπτυξη των δοκιμαζόμενων φαρμάκων.

Εάν απαιτείται παραλλαγή του φακέλου της άδειας κυκλοφορίας ή τροποποίηση της αίτησης που αναφέρεται στο άρθρο 9 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, η αίτηση τροποποίησης υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές.

Άρθρο 6

Σύστημα διασφάλισης ποιότητας

Ο παρασκευαστής θεσπίζει και εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διασφάλισης ποιότητας των φαρμάκων, στο οποίο συμμετέχουν ενεργά η διοίκηση και το προσωπικό των διαφόρων τμημάτων.

Άρθρο 7

Προσωπικό

1. Σε κάθε μονάδα παρασκευής, ο παρασκευαστής διαθέτει, για την επίτευξη του στόχου της διασφάλισης της ποιότητας των φαρμάκων, επαρκή αριθμό ικανού και κατάλληλα ειδικευμένου προσωπικού.

2. Τα καθήκοντα του διοικητικού και εποπτικού προσωπικού, συμπεριλαμβανομένου και του (των) ειδικευμένου(-ων) προσώπου(-ων), που είναι υπεύθυνο(-α) 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 διαθέτει 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» και, όπου ενδείκνυται, τις ιδιαίτερες απαιτήσεις της παρασκευής δοκιμαζόμενων φαρμάκων.

5. Καταρτίζονται προγράμματα υγιεινής προσαρμοσμένα στις προς εκτέλεση δραστηριότητες 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

Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

1. Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός παρασκευής βρίσκονται, σχεδιάζονται, κατασκευάζονται, προσαρμόζονται και συντηρούνται κατά τρόπον ώστε να είναι κατάλληλοι για τις εργασίες για τις οποίες προορίζονται.

2. Οι χώροι και ο εξοπλισμός παρασκευής είναι διατεταγμένοι και σχεδιασμένοι και χρησιμοποιούνται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι σφάλματος και να επιτρέπεται ο αποτελεσματικός καθαρισμός και η συντήρησή τους προκειμένου να αποφεύγεται 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 εργασίες κρίσιμες για την ποιότητα των προϊόντων υπόκεινται στην κατάλληλη πιστοποίηση και επικύρωση.

Άρθρο 9

Τεκμηρίωση

1. Ο παρασκευαστής δημιουργεί και υποστηρίζει σύστημα τεκμηρίωσης που βασίζεται στις προδιαγραφές, στις μεθόδους παρασκευής, στις οδηγίες παρασκευής και συσκευασίας, καθώς και στις διαδικασίες και στα μητρώα που καλύπτουν τις διάφορες παρασκευαστικές εργασίες που εκτελεί. Τα έγγραφα είναι σαφή, χωρίς λάθη και ενημερωμένα. Υπάρχουν διαθέσιμες προκαθορισμένες διαδικασίες για τις γενικές παρασκευαστικές εργασίες και συνθήκες, καθώς και ειδικά έγγραφα για την παρασκευή κάθε παρτίδας. Το εν λόγω σύνολο εγγράφων επιτρέπει την αναδρομή στο ιστορικό της παρασκευής κάθε παρτίδας και στις αλλαγές που γίνονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου.

Για τα φάρμακα, η τεκμηρίωση που αφορά τις παρτίδες φυλάσσεται 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/EK, όποια από τις περιόδους είναι μεγαλύτερη.

Για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα, η τεκμηρίωση που αφορά τις παρτίδες φυλάσσεται τουλάχιστον επί πέντε έτη μετά την ολοκλήρωση ή την επίσημη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής στην οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα. Ο ανάδοχος ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, αν διαφέρουν, είναι υπεύθυνος για να διασφαλίζει ότι

τα μητρώα τηρούνται όπως απαιτείται για την άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/EK, αν αυτό απαιτείται για μεταγενέστερη άδεια κυκλοφορίας.

2. Όταν, αντί γραπτής τεκμηρίωσης, χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά, φωτογραφικά ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων, ο παρασκευαστής πρώτα 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 είναι αμέσως διαθέσιμα σε ευανάγνωστη μορφή και παρέχονται στις αρμόδιες αρχές, κατόπιν σχετικής αιτήσεως. Τα ηλεκτρονικώς αποθηκευμένα δεδομένα προστατεύονται κατά απώλειας ή βλάβης με μεθόδους όπως μέσω αντιγραφής ή δημιουργίας εφεδρικού αντιγράφου και μεταφοράς σε άλλο σύστημα αποθήκευσης ενώ τηρείται ημερολόγιο ελέγχου.

Άρθρο 10

Παραγωγή

1. Οι διάφορες εργασίες παραγωγής εκτελούνται σύμφωνα με προκαθορισμένες οδηγίες και διαδικασίες και σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Διατίθενται κατάλληλα και επαρκή μέσα, ώστε να διεξάγονται ελεγχολογικά κατά τη διαδικασία παραγωγής. Όλες οι εκτροπές από την παραγωγική διαδικασία και όλα τα ελαττωματικά προϊόντα καταγράφονται και εξετάζονται από κάθε άποψη.

2. Λαμβάνονται κατάλληλα τεχνικά ή οργανωτικά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και η ανεπιθύμητη ανάμιξη. Στην περίπτωση των δοκιμαζόμενων φαρμάκων, δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στο χειρισμό των προϊόντων κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση κάθε ενέργειας απόκρυψης της ταυτότητάς τους.

3. Για τα φάρμακα, επικυρώνεται κάθε νέα διαδικασία παρασκευής ή κάθε σημαντική τροποποίηση μιας διαδικασίας παρασκευής. Οι κρίσιμες φάσεις των διαδικασιών παρασκευής επανεικυρώνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

4. Για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα, η διαδικασία παρασκευής επικυρώνεται εξ ολοκλήρου, στο βαθμό που αυτό ενδείκνυται, λαμβανόμενου υπόψη του σταδίου ανάπτυξης του προϊόντος. Επικυρώνονται τουλάχιστον τα κρίσιμα στάδια κάθε διαδικασίας όπως η αποστείρωση. Όλα τα στάδια σχεδιασμού και ανάπτυξης της διαδικασίας παρασκευής τεκμηριώνονται πλήρως.

Άρθρο 11

Έλεγχος ποιότητας

1. Ο παρασκευαστής δημιουργεί και διατηρεί 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, ώστε να διεξάγουν τις αναγκαίες εξετάσεις και δοκιμές για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας και τα ενδιάμεσα και τα τελικά προϊόντα.

2. Για τα φάρμακα, περιλαμβανομένων και των εισαγόμενων από τρίτες χώρες, μπορεί να επιτραπεί η χρησιμοποίηση εργαστηρίων επί συμβάσει, σύμφωνα με το άρθρο 12 της παρούσας οδηγίας και το στοιχείο β) του άρθρου 20 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα, ο ανάδοχος μεριμνά ώστε ότι το επί συμβάσει εργαστήριο να συμμορφώνεται με το περιεχόμενο της αίτησης που αναφέρεται στο άρθρο 9 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, όπως έγινε δεκτή από την αρμόδια αρχή. Σε περίπτωση εισαγωγής από τρίτες χώρες δεν είναι υποχρεωτικός ο αναλυτικός έλεγχος.

3. Κατά τον τελικό έλεγχο των έτοιμων προϊόντων πριν από την αποδέσμευσή τους για πώληση ή διανομή ή για χρήση σε κλινικές δοκιμές, το σύστημα ελέγχου ποιότητας λαμβάνει υπόψη, εκτός από τα αποτελέσματα των αναλύσεων, ουσιαστικά στοιχεία όπως είναι οι συνθήκες παραγωγής, τα αποτελέσματα των ελέγχων που διεξάγονται κατά τη διαδικασία παρασκευής, η εξέταση των εγγράφων παρασκευής και η συμμερφωση των προϊόντων με τις σχετικές προδιαγραφές, περιλαμβανομένης και της τελικής συσκευασίας.

4. Από κάθε παρτίδα τελικών φαρμάκων φυλάσσονται δείγματα τουλάχιστον επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης.

Για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα, φυλάσσονται επαρκή δείγματα για κάθε παρτίδα χύμα προϊόντος, καθώς και για τα βασικά στοιχεία συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος, τουλάχιστον επί δύο έτη μετά την ολοκλήρωση ή την επίσημη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής στην οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα, όποια από τις περιόδους είναι μεγαλύτερη.

Δείγματα των πρώτων υλών, εκτός από τους διαλύτες, τα αέρια ή το νερό, που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παραγωγής φυλάσσονται τουλάχιστον επί δύο έτη μετά την αποδέσμευση του προϊόντος, εκτός εάν απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, σύμφωνα με το δίκαιο του κράτους μέλους παρασκευής. Η εν λόγω περίοδος μπορεί να μειωθεί, αν ο χρόνος ζωής του υλικού, όπως υποδεικνύεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι συντομότερος. Όλα αυτά τα 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

Σύμβαση εξωτερικής ανάθεσης έργου

1. Για κάθε παρασκευαστική εργασία ή εργασία σχετιζόμενη με την παρασκευή η οποία εκτελείται βάσει σύμβασης, συνάπτεται γραπτή σύμβαση.

2. Η σύμβαση καθορίζει σαφώς τις υποχρεώσεις κάθε συμβαλλόμενου μέρους και, ειδικότερα, την υποχρέωση τήρησης της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής από το συμβαλλόμενο μέρος προς το οποίο γίνεται η ανάθεση και τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση κάθε παρτίδας ασκεί τα καθήκοντά του.

3. Το συμβαλλόμενο μέρος προς το οποίο γίνεται η ανάθεση δεν αναθέτει, χωρίς γραπτή έγκριση του αναθέτοντος, σε υπεργολάβους εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει βάσει της σύμβασης.

4. Το συμβαλλόμενο μέρος προς το οποίο γίνεται η ανάθεση συμμορφώνεται με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και υποβάλλεται στις επιθεωρήσεις που διεξάγονται από τις αρμόδιες αρχές, σύμφωνα με το άρθρο 111 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 15 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

Άρθρο 13

Καταγγελίες, απόσυρση προϊόντων και επείγουσα αποκάλυψη της αποκρυσβείσας ταυτότητας προϊόντων

1. Για τα φάρμακα, ο παρασκευαστής εφαρμόζει σύστημα καταγραφής και εξέτασης των καταγγελιών, καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση και ανά πάσα στιγμή απόσυρση των φαρμάκων από το δίκτυο διανομής. Ο παρασκευαστής καταγράφει και διερευνά κάθε καταγγελία που αφορά ελάττωμα ενημερώνει την αρμόδια αρχή για κάθε ελάττωμα το οποίο θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην απόσυρση προϊόντων ή στον αφύσικο περιορισμό της προσφοράς και στο μέτρο του δυνατού, αναφέρει τις χώρες προορισμού.

Κάθε απόσυρση γίνεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 123 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

2. Για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ο παρασκευαστής, σε συνεργασία με τον ανάδοχο, εφαρμόζει σύστημα καταγραφής και εξέτασης των καταγγελιών, καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση και ανά πάσα στιγμή απόσυρση των δοκιμαζόμενων φαρμάκων, που έχουν ήδη εισέλθει στο δίκτυο διανομής. Ο παρασκευαστής καταγράφει και διερευνά κάθε καταγγελία που αφορά ελάττωμα και ενημερώνει την αρμόδια αρχή για κάθε ελάττωμα το οποίο θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην απόσυρση προϊόντων ή στον αφύσικο περιορισμό της προσφοράς.

Για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα προσδιορίζονται όλοι οι χώροι δοκιμών και στο μέτρο του δυνατού αναφέρονται οι χώρες προορισμού.

Στην περίπτωση δοκιμαζόμενου φαρμάκου για το οποίο έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, ο παρασκευαστής του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, σε συνεργασία με τον ανάδοχο, ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για κάθε ελάττωμα που θα μπορούσε να συνδέεται με το εγκεκριμένο φάρμακο.

3. Ο ανάδοχος εφαρμόζει μια διαδικασία για την ταχεία αποκάλυψη της ταυτότητας προϊόντων με απίκριψη ταυτότητας, όταν αυτό είναι απαραίτητο για την άμεση απόσυρση για την οποία γίνεται λόγος στην παράγραφο 1. Ο ανάδοχος διασφαλίζει ότι η διαδικασία αποκαλύπτει την αποκρυσβείσα ταυτότητα προϊόντος μόνο στο βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο.

Άρθρο 14

Αυτοεπιθεώρηση

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

Άρθρο 15**Επισήμανση**

Σε περίπτωση δοκιμαζόμενου φαρμάκου, η επισήμανση είναι τέτοια ώστε να διασφαλίζει την προστασία του συμμετέχοντος στη δοκιμή και την ανιχνευσιμότητα, να καθιστά δυνατή την αναγνώριση του προϊόντος και της δοκιμής και να διευκολύνει τη σωστή χρήση του δοκιμαζόμενου φαρμάκου.

Άρθρο 16**Κατάργηση της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ**

Η οδηγία 91/356/ΕΟΚ καταργείται.

Οι αναφορές στην καταργούμενη οδηγία θεωρούνται ως αναφορές στην παρούσα οδηγία.

Άρθρο 17**Μεταφορά**

1. Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για να συμμορφωθούν με την παρούσα οδηγία πριν από την 30ή Απριλίου 2004 το αργότερο. Ανακοινώνουν αμέσως στην Επιτροπή το κείμενο των διατάξεων και τον πίνακα αντιστοιχίας μεταξύ των εν λόγω διατάξεων και των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις ανωτέρω διατάξεις, αυτές περιέχουν αναφορά στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από την αναφορά αυτή κατά την επίσημη έκδοσή 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 18**Έναρξη ισχύος**

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

Άρθρο 19**Αποδέκτες**

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 8 Οκτωβρίου 2003.

Για την Επιτροπή

Erkki LIHKANEN

Μέλος της Επιτροπής