

II

(Μη νομοθετικές πράξεις)

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

ΚΑΤ' ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 1252/2014 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 28ης Μαΐου 2014

για τη συμπλήρωση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής δραστικών ουσιών για φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση

(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 τρίτο εδάφιο,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Όλες οι δραστικές ουσίες που παρασκευάζονται στην Ένωση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προορίζονται για εξαγωγή, θα πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής δραστικών ουσιών, οι οποίες περιλαμβάνονται στις τεχνικές κατευθυντήριες γραμμές για την παρασκευή δραστικών ουσιών, που δημοσιεύτηκαν από την Επιτροπή. Είναι απαραίτητο να οριστούν οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής δραστικών ουσιών στο πλαίσιο νομικά δεσμευτικής πράξης.
- (2) Με σκοπό να προαχθεί η χρήση εναρμονισμένων προτύπων σε παγκόσμιο επίπεδο, θα πρέπει να οριστούν αρχές και κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής δραστικών ουσιών που να συμβαδίζουν με τις κατευθυντήριες γραμμές για τις δραστικές ουσίες τις οποίες θέσπισε η διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών προδιαγραφών για την καταχώριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.
- (3) Θα πρέπει να οριστούν αρχές και κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής σε σχέση με όλα τα θέματα, τις πράξεις και τις διαδικασίες που έχουν αποφασιστική σημασία για τον καθορισμό της ποιότητας των δραστικών ουσιών, όπως είναι η διαχείριση ποιότητας, το προσωπικό, οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός, η τεκμηρίωση, η διαχείριση υλικών, η παραγωγή, οι έλεγχοι κατά τη διεργασία παραγωγής, η συσκευασία, η επισήμανση, οι εργαστηριακοί έλεγχοι, οι επιστροφές, οι καταγγελίες και οι ανακλήσεις, η εξωτερική ανάθεση και η επανασυσκευασία. Για να εξασφαλίσουν τη συμμόρφωση μ' αυτές τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές, οι παρασκευαστές δραστικών ουσιών θα πρέπει να οργανώσουν και να εφαρμόσουν ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης της ποιότητας αυτών των ουσιών.
- (4) Η ποιότητα της δραστικής ουσίας διακυβεύεται όταν το προσωπικό εργάζεται σε ανθυγιεινές συνθήκες, φορά ακατάλληλα ρούχα ή ασκεί δραστηριότητες που μπορούν να μολύνουν τον χώρο παρασκευής. Αυτό θα πρέπει να προλαμβάνεται με την εφαρμογή κανόνων δημόσιας και προσωπικής υγιεινής που ενδείκνυνται για τις εκτελούμενες εργασίες παρασκευής. Οι πρακτικές αυτές θα πρέπει να προβλέπονται από το σύστημα διαχείρισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας.
- (5) Για να είναι ικανοποιητική η ποιότητα της δραστικής ουσίας, είναι απαραίτητο να ελαχιστοποιηθεί η δυνητική μόλυνση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση, με τη θέσπιση της απαίτησης να χρησιμοποιούνται εγκαταστάσεις, διεργασίες παραγωγής και περιέκτες ειδικά σχεδιασμένα γι' αυτό τον σκοπό, καθώς και να εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι για μόλυνση.

⁽¹⁾ ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

- (6) Η πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης έχει ιδιαίτερη σημασία όταν παράγονται δραστικές ουσίες επιβλαβείς για την υγεία του ανθρώπου. Η μόλυνση άλλων προϊόντων από εξαιρετικά ευαισθητοποιητικές δραστικές ουσίες θα μπορούσε να αποτελέσει απειλή για τη δημόσια υγεία, επειδή η έκθεση στις ουσίες αυτές έχει πολύ συχνά ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερευαισθησίας και αλλεργικών αντιδράσεων. Για τον λόγο αυτό, η παρασκευή των εν λόγω δραστικών ουσιών θα πρέπει να επιτρέπεται μόνο σε χωριστούς χώρους παραγωγής. Η χρήση χωριστών χώρων παραγωγής μπορεί να είναι αναγκαία επίσης για την παραγωγή δραστικών ουσιών που είναι δυνητικά επιβλαβείς για την ανθρώπινη υγεία λόγω της δραστικότητάς τους ή του μολυσματικού ή τοξικού χαρακτήρα τους. Για τις ουσίες αυτές, ο παρασκευαστής θα πρέπει να διενεργεί εκτίμηση της επικινδυνότητας για την ανθρώπινη υγεία και της ανάγκης για χωριστούς χώρους παραγωγής.
- (7) Για να διευκολύνεται η ανίχνευση, ο εντοπισμός και η επίλυση δυνητικών προβλημάτων ποιότητας, καθώς επίσης να εξακριβώνεται η συμμόρφωση με τους κανόνες καλής παρασκευής, ο παρασκευαστής θα πρέπει να τηρεί λεπτομερή γραπτά αρχεία όλων των διεργασιών που εκτελεί και οι οποίες συνδέονται με την παρασκευή δραστικών ουσιών, καθώς επίσης και των αποκλίσεων από αυτές τις διεργασίες.
- (8) Για να εξασφαλιστεί ότι τα φάρμακα έχουν το ενδεδειγμένο επίπεδο ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και για να προστατευθεί η δημόσια υγεία, οι παρασκευαστές μιας δραστικής ουσίας θα πρέπει να ανακοινώνουν αμέσως τυχόν αλλαγές που μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα της δραστικής ουσίας στους παρασκευαστές φαρμάκων που χρησιμοποιούν τη δραστική ουσία.
- (9) Είναι απαραίτητο να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την καταγραφή και τη διερεύνηση καταγγελιών και για τη διεξαγωγή των ανακλήσεων προϊόντων με σκοπό να αντιμετωπίζονται άμεσα οι ανησυχίες για θέματα ποιότητας και να αποσύρονται από την κυκλοφορία δραστικές ουσίες που δεν ανταποκρίνονται στα πρότυπα ποιότητας ή αντιπροσωπεύουν σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία.
- (10) Όταν ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας αναθέτει οποιοδήποτε στάδιο της παρασκευής σε άλλο μέρος, είναι σημαντικό να διευκρινίζονται γραπτώς τα καθήκοντα του άλλου μέρους σε σχέση με τους κανόνες καλής παρασκευής και τα μέτρα ποιότητας.
- (11) Η εφαρμογή των κανόνων καλής παρασκευής στη διεργασία επανασυσκευασίας και επανεπισήμανσης είναι απαραίτητη, ώστε να αποφεύγεται κάθε λανθασμένη επισήμανση δραστικής ουσίας ή κάθε μόλυνσή της κατά τη διεργασία,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Πεδίο εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός ορίζει τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής δραστικών ουσιών για φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ουσιών που προορίζονται για εξαγωγή.

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) «παρασκευή»: κάθε πλήρης ή μερική διαδικασία παραλαβής υλικών, παραγωγή, συσκευασία, επανασυσκευασία, επισήμανση, επανεπισήμανση, έλεγχος ποιότητας δραστικών ουσιών ή θέση σε ελεύθερη κυκλοφορία και συναφείς έλεγχοι
- 2) «αρχικό υλικό δραστικής ουσίας»: κάθε ουσία από την οποία παρασκευάζεται ή εκχυλίζεται μια δραστική ουσία
- 3) «ενδιάμεσο προϊόν δραστικής ουσίας»: ουσία που λαμβάνεται κατά την παραγωγή δραστικής ουσίας και προορίζεται για περαιτέρω επεξεργασία
- 4) «πρώτη ύλη»: κάθε ουσία, αντιδραστήριο ή διαλύτης που προορίζεται για χρήση στην παραγωγή μιας δραστικής ουσίας και από το οποίο δεν παρασκευάζεται απευθείας ούτε εκχυλίζεται απευθείας η δραστική ουσία.

Άρθρο 3

Διαχείριση ποιότητας

1. Οι παρασκευαστές δραστικών ουσιών («παρασκευαστής») καθιερώνουν, τεκμηριώνουν και εφαρμόζουν ένα αποτελεσματικό σύστημα για τη διαχείριση της ποιότητας αυτών των ουσιών κατά τις εργασίες παρασκευής που εκτελούνται από τους ίδιους («διεργασία παρασκευής»). Το σύστημα προβλέπει την ενεργό συμμετοχή του διευθυντικού προσωπικού και του προσωπικού παρασκευής.

Το σύστημα εξασφαλίζει ότι οι δραστικές ουσίες ανταποκρίνονται στις προδιαγραφές ποιότητας και καθαρότητας που θεσπίζονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 1.

Το σύστημα περιλαμβάνει διαχείριση των κινδύνων που αφορούν την ποιότητα.

2. Ο παρασκευαστής ορίζει μονάδα ποιότητας, ανεξάρτητη από τη μονάδα παραγωγής, ως υπεύθυνη για την εξασφάλιση της ποιότητας και για τον έλεγχο ποιότητας.

3. Ο παρασκευαστής διενεργεί τακτικούς εσωτερικούς ελέγχους και μεταπαρακολούθηση των ευρημάτων.

Άρθρο 4

Προσωπικό

1. Ο παρασκευαστής εξασφαλίζει επαρκή αριθμό προσωπικού που διαθέτει τα απαραίτητα προσόντα, τα οποία απέκτησε με σπουδές, κατάρτιση ή εμπειρία στην εκτέλεση και στην επίβλεψη της παρασκευής δραστικών ουσιών.

2. Το προσωπικό τηρεί κανόνες δημόσιας και προσωπικής υγιεινής στον χώρο παρασκευής. Το προσωπικό δεν εισέρχεται στον χώρο παρασκευής στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α) αν πάσχει από λοιμώδες νόσημα ή έχει ανοικτή πληγή ή άλλη δερματική πάθηση στην ακάλυπτη επιφάνεια του σώματος, που θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα και την καθαρότητα της δραστικής ουσίας·
- β) αν φορά ρούχα εμφανώς βρόμικα ή αν δεν προστατεύει τη δραστική ουσία από πιθανή μόλυνση από το προσωπικό ή αν δεν προστατεύει το προσωπικό από την έκθεση σε δραστικές ουσίες δυνητικώς βλαβερές για την ανθρώπινη υγεία·
- γ) αν, κατά τη στιγμή εισόδου στον χώρο παρασκευής, εκτελεί δραστηριότητες που θα μπορούσαν να μολύνουν ή να διακυβεύσουν με άλλο τρόπο την ποιότητα της δραστικής ουσίας.

Άρθρο 5

Κτίρια και εγκαταστάσεις

1. Τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή δραστικών ουσιών βρίσκονται σε κατάλληλες τοποθεσίες, σχεδιάζονται και κατασκευάζονται έτσι ώστε να είναι κατάλληλα για τις προβλεπόμενες εργασίες και εύκολα για τον καθαρισμό και τη συντήρηση σε σχέση με το είδος και το στάδιο παρασκευής για το οποίο χρησιμοποιούνται τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις.

Οι εγκαταστάσεις και η ροή υλικών και προσωπικού μέσω των εγκαταστάσεων είναι έτσι σχεδιασμένα ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι διάφορες ουσίες και τα υλικά διατηρούνται χωριστά και δεν μολύνουν το ένα το άλλο.

2. Τα κτίρια συντηρούνται σωστά, επισκευάζονται και διατηρούνται καθαρά.

3. Η παραγωγή των εξαιρετικά ευαισθητοποιητικών ουσιών γίνεται σε χωριστούς χώρους.

Κατά την εκτέλεση εργασιών παραγωγής, ο παρασκευαστής αξιολογεί την ανάγκη χωριστών χώρων παραγωγής για την παραγωγή άλλων δραστικών ουσιών που είναι δυνητικά βλαβερές για την ανθρώπινη υγεία λόγω της δραστικότητάς τους ή του μολυσματικού ή τοξικού χαρακτήρα τους. Η αξιολόγηση εκτιμά τον κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία που ενέχουν οι εν λόγω δραστικές ουσίες, λαμβάνοντας υπόψη τη δραστικότητα, την τοξικότητα, τη μολυσματικότητα και τις διαδικασίες ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται. Η αξιολόγηση τεκμηριώνεται γραπτώς.

Όταν η αξιολόγηση αποδεικνύει ότι υπάρχει κίνδυνος βλάβης της ανθρώπινης υγείας, η δραστική ουσία παράγεται σε χωριστό χώρο παραγωγής.

Άρθρο 6

Εξοπλισμός

1. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την παρασκευή δραστικών ουσιών είναι κατάλληλα σχεδιασμένος, κατάλληλου μεγέθους και στην κατάλληλη θέση για την προβλεπόμενη χρήση του, για τον καθαρισμό, τη συντήρηση και, ενδεχομένως, την απολύμανσή του.

Ο εξοπλισμός κατασκευάζεται και λειτουργεί έτσι ώστε οι επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με πρώτες ύλες, με αρχικά υλικά δραστικής ουσίας, με ενδιάμεσα προϊόντα δραστικής ουσίας ή με δραστικές ουσίες να μην αλλοιώνουν την ποιότητα των πρώτων υλών, των αρχικών υλικών δραστικής ουσίας, των ενδιάμεσων προϊόντων δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών σε βαθμό που να μη συμμορφώνονται πλέον με τις προδιαγραφές που ορίζονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 1.

2. Ο παρασκευαστής ορίζει γραπτές διαδικασίες για τον καθαρισμό του εξοπλισμού και την επακόλουθη εξακρίβωση της καταλληλότητάς του για χρήση στη διεργασία παρασκευής.

3. Ο εξοπλισμός ελέγχου, ζύγισης, μέτρησης, παρακολούθησης και δοκιμής που έχει καθοριστική σημασία για τη διασφάλιση της ποιότητας της δραστικής ουσίας βαθμονομείται βάσει γραπτών διαδικασιών και καθορισμένου χρονοδιαγράμματος.

Άρθρο 7

Τεκμηρίωση και αρχεία

1. Ο παρασκευαστής καθιερώνει και διατηρεί σύστημα τεκμηρίωσης και γραπτές διαδικασίες για τη διεργασία παρασκευής.

Όλα τα έγγραφα που σχετίζονται με τη διεργασία παρασκευής συντάσσονται, επανεξετάζονται, εγκρίνονται και διανέμονται βάσει γραπτών διαδικασιών.

Ο παρασκευαστής διατηρεί αρχεία τουλάχιστον για τα ακόλουθα στοιχεία σε σχέση με τη διεργασία παρασκευής:

- 1) καθαρισμός και χρήση εξοπλισμού·
- 2) προέλευση των πρώτων υλών, των αρχικών υλικών δραστικής ουσίας και των ενδιάμεσων προϊόντων δραστικής ουσίας·
- 3) έλεγχοι σε σχέση με τις πρώτες ύλες, τα αρχικά υλικά δραστικής ουσίας και τα ενδιάμεσα προϊόντα δραστικής ουσίας·
- 4) χρήση των πρώτων υλών, των αρχικών υλικών δραστικής ουσίας και των ενδιάμεσων προϊόντων δραστικής ουσίας·
- 5) επισήμανση των δραστικών ουσιών και των υλικών συσκευασίας·
- 6) βασικές οδηγίες παραγωγής·
- 7) παραγωγή και έλεγχος παρτίδων·
- 8) εργαστηριακοί έλεγχοι.

Η έκδοση, η αναθεώρηση, η αντικατάσταση και η αφαίρεση εγγράφων που αφορούν τη διεργασία παρασκευής ελέγχεται, ενώ επίσης τηρούνται αρχεία της αναθεώρησης, αντικατάστασης και αφαίρεσης εγγράφων.

2. Όλες οι δραστηριότητες που αφορούν την ποιότητα και εκτελούνται κατά τη διεργασία παραγωγής καταγράφονται κατά τον χρόνο εκτέλεσής τους. Κάθε απόκλιση από τις γραπτές διαδικασίες που αναφέρονται στο άρθρο 7 παράγραφος 1 τεκμηριώνεται και εξηγείται. Οι αποκλίσεις που επηρεάζουν την ποιότητα της δραστικής ουσίας ή εμποδίζουν τη δραστική ουσία να ανταποκριθεί στις προδιαγραφές που αναφέρονται στο άρθρο 12 παράγραφος 1 διερευνώνται, η δε διερεύνηση και τα συμπεράσματά της τεκμηριώνονται.

3. Μετά την εκτέλεση των εργασιών παραγωγής και ελέγχου, ο παρασκευαστής διατηρεί όλα τα αρχεία παραγωγής και ελέγχου τουλάχιστον για έναν χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας. Όταν η δραστική ουσία έχει ημερομηνία επανάλιψης δοκιμής, ο παρασκευαστής διατηρεί τα αρχεία για τρία τουλάχιστον χρόνια αφότου διατεθεί στην αγορά ολόκληρη η παρτίδα.

Άρθρο 8

Διαχείριση υλικών

1. Ο παρασκευαστής εφαρμόζει γραπτές διαδικασίες για τη διασφάλιση της ποιότητας των εισερχόμενων υλικών, οι οποίες καλύπτουν τα ακόλουθα:

- 1) παραλαβή·
- 2) ταυτοποίηση·

- 3) καραντίνα·
 - 4) αποθήκευση·
 - 5) διακίνηση·
 - 6) δειγματοληψία·
 - 7) δοκιμή·
 - 8) έγκριση·
 - 9) απόρριψη.
2. Ο παρασκευαστής εφαρμόζει σύστημα για την αξιολόγηση των προμηθευτών κρίσιμων υλικών.

Άρθρο 9

Παραγωγή και έλεγχος κατά τη διεργασία παραγωγής

1. Οι εργασίες παραγωγής υπόκεινται σε ελέγχους για την παρακολούθηση και τη διόρθωση της διεργασίας παραγωγής ή για την επαλήθευση της συμμόρφωσης της δραστικής ουσίας με τις προδιαγραφές ποιότητας και καθαρότητας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 1. Οι εργασίες παραγωγής βάσει των οποίων κρίνεται ότι η δραστική ουσία πληροί τις προδιαγραφές ποιότητας που αναφέρονται στο άρθρο 12 παράγραφος 1 εκτελούνται υπό την οπτική παρακολούθηση ειδικευμένου προσωπικού ή υποβάλλονται σε ισοδύναμο έλεγχο.
2. Η ζύγιση και η μέτρηση πρώτων υλών και αρχικών υλικών δραστικής ουσίας είναι ακριβείς και διενεργούνται κατά τρόπο που δεν επηρεάζει την καταλληλότητά τους προς χρήση.
3. Οι διεργασίες παραγωγής, συμπεριλαμβανομένης κάθε εργασίας μετά τον καθαρισμό των ενδιάμεσων προϊόντων της δραστικής ουσίας, διενεργείται κατά τρόπο που εμποδίζει τη μόλυνση των πρώτων υλών, των αρχικών υλικών δραστικής ουσίας, των ενδιάμεσων προϊόντων δραστικής ουσίας και των δραστικών ουσιών από άλλα υλικά.

Άρθρο 10

Συσκευασία και επισήμανση

1. Οι περιέκτες προσφέρουν επαρκή προστασία από αλλοίωση ή μόλυνση της δραστικής ουσίας από τη στιγμή της συσκευασίας της ως τη στιγμή της χρησιμοποίησής της στην παρασκευή φαρμάκων.
2. Ελέγχεται η αποθήκευση, η εκτύπωση και η χρήση ετικετών στη συσκευασία δραστικών ουσιών. Οι ετικέτες περιέχουν τις πληροφορίες που είναι απαραίτητες για να εξασφαλίζεται η ποιότητα της δραστικής ουσίας.

Άρθρο 11

Διάθεση στην αγορά

Μια δραστική ουσία διατίθεται στην αγορά μόνον αφότου τεθεί σε ελεύθερη κυκλοφορία προς πώληση από τη μονάδα ποιότητας.

Άρθρο 12

Εργαστηριακοί έλεγχοι

1. Ο παρασκευαστής ορίζει προδιαγραφές ποιότητας και καθαρότητας για τις δραστικές ουσίες που παρασκευάζει και για τις πρώτες ύλες, τα αρχικά υλικά δραστικής ουσίας και τα ενδιάμεσα προϊόντα δραστικής ουσίας που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παραγωγής.
2. Διεξάγονται εργαστηριακές δοκιμές για την εξακρίβωση της συμμόρφωσης με τις προδιαγραφές που μνημονεύονται στην παράγραφο 1.

Ο παρασκευαστής εκδίδει πιστοποιητικά ανάλυσης για κάθε παρτίδα δραστικής ουσίας μετά από αίτηση:

- α) των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών·
- β) των παρασκευαστών δραστικών ουσιών που προμηθεύονται άμεσα ή έμμεσα τη δραστική ουσία με σκοπό την περαιτέρω επεξεργασία, τη συσκευασία, την επανασυσκευασία, την επισήμανση ή την επανεπισήμανση της δραστικής ουσίας·

- γ) των διανομέων και των μεσιτών δραστικών ουσιών·
- δ) των παρασκευαστών φαρμάκων που προμηθεύονται άμεσα ή έμμεσα τη δραστική ουσία.

3. Ο παρασκευαστής παρακολουθεί τη σταθερότητα της δραστικής ουσίας μέσω μελετών σταθερότητας. Με βάση την αξιολόγηση των στοιχείων που προκύπτουν από τις μελέτες σταθερότητας ορίζονται ημερομηνίες λήξης ή επανάληψης δοκιμής της δραστικής ουσίας. Δείγματα της δραστικής ουσίας, ορθά ταυτοποιημένα, διατηρούνται σύμφωνα με πρόγραμμα δειγματοληψίας που καταστρώνεται βάσει της διάρκειας ζωής της δραστικής ουσίας.

Άρθρο 13

Επικύρωση

Ο παρασκευαστής ορίζει και εφαρμόζει πολιτική επικύρωσης για εκείνες τις διεργασίες και τις διαδικασίες βάσει των οποίων κρίνεται ότι η δραστική ουσία πληροί τις προδιαγραφές ποιότητας και καθαρότητας που θεσπίζονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 1.

Άρθρο 14

Έλεγχος των αλλαγών

1. Ο παρασκευαστής αξιολογεί τον δυνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα της δραστικής ουσίας από κάθε αλλαγή στη διεργασία παρασκευής η οποία μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή και τον έλεγχο της δραστικής ουσίας· η αξιολόγηση γίνεται πριν εφαρμοστεί η εκάστοτε αλλαγή.
2. Αλλαγές στη διεργασία παρασκευής οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα της δραστικής ουσίας δεν εφαρμόζονται.
3. Ο παρασκευαστής δραστικής ουσίας κοινοποιεί αμέσως κάθε αλλαγή στη διεργασία παρασκευής η οποία μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα της δραστικής ουσίας στους παρασκευαστές φαρμάκων στους οποίους προμηθεύει τη δραστική ουσία.

Άρθρο 15

Απορριψη και επιστροφές

1. Οι παρτίδες δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων δραστικών ουσιών που δεν συμμορφώνονται με τις προδιαγραφές οι οποίες θεσπίζονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 1 απορρίπτονται, επισημαίνονται ως απορριφθείσες και τίθενται σε καραντίνα.
2. Ο παρασκευαστής που επανεπεξεργάζεται ή τροποποιεί απορριφθείσες παρτίδες δραστικής ουσίας οι οποίες δεν πληρούν τις προδιαγραφές ή ανακτά πρώτες ύλες και διαλύτες για να τα επαναχρησιμοποιήσει στη διεργασία παρασκευής ακολουθεί τις διαδικασίες που θεσπίζονται βάσει του άρθρου 7 παράγραφος 1 και εκτελεί τους ενδεδειγμένους ελέγχους με σκοπό να εξασφαλίσει ότι:
 - α) η επανεπεξεργασμένη ή τροποποιημένη δραστική ουσία πληροί τις προδιαγραφές ποιότητας που θεσπίζονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 1·
 - β) οι πρώτες ύλες και οι διαλύτες που ανακτήθηκαν είναι κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση τους στη διεργασία παρασκευής.
3. Οι δραστικές ουσίες που επιστρέφονται ταυτοποιούνται ως επιστραφείσες και τίθενται σε καραντίνα.

Άρθρο 16

Καταγγελίες και ανακλήσεις

1. Ο παρασκευαστής καταγράφει και διερευνά κάθε καταγγελία που αφορά θέματα ποιότητας.
2. Ο παρασκευαστής ορίζει διαδικασίες για την ανάκληση των δραστικών ουσιών από την αγορά.
3. Όταν η δραστική ουσία που αποτελεί αντικείμενο ανάκλησης θέτει σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία, ο παρασκευαστής ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές χωρίς καθυστέρηση.

Άρθρο 17

Παρασκευή βάσει σύμβασης

1. Όταν μια εργασία παρασκευής ή μια εργασία που συνδέεται με την εργασία παρασκευής πρόκειται να εκτελεστεί για λογαριασμό του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας από άλλο μέρος («επί σύμβαση παρασκευαστής»), η εν λόγω εργασία αποτελεί αντικείμενο γραπτής σύμβασης.

Η σύμβαση ορίζει σαφώς τις αρμοδιότητες του επί σύμβαση παρασκευαστή όσον αφορά τους κανόνες καλής παρασκευής.

2. Ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ελέγχει κατά πόσον συμμορφώνονται οι εργασίες που εκτελούνται από επί σύμβαση παρασκευαστή με τους κανόνες καλής παρασκευής.

3. Όταν μια εργασία παρασκευής ή μια εργασία που συνδέεται με την εργασία παρασκευής έχει ανατεθεί σε επί σύμβαση παρασκευαστή, η εν λόγω εργασία δεν ανατίθεται υπεργολαβικά σε τρίτο μέρος χωρίς τη γραπτή συγκατάθεση του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας.

Άρθρο 18

Επανασυσκευασία

Όταν η δραστική ουσία επανασυσκευάζεται από παρασκευαστή σε περιέκτη ο οποίος διαφέρει από τον αρχικό περιέκτη ως προς τον όγκο ή ως προς το υλικό ή ως προς την αδιαπερατότητα από το φως, ο παρασκευαστής εκπονεί μελέτες σταθερότητας για τη δραστική ουσία και αποδίδει ημερομηνία λήξης ή επανάληψης της δοκιμής για την ουσία με βάση τις μελέτες αυτές.

Άρθρο 19

Έναρξη ισχύος

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Αρχίζει να εφαρμόζεται στις 25 Μαΐου 2015.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 28 Μαΐου 2014.

Για την Επιτροπή
Ο Πρόεδρος
José Manuel BARROSO