



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΡΙΤΟ
ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΦΗΜΕΡΙΔΑΣ ΤΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ
Αρ. 3900 της 10ης ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2004
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ

ΜΕΡΟΣ Ι

Κανονιστικές Διοικητικές Πράξεις

Αριθμός 716

**ΟΙ ΠΕΡΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ (ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ,
ΠΡΟΜΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΙΜΩΝ) ΝΟΜΟΙ ΤΟΥ 2001 ΕΩΣ 2004**

Διάταγμα με βάση το άρθρο 103Α του Νόμου

70(Ι) του 2001 83(Ι) του 2002 35(Ι) του 2004 78(Ι) του 2004 100(Ι) του 2004	Ασκώντας τις εξουσίες που μου παρέχονται σύμφωνα με το άρθρο 103Α των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμων του 2001-2004, με το παρόν διατάσσω τα ακόλουθα:
---	--

Συνοπτικός
τίτλος

1. Το Διάταγμα αυτό θα αναφέρεται ως το περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική) Διάταγμα του 2004.

Ερμηνεία

2. Στο Διάταγμα αυτό:

70(Ι) του 2001 83(Ι) του 2002 35(Ι) του 2004 78(Ι) του 2004 100(Ι) του 2004	«Νόμος» σημαίνει τους περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμους του 2001 έως 2004.
---	---

Επίσημη 3. Στους περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Ορθή
Εφημερίδα Παρασκευαστική Πρακτική) Κανονισμούς του 2004
Παράρτημα προστίθεται το Παράρτημα, που εκτίθεται στο Πίνακα του
Τρίτο παρόντος Διατάγματος.
30.4.2004

Πίνακας

Έναρξη ισχύος 4. Το παρόν Διάταγμα τίθενται σε ισχύ από την ημέρα της
δημοσίευσης του στην Επίσημη Εφημερίδα της
Δημοκρατίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ

«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ
(Κανονισμός 17)

ΜΕΡΟΣ Ι

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Α. Αρχή

1. Ο κάτοχος άδειας παρασκευής πρέπει να παρασκευάζει φαρμακευτικά προϊόντα για να διασφαλίζεται ότι αυτά είναι κατάλληλα για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται, ότι είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και ότι δεν εκθέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο λόγω ανεπαρκούς ασφάλειας, ποιότητας ή αποτελεσματικότητας. Η επίτευξη του ποιοτικού αυτού στόχου αποτελεί ευθύνη του ανώτερου διευθυντικού προσωπικού, απαιτεί τη συμμετοχή και ανάληψη ευθυνών του προσωπικού σε πολλά διαφορετικά τμήματα και σε όλα τα επίπεδα μέσα στην επιχείρηση, των προμήθευτών της επιχείρησής και των υπεύθυνων διανομής. Για να επιτευχθεί σε αξιόπιστο βαθμό ο ποιοτικός στόχος, πρέπει να υπάρχει ένα καλά σχεδιασμένο και, σωστά εφαρμοζόμενο σύστημα διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων που να ενσωματώνει την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική και συνεπώς τον έλεγχο ποιότητας. Πρέπει να τεκμηριώνεται πλήρως και να ελέγχεται η αποτελεσματικότητά του. Όλα τα μέρη του συστήματος διασφάλισης ποιότητας πρέπει να είναι επαρκώς στελεχωμένα με προσωπικό με ανάλογες ικανότητες και επίσης να διατίθενται ο κατάλληλος και με επαρκείς εγκαταστάσεις εξοπλισμός και χώροι.

2. Οι βασικές αρχές της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής και ελέγχου ποιότητας σχετίζονται μεταξύ τους.

B. Διασφάλιση Ποιότητας Φαρμακευτικών προϊόντων

3. Η διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων είναι μία αρχή ευρείας έκτασης που καλύπτει όλα τα ζητήματα που, ανεξαρτήτως ή συλλογικώς, επηρεάζουν την ποιότητα ενός προϊόντος. Είναι το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων που γίνονται με σκοπό να εξασφαλιστεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι της απαιτούμενης ποιότητας για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται. Η διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων ενσωματώνει συνεπώς την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.

4. Το σύστημα διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων που θεωρείται κατάλληλο για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- (α) τα φαρμακευτικά προϊόντα σχεδιάζονται και αναπτύσσονται με τρόπο που να λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής και των κανόνων καλής εργαστηριακής πρακτικής,

- (β) υπάρχουν σαφείς προδιαγραφές των διαδικασιών παρασκευής και έχει υιοθετηθεί η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική,
- (γ) οι ευθύνες της διεύθυνσης είναι σαφώς καθορισμένες,
- (δ) γίνονται οι απαιτούμενες ενέργειες για την παρασκευή, προμήθεια και χρησιμοποίηση των σωστών πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας,
- (ε) εκτελούνται όλοι οι αναγκαίοι έλεγχοι στα ενδιάμεσα προϊόντα και κάθε άλλος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παρασκευής καθώς και έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας,
- (στ) το τελικό προϊόν έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σωστά, σύμφωνα με τις καθορισμένες διαδικασίες,
- (ζ) τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πωλούνται ή κυκλοφορούν πριν ένα ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παρασκευής έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας αλλά και γενικότερα των διατάξεων του Νόμου,
- (η) υπάρχουν οι αναγκαίες ρυθμίσεις ώστε να διασφαλίζουν όσο είναι δυνατόν, ότι φαρμακευτικά προϊόντα αποθηκεύονται, διανέμονται και υπόκεινται στους αναγκαίους χειρισμούς ώστε η ποιότητα να διατηρείται καθ'όλο το διάστημα του χρόνου ζωής τους,
- (θ) υπάρχει διαδικασία για αυτοεπιθεώρηση και η γενική επισκόπηση ποιότητας με την οποία να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα η αποτελεσματικότητα και το εφάρμοσιμο του συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων.

Γ. Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (GMP)

5. Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική είναι το μέρος εκείνο της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων με το οποίο εξασφαλίζεται ότι τα προϊόντα παράσκευάζονται και ελέγχονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που αρμόζουν στη χρήση για την οποία προορίζονται και όπως απαιτείται από την άδεια κυκλοφορίας.

6. Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική αναφέρεται τόσο στην ποιότητα όσο και στον έλεγχο ποιότητας. Οι βασικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής είναι ότι:

- (α) όλες οι διαδικασίες παρασκευής καθορίζονται σαφώς, επανεξετάζονται συστηματικώς υπό το φως της εμπειρίας για να αποδεικνύεται ότι είναι κατάλληλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων της απαιτούμενης ποιότητας και πληρούν τις προδιαγραφές τους,

- (β) τα βασικά στάδια των διαδικασιών παρασκευής και οι σημαντικές αλλαγές στη μέθοδο υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας,
- (γ) παρέχονται όλα τα αναγκαία μέσα για την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, συμπεριλαμβανομένων και των ακόλουθων:
 - (i) κατάλληλος ειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό·
 - (ii) επαρκείς εγκαταστάσεις και χώροι·
 - (iii) κατάλληλος εξοπλισμός και υπηρεσίες·
 - (iv) σωστά υλικά, περιέκτες και ετικέτες·
 - (v) εγκεκριμένες διαδικασίες και οδηγίες·
 - (vi) κατάλληλη αποθήκευση και μεταφορά,
- (δ) οι οδηγίες και διαδικασίες είναι γραμμένες με καθοδηγητικό τρόπο με σαφή γλώσσα (χωρίς διφορούμενες έννοιες) και εφαρμόζονται στο συγκεκριμένο πλαίσιο εργασίας,
- (ε) οι χειριστές είναι εκπαιδευμένοι για να εκτελούν τις διαδικασίες σωστά,
- (στ) τηρούνται στοιχεία χειρόγραφα και/ή με καταγραφικά όργανα, κατά τη διάρκεια της παρασκευής που να αποδεικνύουν ότι όλα τα απαιτούμενα στάδια από τις καθορισμένες διαδικασίες και οδηγίες πραγματοποιήθηκαν και ότι η ποσότητα του προϊόντος ήταν όπως η αναμενόμενη· κάθε σημαντική απόκλιση καταγράφεται και διερευνάται λεπτομερώς,
- (ζ) τηρούνται σε κατάλληλη μορφή που να παρέχει τη δυνατότητα άνετης πρόσβασης τα γραπτά στοιχεία για την παρασκευή και τη διανομή με τα οποία μπορεί να διερευνηθεί το ιστορικό μίας παρτίδας,
- (η) η χονδρική πώληση των προϊόντων ελαχιστοποιεί κάθε κίνδυνο για την ποιότητα τους,
- (θ) υπάρχει διαθέσιμο σύστημα για την ανάκληση οποιασδήποτε παρτίδας προϊόντος, από την κυκλοφορία,
- (ι) στην περίπτωση ύπαρξης παραπόνων για προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά αυτά εξετάζονται, οι αιτίες των ποιοτικών ελαττωμάτων διερευνώνται και λαμβάνονται τα ενδεδειγμένα μέτρα για τα ελαττωματικά προϊόντα και για να προληφθεί η επανεμφάνιση τους.

Δ. Έλεγχος Ποιότητας

7. Έλεγχος ποιότητας είναι το μέρος εκείνο της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής που ασχολείται με τη δειγματοληψία, προδιαγραφές, δοκιμασία και με την οργάνωση, τεκμηρίωση και διαδικασίες αποδέσμευσης που εξασφαλίζουν ότι εκτελούνται πράγματι οι αναγκαίες και σχετικές δοκιμές και ότι τα υλικά δεν αποδεσμεύονται προς χρήση ούτε τα προϊόντα αποδεσμεύονται προς πώληση ή κυκλοφορία, μέχρις ότου να κριθεί ότι η ποιότητα τους είναι ικανοποιητική.

8. Οι βασικές απαιτήσεις του ελέγχου ποιότητας είναι ότι:

- (α) για τη δειγματοληψία, επιθεώρηση και δοκιμασία των πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας, ενδιάμεσων, χύμα και τελικών προϊόντων, και όπου είναι σκόπιμο για τον έλεγχο περιβαλλοντικών συνθηκών για τους σκοπούς της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής διατίθενται επαρκή μέσα, εκπαιδευμένο προσωπικό και εγκεκριμένες διαδικασίες,
- (β) τα δείγματα των πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας, ενδιάμεσων προϊόντων, χύμα προϊόντων και τελικών προϊόντων λαμβάνονται από προσωπικό με μεθόδους εγκεκριμένες από τον έλεγχο ποιότητας,
- (γ) οι μέθοδοι ελέγχου υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας,
- (δ) τηρούνται στοιχεία χειρόγραφα και/ή με καταγραφικά όργανα, που καταδεικνύουν ότι εκτελέστηκαν πράγματι όλες οι διαδικασίες που απαιτούνται για τη δειγματοληψία, επιθεώρηση και έλεγχο· κάθε απόκλιση καταγράφεται και διερευνάται λεπτομερώς,
- (ε) τα τελικά προϊόντα περιέχουν δραστικά συστατικά σύμφωνα με την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας, είναι της απαιτούμενης καθαρότητας και τοποθετούνται στον κατάλληλο περιέκτη με τη σωστή επισήμανση,
- (στ) τηρούνται στοιχεία για τα αποτελέσματα της επιθεώρησης και διενεργείται επίσημη εκτίμηση των δοκιμών των υλικών, των ενδιάμεσων, χύμα και τελικών προϊόντων ως προς τις προδιαγραφές· η εκτίμηση του προϊόντος περιλαμβάνει εξέταση και αξιολόγηση σχετικών με την παρασκευή εγγράφων στοιχείων και εκτίμηση τυχόν αποκλίσεων από καθορισμένες διαδικασίες,
- (ζ) καμία παρτίδα προϊόντος δεν αποδεσμεύεται για πώληση ή κυκλοφορία πριν να υπάρξει πιστοποίηση από ειδικευμένο πρόσωπο ότι είναι σύμφωνο με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας,
- (η) τηρούνται επαρκή δείγματα αναφοράς πρώτων υλών και προϊόντων ώστε να είναι δυνατή η μελλοντική εξέταση του προϊόντος εφόσον χρειασθεί· το προϊόν κρατείται στην τελική του συσκευασία εκτός κι αν παρασκευάζεται σε εξαιρετικά μεγάλες συσκευασίες.

ΜΕΡΟΣ II ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

A. Αρχή

1. Η καθιέρωση και διατήρηση ικανοποιητικού συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και η ορθή παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων εξαρτάται από το ανθρώπινο στοιχείο. Για το λόγο αυτό πρέπει να υπάρχει επαρκές ειδικευμένο προσωπικό για να εκτελεί τα καθήκοντα που ανάγονται στην ευθύνη του παρασκευαστή. Τα άτομα πρέπει να έχουν σαφή γνώση των ευθυνών τους οι οποίες πρέπει να είναι καταγεγραμμένες. Όλο το προσωπικό πρέπει να είναι ενήμερο της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής που έχει σχέση με αυτούς και να υπόκειται σε αρχική και συνεχή εκπαίδευση, συμπεριλαμβανομένων και οδηγιών υγιεινής, ανάλογα με τις ανάγκες του.

B. Γενικά

2. Ο παρασκευαστής πρέπει να έχει επαρκή αριθμό προσωπικού με τα αναγκαία προσόντα και πρακτική εμπειρία. Οι ευθύνες που ανατίθενται σε κάθε άτομο δεν πρέπει να είναι εκτεταμένες σε βαθμό που να μπορεί να παρουσιαστεί κίνδυνος για την ποιότητα.

3. Ο παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα οργανωτικό διάγραμμα. Πρόσωπα σε υπεύθυνες θέσεις πρέπει να έχουν ειδικά καθήκοντα καταγεγραμμένα σε γραπτές περιγραφές εργασιακών καθηκόντων και επαρκή εξουσιοδότηση για την εκτέλεση των καθηκόντων τους. Τα καθήκοντα τους δύναται να μεταβιβαστούν σε εξουσιοδοτημένους αντικαταστάτες με ικανοποιητικό επίπεδο προσόντων. Δεν πρέπει να υπάρχουν κενά ή αδικαιολόγητες επικαλύψεις στις ευθύνες του προσωπικού εκείνου που έχει σχέση με την εφαρμογή της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

Γ. Στελεχικό Προσωπικό

4. Στο στελεχικό προσωπικό περιλαμβάνεται ο επικεφαλής της παρασκευής, ο επικεφαλής του ποιοτικού ελέγχου και, αν από τα πρόσωπα αυτά ένα τουλάχιστον δεν είναι υπεύθυνο για τα καθήκοντα που περιγράφονται στα άρθρα 45 και 46 του Νόμου, το ή τα ειδικευμένα πρόσωπα που έχουν οριστεί για το σκοπό αυτό. Κανονικά, θέσεις κλειδιά πρέπει να κατέχονται από προσωπικό πλήρους απασχόλησης. Οι επικεφαλείς της παρασκευής και του ποιοτικού ελέγχου πρέπει να είναι ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο. Σε μεγάλες επιχειρήσεις, δύναται να απαιτείται να μεταβιβαστούν ορισμένες από τις αρμοδιότητες που αναφέρονται στις παραγράφους 6, 7 και 8 πιο κάτω.

5. Τα καθήκοντα του ή των ειδικευμένων προσώπων καθορίζονται στα άρθρα 45 και 46 του Νόμου.

6. Ο επικεφαλής του τμήματος παρασκευής έχει τα ακόλουθα καθήκοντα:

(α) να εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα παρασκευάζονται και

εναποθηκεύονται σύμφωνα με την ενδεδειγμένη τεκμηρίωση για να επιτυγχάνεται η απαιτούμενη ποιότητα,

- (β) να εγκρίνει τις οδηγίες σχετικά με τις παρασκευαστικές διαδικασίες και να εξασφαλίζει την αυστηρή εφαρμογή τους,
- (γ) να εξασφαλίζει ότι τα γραπτά στοιχεία της παρασκευής εκτιμώνται και υπογράφονται από ένα εξουσιοδοτημένο πρόσωπο πριν αυτά σταλούν στο τμήμα ελέγχου ποιότητας,
- (δ) να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματος του,
- (ε) να εξασφαλίζει ότι γίνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας,
- (στ) να εξασφαλίζει ότι η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματός του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες.

7. Ο επικεφαλής του τμήματος ελέγχου ποιότητας έχει τα ακόλουθα καθήκοντα:

- (α) να εγκρίνει ή απορρίπτει, κατά το πως κρίνει ορθό, πρώτες ύλες, υλικά συσκευασίας, και ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα,
- (β) να αξιολογεί τα γραπτά στοιχεία της παρτίδας,
- (γ) να εξασφαλίζει ότι εκτελούνται όλες οι αναγκαίες δοκιμές,
- (δ) να εγκρίνει προδιαγραφές, οδηγίες δειγματοληψίας, μεθόδους ελέγχων και άλλες διαδικασίες ελέγχου ποιότητας,
- (ε) να εγκρίνει και ελέγχει τους βάσει σύμβασης αναλυτές,
- (στ) να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματος του,
- (ζ) να εξασφαλίζει ότι εκτελούνται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση αξιοπιστίας,
- (η) να εξασφαλίζει ότι η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματός του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες.

8. Οι επικεφαλείς των τμημάτων παρασκευής και ελέγχου ποιότητας μοιράζονται ή ασκούν από κοινού ορισμένα καθήκοντα σχετικά με την ποιότητα. Σ'αυτά μπορούν να περιλαμβάνονται:

- (α) η έγκριση γραπτών διαδικασιών και άλλων κειμένων, συμπεριλαμβανομένων και τροποποιήσεων,
- (β) η παρακολούθηση και καταγραφή καθώς και ο έλεγχος του εργασιακού περιβάλλοντος,
- (γ) η υγιεινή του εργοστασίου,
- (δ) ο έλεγχος και η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των διαδικασιών,
- (ε) η εκπαίδευση,
- (στ) η έγκριση και παρακολούθηση προμηθευτών υλικών,
- (ζ) η έγκριση και παρακολούθηση των βάσει σύμβασης παρασκευαστών,
- (η) ο καθορισμός και παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης για υλικά και προϊόντα,
- (θ) η τήρηση των γραπτών στοιχείων,
- (ι) η παρακολούθηση της τήρησης των απαιτήσεων της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής,
- (ια) η επιθεώρηση, διερεύνηση και λήψη δειγμάτων για την παρακολούθηση παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.

Δ. Εκπαίδευση

9. Ο παρασκευαστής πρέπει να φροντίζει για την παροχή εκπαίδευσης σε όλο το προσωπικό, το οποίο λόγω καθηκόντων εργάζεται στους χώρους παρασκευής ή των εργαστηρίων ελέγχου, συμπεριλαμβανομένου και του τεχνικού προσωπικού, του προσωπικού συντήρησης και του προσωπικού καθαρισμού, καθώς επίσης και σε κάθε άλλο μέλος του προσωπικού, του οποίου οι δραστηριότητες μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.

10. Εκτός από τη βασική εκπαίδευση σχετικά με την θεωρία και την πράξη της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, στο νεοπροσλαμβανόμενο προσωπικό πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση ανάλογα με τα καθήκοντα που του ανατίθενται. Πρέπει επίσης να παρέχεται και μία σε συνεχή βάση εκπαίδευση και να γίνεται περιοδικώς μία εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της στην πράξη. Πρέπει να υπάρχουν προγράμματα εκπαίδευσης, εγκεκριμένα είτε από τον επικεφαλής της παρασκευής είτε από τον επικεφαλής του ποιοτικού ελέγχου, αναλόγως. Για την εκπαίδευση πρέπει να κρατούνται γραπτά στοιχεία.

11. Προσωπικό που εργάζεται σε χώρους όπου υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης, όπως σε καθαρούς χώρους ή περιοχές όπου χρησιμοποιούνται πολύ δραστικά, τοξικά, μολυσματικά ή ευαίσθητοποιούντα υλικά, πρέπει να λαμβάνει ειδική εκπαίδευση.

12. Επισκέπτες ή μη εκπαιδευμένο προσωπικό πρέπει, κατά προτίμηση, να μη γίνονται δεκτοί στους χώρους παρασκευής και ποιοτικού ελέγχου. Αν αυτό είναι αναπόφευκτο, πρέπει να τους γίνεται μία εκ των προτέρων ενημέρωση, ιδιαίτερα στο θέμα της προσωπικής υγιεινής και της επιβαλλόμενης προστατευτικής ενδυμασίας. Πρέπει επίσης να επιβλέπονται στενά.

13. Κατά τη διάρκεια των εκπαιδευτικών σεμιναρίων πρέπει να συζητείται σε πλήρη έκταση η έννοια της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και τα μέτρα που μπορούν να βελτιώσουν την κατανόηση και εφαρμογή της.

Ε.Υγιεινή Προσωπικού

14. Πρέπει να καθιερώνονται και να προσαρμόζονται στις διάφορες ανάγκες του εργοστασίου, λεπτομερή προγράμματα υγιεινής. Στα προγράμματα αυτά πρέπει να περιλαμβάνονται κανόνες σχετικά με την υγεία, πρακτικές υγιεινής και ενδυμασία του προσωπικού. Οι κανόνες αυτοί πρέπει να κατανοούνται και ακολουθούνται με αυστηρότητα από κάθε πρόσωπο που, λόγω των καθηκόντων του, εισέρχεται στους χώρους παρασκευής και ελέγχου. Τα προγράμματα υγιεινής πρέπει να προάγονται από τη διεύθυνση και να συζητούνται ευρέως κατά τη διάρκεια των εκπαιδευτικών σεμιναρίων.

15. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να εξασφαλίζουν, όσο είναι πρακτικώς εφικτό, ότι κανένα πρόσωπο προσβεβλημένο από μεταδοτική ασθένεια ή με ανοικτές πληγές στην εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματος του δεν ασχολείται με τη παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.

16. Όλο το προσωπικό πρέπει, κατά την πρόσληψη, να υποβάλλεται σε ιατρική εξέταση. Αποτελεί ευθύνη του παρασκευαστή να υπάρχουν οδηγίες που να εξασφαλίζουν ότι ενημερώνονται σχετικά με συνθήκες υγείας που μπορεί να έχουν σημασία. Μετά την πρώτη ιατρική εξέταση, πρέπει να γίνονται εξετάσεις, όταν χρειάζεται, σχετικές με την εργασιακή προσωπική υγεία.

17. Κάθε πρόσωπο που εισέρχεται στους χώρους παρασκευής πρέπει να φορεί προστατευτικά ενδύματα, κατάλληλα για την εργασία που πρόκειται να εκτελέσει.

18. Η χρήση φαγητού ή ποτού, το μάσημα τσίχλας ή το κάπνισμα, ή η διατήρηση φαγητών, ποτών, υλικών καπνίσματος ή η προσωπική φαρμακευτική αγωγή στους χώρους παρασκευής και αποθήκευσης απαγορεύεται. Γενικά, κάθε ανθυγιεινή πρακτική στους χώρους παρασκευής ή σε οποιοδήποτε άλλο χώρο όπου το προϊόν μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς, πρέπει να απαγορεύεται.

19. Η άμεση επαφή των χεριών του χειριστή με το εκτεθειμένο προϊόν καθώς επίσης και με κάθε μέρος του εξοπλισμού που έρχεται σε επαφή με το προϊόν, πρέπει να αποφεύγεται.

20. Το προσωπικό πρέπει να καθοδηγείται στο να χρησιμοποιεί τα μέσα πλυσίματος των χεριών.

Υποπα- 21. Κάθε ειδική απαίτηση για την παρασκευή ειδικών ομάδων προϊόντων, για
ρτήματα. παράδειγμα στείρων παρασκευασμάτων, καλύπτεται από τα Υποπαρρητήματα.

ΜΕΡΟΣ III ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

A. Αρχή

1. Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός πρέπει να τοποθετούνται, σχεδιάζονται, παρασκευάζονται, προσαρμόζονται και συντηρούνται έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στις εργασίες που εκτελούνται. Η μελέτη κατασκευής και το σχέδιο τους πρέπει να στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου σφαλμάτων και να επιτρέπουν τον αποτελεσματικό καθαρισμό και συντήρησή τους για να αποφεύγεται διασταυρούμενη επιμόλυνση, από σκόνη ή έλλειψη καθαριότητας και γενικά κάθε δυσμενής επίδραση στην ποιότητα των προϊόντων.

B. Εγκαταστάσεις

2. Γενικά

2.1 Οι εγκαταστάσεις πρέπει να βρίσκονται σε περιβάλλον το οποίο, εξεταζόμενο σε συνδυασμό με μέτρα προστασίας της παρασκευής, παρουσιάζει τον ελάχιστο κίνδυνο πρόκλησης επιμόλυνσης σε υλικά ή προϊόντα.

2.2 Οι εγκαταστάσεις πρέπει να συντηρούνται με προσοχή, έτσι ώστε οι επιδιορθώσεις και οι εργασίες συντήρησης να μην εμφανίζουν κανένα κίνδυνο για την ποιότητα των προϊόντων. Πρέπει να καθαρίζονται και, όπου πρέπει, να απολυμαίνονται σύμφωνα με λεπτομερείς γραπτές διαδικασίες.

2.3 Ο φωτισμός, η θερμοκρασία, η υγρασία και ο εξαερισμός πρέπει να είναι κατάλληλος έτσι ώστε να μην επηρεάζονται δυσμενώς, αμέσως ή εμμέσως, είτε τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια παρασκευής και εναποθήκευσης, είτε η ακριβής λειτουργία του εξοπλισμού.

2.4 Οι εγκαταστάσεις πρέπει να σχεδιάζονται και εξοπλίζονται έτσι ώστε να παρέχουν τη μέγιστη δυνατή προστασία ενάντια στην είσοδο εντόμων ή άλλων ζώων.

2.5 Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για να παρεμποδίζεται η είσοδος μη εξουσιοδοτημένων προσώπων. Οι χώροι παρασκευής, εναποθήκευσης και ποιοτικού ελέγχου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν περάσματα από προσωπικό που δεν εργάζεται σ' αυτούς.

3. Χώρος Παρασκευής

3.1 Για να ελαχιστοποιείται περίπτωση σοβαρής φαρμακογενούς βλάβης λόγω

διασταυρούμενης επιμόλυνσης, για την παρασκευή ειδικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως πολύ ευαισθητοποιούντα υλικά, π.χ. πενικιλίνες, ή βιολογικά παρασκευάσματα, π.χ. από ζώντες μικροοργανισμούς, πρέπει να διατίθενται ιδιαίτερες και αυτόνομες εγκαταστάσεις. Η παρασκευή ορισμένων πρόσθετων προϊόντων, όπως ορισμένα αντιβιοτικά, ορισμένες ορμόνες, ορισμένα κυτταροτοξικά, ορισμένα πολύ δραστικά φαρμακευτικά προϊόντα και μη φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να μη γίνεται στις ίδιες εγκαταστάσεις. Για τα προϊόντα αυτά, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορεί να γίνει αποδεκτή η αρχή της πλήρωσης στον ίδιο χώρο με χρονικό διαχωρισμό υπό την προϋπόθεση ότι λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις και γίνονται οι αναγκαίοι έλεγχοι και επιβεβαίωση αξιοπιστίας. Σε εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων δεν πρέπει να επιτρέπεται η παρασκευή συνθετικών δηλητηρίων, όπως παρασιτοκτόνων και ζιζανιοκτόνων.

3.2 Οι εγκαταστάσεις πρέπει, κατά προτίμηση, να είναι διαμορφωμένες με τέτοιο τρόπο ώστε η παρασκευή να μπορεί να γίνεται σε χώρους που συνδέονται με μία λογική σειρά που αντιστοιχεί στην αλληλουχία των εργασιών και στα απαραίτητα επίπεδα καθαριότητας.

3.3 Η επάρκεια του χώρου εργασίας και αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της παρασκευής πρέπει να επιτρέπει τη μεθοδική και ορθολογική τοποθέτηση εξοπλισμού και υλικών ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σύγχυσης μεταξύ διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων ή των συστατικών τους, να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παράλειψης ή εσφαλμένης εφαρμογής κάποιου από τα στάδια παρασκευής ή ελέγχου.

3.4 Όπου πρώτες ύλες και πρωταρχικά υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα εκτίθενται στο περιβάλλον, οι εσωτερικές επιφάνειες (τοίχοι, πατώματα και οροφές) πρέπει να είναι λείες, χωρίς ραγίσματα και ανοικτούς αρμούς, να μη πέφτουν από αυτές λεπτώς διαμερισμένα υλικά και να επιτρέπουν τον εύκολο και αποτελεσματικό καθαρισμό και, αν χρειάζεται, απολύμανση.

3.5 Οι σωληνώσεις, τα φωτιστικά, οι εξαερισμοί και άλλες υπηρεσίες πρέπει να σχεδιάζονται και τοποθετούνται σε μέρη που να αποφεύγεται η δημιουργία εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για λόγους συντήρησης, πρέπει, όσο είναι δυνατόν, να είναι προσιτές από το εξωτερικό των χώρων παρασκευής.

3.6 Οι αποχετεύσεις πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους και να έχουν φρεάτια συλλογής. Όπου είναι δυνατόν, τα ανοικτά κανάλια πρέπει να αποφεύγονται αλλά, αν είναι αναγκαίο, τότε αυτά πρέπει να είναι ρηχά ώστε να είναι εύκολος ο καθαρισμός και η απολύμανση τους.

3.7 Οι χώροι παρασκευής πρέπει να αερίζονται επαρκώς, με μέσα ελέγχου του αέρα (συμπεριλαμβανομένης της θερμοκρασίας και, όπου απαιτείται, της υγρασίας και φιλτραρίσματος) κατάλληλα και για τα προϊόντα, και για τις εργασίες που γίνονται μέσα σ'αυτούς και για το εξωτερικό περιβάλλον.

Το ζύγισμα πρώτων υλών πρέπει να γίνεται σε ξεχωριστό δωμάτιο ζύγισης σχεδιασμένο για τον σκοπό αυτό.

3.8 Σε περιπτώσεις που δημιουργείται σκόνη, όπως κατά τη δειγματοληψία, τη ζύγιση, την ανάμειξη, την κατεργασία και τη συσκευασία ξηρών προϊόντων, πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα για να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και να διευκολύνεται ο καθαρισμός.

3.9 Οι εγκαταστάσεις για τη συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να σχεδιάζονται ειδικώς και να διαμορφώνονται έτσι ώστε να αποφεύγονται αναμείξεις ή διασταυρούμενες επιμολύνσεις.

3.10 Οι χώροι παρασκευής πρέπει να φωτίζονται καλά, ιδιαίτερα όπου εκτελούνται οπτικοί εν σειρά έλεγχοι.

3.11 Οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παρασκευής πρέπει να γίνονται μέσα στο χώρο παρασκευής, υπό την προϋπόθεση ότι δεν επάγουν κανένα κίνδυνο για την παρασκευή.

4. Χώροι Αποθήκευσης

4.1 Οι χώροι εναποθήκευσης πρέπει να έχουν επαρκή χωρητικότητα ώστε να μπορεί να γίνεται μεθοδική εναποθήκευση των διαφόρων κατηγοριών υλικών και προϊόντων: πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα, προϊόντα σε καραντίνα, προϊόντα αποδεδουλευμένα, απορριφθέντα, επιστραφέντα ή ανακληθέντα.

4.2 Οι χώροι εναποθήκευσης πρέπει να σχεδιάζονται ή προσαρμόζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζουν καλές συνθήκες αποθήκευσης. Ιδιαίτερως, πρέπει να είναι καθαροί και ξηροί και να διατηρούνται μέσα σε αποδεκτά όρια θερμοκρασίας. Όπου απαιτούνται ειδικές συνθήκες αποθήκευσης, όπως θερμοκρασία, υγρασία, αυτές πρέπει να παρέχονται, ελέγχονται, παρακολουθούνται και καταγράφονται.

4.3 Χώροι υποδοχής και διαμετακόμισης, πρέπει να παρέχουν προστασία σε υλικά και προϊόντα από τον καιρό. Οι χώροι υποδοχής πρέπει να είναι σχεδιασμένοι και εφοδιασμένοι έτσι ώστε να μπορούν, αν χρειάζεται, οι περιέκτες των εισερχομένων υλικών να καθαρίζονται πριν από την αποθήκευση.

4.4 Όπου η καραντίνα εξασφαλίζεται με αποθήκευση σε ξεχωριστούς χώρους, οι χώροι αυτοί πρέπει να φέρουν σαφή επισήμανση και η πρόσβαση σ' αυτούς να επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένα πρόσωπα. Κάθε σύστημα που αντικαθιστά τη φυσική καραντίνα πρέπει να προσφέρει την ισοδύναμη ασφάλεια.

4.5 Για τις πρώτες ύλες πρέπει κανονικά να υπάρχει ένας ξεχωριστός χώρος δειγματοληψίας. Αν η δειγματοληψία διενεργείται στο χώρο αποθήκευσης, πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να εμποδίζεται η επιμόλυνση ή η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

4.6 Για την εναποθήκευση απορριφθέντων, ανακληθέντων ή επιστραφέντων υλικών ή προϊόντων πρέπει να διατίθενται απομονωμένοι χώροι.

4.7 Πολύ δραστικά υλικά ή προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται σε ασφαλή χώρο.

4.8 Τα τυπωμένα υλικά συσκευασίας θεωρούνται κρίσιμα, πρέπει να συμφωνούν με τις προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ασφαλή αποθήκευση των υλικών αυτών.

5. Χώροι Ποιοτικού Ελέγχου

5.1 Κανονικά, τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου πρέπει να χωρίζονται από τους χώρους παρασκευής. Τούτο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εργαστήρια που προορίζονται για τον έλεγχο βιολογικών προϊόντων, μικροβιολογικών προϊόντων και ραδιοϊσοτόπων, που πρέπει επίσης να είναι χωρισμένα το ένα από το άλλο.

5.2 Τα εργαστήρια ελέγχου πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι κατάλληλα για τις εργασίες που πρόκειται να εκτελούνται σ'αυτά. Πρέπει να παρέχεται επαρκής χώρος για να αποφεύγονται αναμειξεις και διασταυρούμενες επιμολύνσεις. Πρέπει να υπάρχει επαρκής κατάλληλος χώρος εναποθήκευσης για δείγματα και αρχεία.

5.3 Μπορεί, για την προστασία ευαίσθητων οργάνων όπως από δονήσεις, ηλεκτρικές παρεμβολές, υγρασία, να χρειάζονται ξεχωριστά δωμάτια.

5.4 Σε εργαστήρια στα οποία μεταχειρίζονται ορισμένες ειδικές ουσίες, όπως βιολογικά ή ραδιενεργά δείγματα, χρειάζονται ειδικές απαιτήσεις.

6. Βοηθητικοί Χώροι

6.1 Οι χώροι αναψυχής και ανάπαυσης πρέπει να είναι ξεχωριστοί από τους άλλους χώρους.

6.2 Οι εγκαταστάσεις για αποδυτήρια, για πλύσιμο καθώς επίσης και οι τουαλέτες πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμες και επαρκείς για τον αριθμό των χρηστών. Οι τουαλέτες δεν πρέπει να επικοινωνούν άμεσα με τους χώρους παρασκευής ή εναποθήκευσης.

6.3 Τα συνεργεία συντήρησης πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ανεξάρτητα από τους χώρους παρασκευής. Αν στους χώρους παρασκευής αποθηκεύονται εξαρτήματα και εργαλεία, αυτά πρέπει να κρατούνται σε χώρους ή ερμάρια που προορίζονται ειδικά για το σκοπό αυτό.

6.4 Οι χώροι σταυλισμού των ζώων πρέπει να είναι καλά απομονωμένοι από τους άλλους χώρους, με ξεχωριστή είσοδο (πρόσβαση ζώων) και με εγκαταστάσεις αερισμού.

Γ. Εξοπλισμός

7. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή πρέπει να σχεδιάζεται, τοποθετείται και συντηρείται έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στους σκοπούς για τους οποίους προορίζεται.

8. Οι εργασίες επιδιορθώσεων και συντήρησης δεν πρέπει να παρουσιάζουν κινδύνους για την ποιότητα των προϊόντων.

9. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή των προϊόντων, πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να μπορεί να καθαρίζεται εύκολα και πλήρως. Πρέπει να καθαρίζεται σύμφωνα με λεπτομερείς και γραπτές διαδικασίες και να αποθηκεύεται μόνο σε καθαρή και ξηρή κατάσταση.

10. Ο εξοπλισμός πλυσίματος και καθαρισμού πρέπει να επιλέγεται και χρησιμοποιείται έτσι ώστε να μην αποτελεί πηγή επιμόλυνσης.

11. Ο εξοπλισμός πρέπει να εγκαθίσταται με τέτοιο τρόπο ώστε να προλαμβάνεται κάθε κίνδυνος επιμόλυνσης ή σφάλματος.

12. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή δεν πρέπει να παρουσιάζει κινδύνους για τα προϊόντα. Τα μέρη του εξοπλισμού παρασκευής που έρχονται σε επαφή με το προϊόν δεν πρέπει να αντιδρούν με αυτό, να μεταφέρουν ή να απορροφούν ουσίες σε έκταση τέτοια που θα μπορούσε να επηρεασθεί η ποιότητα του προϊόντος και να παρουσιασθεί έτσι κάποια βλάβη.

13. Για τις εργασίες της παρασκευής και του ελέγχου πρέπει να διατίθενται ζυγοί και όργανα μέτρησης κατάλληλης κλίμακας και ακριβείας.

14. Τα όργανα μέτρησης, ζύγισης, καταγραφής και ελέγχου πρέπει να ρυθμίζονται (βαθμονομούνται) και ελέγχονται σε τακτά διαστήματα με κατάλληλες μεθόδους. Πρέπει από τις δοκιμές αυτές να κρατούνται επαρκή γραπτά στοιχεία.

15. Οι σταθερές σωληνώσεις πρέπει να επισημαίνονται σαφώς ως προς το περιεχόμενο τους και, όπου μπορεί, για τη διεύθυνση ροής τους.

16. Σωλήνες για απεσταγμένο, απιονισμένο και, όπου πρέπει, και άλλοι υδροσωλήνες πρέπει να απολυμαίνονται με βάση γραπτές διαδικασίες όπου καθορίζονται λεπτομερώς τα όρια δράσης για μικροβιολογική επιμόλυνση και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται.

17. Ο ελαττωματικός εξοπλισμός πρέπει, αν είναι δυνατόν, να απομακρύνεται από τους χώρους παρασκευής και ελέγχου ποιότητας, ή τουλάχιστον να επισημαίνεται σαφώς ως ελαττωματικός.

ΜΕΡΟΣ IV ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

A. Αρχή

1. Η καλή τεκμηρίωση συνιστά ουσιώδες τμήμα του συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων. Η γραπτή και με σαφήνεια τεκμηρίωση παρεμποδίζει σφάλματα από προφορική συνεννόηση και επιτρέπει τη διερεύνηση του ιστορικού μιας παρτίδας. Οι προδιαγραφές, οι μέθοδοι παρασκευής και οδηγίες, οι διαδικασίες και τα αρχεία πρέπει να είναι χωρίς

σφάλματα και γραπτά. Το ευανάγνωστο των κειμένων έχει πρωταρχική σπουδαιότητα.

B. Γενικά

2. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιγράφουν λεπτομερώς τις απαιτήσεις στις οποίες πρέπει να συμφωνούν τα προϊόντα ή τα υλικά που χρησιμοποιούνται ή λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Αυτές χρησιμεύουν ως βάση για αξιολόγηση της ποιότητας.

2.1 Οι μέθοδοι παρασκευής και οι οδηγίες για την εκτέλεση παρασκευής και συσκευασίας πρέπει να αναφέρουν όλες τις χρησιμοποιούμενες πρώτες ύλες και καθορίζουν κάθε παρασκευαστική και συσκευαστική εργασία.

2.2 Οι διαδικασίες δίνουν κατευθύνσεις για την εκτέλεση ορισμένων εργασιών όπως ο καθαρισμός, η ένδυση, ο περιβαλλοντικός έλεγχος, η δειγματοληψία, ο εργαστηριακός έλεγχος και ο εξοπλισμός.

2.3 Τα αρχεία παρέχουν το ιστορικό κάθε παρτίδας ενός προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης και της διανομής του, καθώς επίσης και κάθε άλλο σχετικό συμβάν που αναφέρεται στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.

3. Τα έγγραφα τεκμηρίωσης πρέπει να σχεδιάζονται, ετοιμάζονται, αναθεωρούνται και διανέμονται με κάθε δυνατή φροντίδα. Πρέπει να συμφωνούν με τα σχετικά μέρη των φακέλων των αδειών παρασκευής και κυκλοφορίας.

4. Τα έγγραφα πρέπει να εγκρίνονται, υπογράφονται και χρονολογούνται από ενδεδειγμένα και εξουσιοδοτημένα πρόσωπα.

5. Τα έγγραφα πρέπει να έχουν σαφές περιεχόμενο: τίτλος, φύση και σκοπός πρέπει να δηλώνονται σαφώς. Πρέπει να εκτίθενται με μεθοδικότητα και να είναι εύκολο να ελέγχονται. Τα αναπαρηγμένα έγγραφα πρέπει να είναι σαφή και ευανάγνωστα. Η αναπαραγωγή εγγράφων εργασίας από βασικά έγγραφα πρέπει να γίνεται έτσι ώστε να μη μπορεί να υπεισέλθει κανένα σφάλμα κατά τη διαδικασία αναπαραγωγής.

6. Τα έγγραφα πρέπει να αναθεωρούνται τακτικά και να διατηρούνται ενημερωμένα. Στην περίπτωση που ένα έγγραφο έχει αναθεωρηθεί, πρέπει να υπάρχουν συστήματα που να παρεμποδίζουν τυχόν ακούσια χρησιμοποίηση του παλιού εγγράφου.

7. Τα έγγραφα δεν πρέπει να είναι γραμμένα με το χέρι:

Νοείται ότι, όταν σε έγγραφα απαιτείται η καταγραφή κάποιων δεδομένων, οι καταγραφές αυτές μπορούν να γίνονται με το χέρι καθαρά, ευανάγνωστα και ανεξίτηλα. Για τις καταγραφές αυτές πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος επαρκής χώρος.

8. Κάθε τροποποίηση που γίνεται σε κάποια καταγραφή σ' ένα έγγραφο πρέπει να υπογράφεται και να τίθεται ημερομηνία. Η τροποποίηση πρέπει να επιτρέπει την ανάγνωση της αρχικής πληροφορίας. Όπου είναι σκόπιμο, πρέπει να

καταγράφεται ο λόγος που έγινε η τροποποίηση.

9. Τα στοιχεία πρέπει να λαμβάνονται ή ολοκληρώνονται την ώρα που λαμβάνει χώρα κάθε ενέργεια και με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε σημαντική δραστηριότητα που αφορά την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων να μπορεί να διερευνηθεί. Πρέπει να φυλάσσονται τουλάχιστον για 1 έτος από την ημερομηνία λήξης του τελικού προϊόντος.

Υποπαράρτημα IV.

10. Τα δεδομένα μπορούν να καταγράφονται με ηλεκτρονικά συστήματα επεξεργασίας δεδομένων, με φωτογραφικά ή άλλα αξιόπιστα μέσα, αλλά για το εν χρήσει σύστημα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες λεπτομερείς διαδικασίες και να ελέγχεται η ακρίβεια των στοιχείων. Αν ο χειρισμός της τεκμηρίωσης γίνεται με ηλεκτρονικές μεθόδους επεξεργασίας δεδομένων, μόνο εξουσιοδοτημένα πρόσωπα πρέπει να μπορούν να εισέλθουν ή να τροποποιήσουν δεδομένα στον υπολογιστή και πρέπει να υπάρχει φάκελος αλλαγών και απαλοιφών. Η πρόσβαση πρέπει να περιορίζεται με κωδικούς πρόσβασης ή άλλα μέσα και το αποτέλεσμα της εισόδου κρίσιμων δεδομένων πρέπει να ελέγχεται ανεξαρτήτως. Τα ηλεκτρονικώς αποθηκευμένα στοιχεία παρτίδων πρέπει να προστατεύονται με βοηθητική μεταφορά σε μαγνητική ταινία, μικροφίλμ, χαρτί ή άλλα μέσα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, τα δεδομένα κατά τη διάρκεια της διατήρησής τους, να είναι ευκόλως διαθέσιμα· κάθε ειδική απαίτηση για τη χρήση μηχανογραφικών συστημάτων καλύπτεται από το Υποπαράρτημα IV.

Γ. Απαιτούμενα Έγγραφα

11. Προδιαγραφές

Για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας καθώς επίσης και για τα τελικά προϊόντα πρέπει να υπάρχουν δεόντως εγκεκριμένες και χρονολογημένες προδιαγραφές. Όπου είναι σκόπιμο, πρέπει να υπάρχουν επίσης προδιαγραφές και για ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα.

12. Προδιαγραφές για πρώτες ύλες και για υλικά συσκευασίας

Οι προδιαγραφές για πρώτες ύλες και πρωτογενή ή εκτυπωμένα υλικά συσκευασίας πρέπει να περιλαμβάνουν, αν είναι δυνατόν:

(α) περιγραφή των υλικών στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:

- (i) η χαρακτηριστική ονομασία και ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,
- (ii) η παραπομπή, αν υπάρχει, σε μονογραφία φαρμακοποιίας,
- (iii) οι εγκεκριμένοι προμηθευτές και, αν είναι δυνατόν, ο πρωταρχικός παρασκευαστής των προϊόντων.

(β) οδηγίες για δειγματοληψία και δοκιμές ή παραπομπή σε διαδικασίες.

(γ) ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις με όρια αποδοχής.

(δ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις.

(ε) τη μέγιστη χρονική διάρκεια εναποθήκευσης πριν από την επανεξέταση.

13. Προδιαγραφές για ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

Αν τα ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα αγοράζονται ή αποστέλλονται ή αν τα δεδομένα που λαμβάνονται από τα ενδιάμεσα προϊόντα χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των τελικών προϊόντων, τότε πρέπει να υπάρχουν και γι'αυτά προδιαγραφές. Οι προδιαγραφές πρέπει να είναι όμοιες με τις προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες ή για τα τελικά προϊόντα, αναλόγως.

14. Προδιαγραφές για τελικά προϊόντα

Οι προδιαγραφές για τελικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν:

- (α) το χαρακτηριστικό όνομα του προϊόντος και τον κωδικό αναφοράς, όπου είναι δυνατόν,
- (β) την σύνθεση ή αναφορά σ'αυτή,
- (γ) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και συσκευαστικές λεπτομέρειες,
- (δ) κατευθύνσεις για τη δειγματοληψία και τον εργαστηριακό έλεγχο ή αναφορά σε διαδικασίες,
- (ε) ποιοτικές και ποσοστικές απαιτήσεις, με όρια υποδοχής,
- (στ) τις συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις, όπου απαιτείται,
- (ζ) το χρόνο ζωής.

15. Μέθοδος παρασκευής και οδηγίες παρασκευής.

15.1 Για κάθε προϊόν και μέγεθος παρτίδας που πρόκειται να παρασκευασθεί πρέπει να υπάρχουν επίσημα εγκεκριμένη μέθοδος παρασκευής και οδηγίες παρασκευής. Συχνά, και τα δύο, είναι σε ένα έγγραφο.

15.2 Η μέθοδος παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει:

- (α) την ονομασία του προϊόντος, με ένα κωδικό αναφοράς προϊόντος σχετικό με την προδιαγραφή του,
- (β) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής, ισχύος του προϊόντος και μέγεθος παρτίδας,
- (γ) κατάλογο όλων των πρώτων υλών που θα χρησιμοποιηθούν,

με την ποσότητα καθενός, χρησιμοποιώντας τη χαρακτηριστική ονομασία και μία αναφορά αποκλειστική για το υλικό αυτό· πρέπει να γίνεται μνεία

κάθε ουσίας που μπορεί να εξαφανισθεί κατά την πορεία της παρασκευής,

- (δ) αναφορά της αναμενόμενης τελικής απόδοσης με τα όρια ανοχής, και σχετικές ενδιάμεσες αποδόσεις, όπου χρειάζεται.

15.3 Οι οδηγίες παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνουν:

- (α) αναφορά του τόπου παρασκευής και του βασικού χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού,
- (β) τις μεθόδους ή αναφορά στις μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του βασικού εξοπλισμού, όπως καθαρισμός, συναρμολόγηση, ρύθμιση (βαθμονόμηση) αποστείρωση,
- (γ) λεπτομερείς βήμα - βήμα οδηγίες παρασκευής όπως έλεγχοι υλικών, προκατεργασίες, σειρά προσθήκης υλικών, χρόνους ανάμειξης, θερμοκρασίες,
- (δ) οδηγίες για κάθε έλεγχο με τα όρια τους, κατά τη διάρκεια της παρασκευής,
- (ε) όπου είναι αναγκαίο, τις απαιτήσεις για χύμα εναποθήκευση των προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του περιέκτη, της επισήμανσης και ειδικών συνθηκών εναποθήκευσης όπου απαιτείται,
- (στ) κάθε ειδική προφύλαξη που πρέπει να ληφθεί υπόψη.

16. Οδηγίες συσκευασίας

Για κάθε προϊόν, μέγεθος συσκευασίας και τύπο πρέπει να υπάρχουν επίσημα εγκεκριμένες οδηγίες συσκευασίας. Αυτές κανονικά πρέπει να περιλαμβάνουν, ή να έχουν σχετική παραπομπή στα ακόλουθα:

- (α) την ονομασία του προϊόντος,
- (β) την περιγραφή της φαρμακοτεχνικής του μορφής και ισχύος όπου είναι δυνατό,
- (γ) το μέγεθος της συσκευασίας με βάση τον αριθμό, το βάρος ή τον όγκο του προϊόντος στον τελικό περιέκτη,

- (δ) πλήρη κατάλογο όλων των υλικών συσκευασίας που απαιτούνται για ένα συγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων των ποσοτήτων, μεγεθών και τύπων, μαζί με τον κωδικό αριθμό ή αριθμό αναφοράς των προδιαγραφών κάθε υλικού συσκευασίας,
- (ε) όπου χρειάζεται, ένα παράδειγμα ή αναπαραγωγή των σχετικών εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας και δείγματα στα οποία να δεικνύεται που πρέπει να τίθεται ο αριθμός αναφοράς παρτίδας και ο χρόνος ζωής του προϊόντος,
- (στ) ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται, συμπεριλαμβανομένης και προσεκτικής εξέτασης του χώρου και του εξοπλισμού για να επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα της γραμμής παρασκευής πριν αρχίσουν οι εργασίες,
- (ζ) περιγραφή των εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένης και κάθε επικουρικής εργασίας, και τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό,
- (η) λεπτομέρειες των ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής με οδηγίες για τη δειγματοληψία και τα όρια ανοχής.

17. Δελτία παρασκευής παρτίδας

17.1 Για κάθε παρτίδα που παρασκευάζεται πρέπει να τηρείται και ένα δελτίο παρασκευής παρτίδας. Αυτό πρέπει να βασίζεται στα σχετικά μέρη της τρέχουσας εγκεκριμένης μεθόδου παρασκευής και των οδηγιών παρασκευής. Η μέθοδος ετοιμσίας των φακέλων αυτών πρέπει να είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να αποφεύγονται σφάλματα κατά την αντιγραφή. Το δελτίο πρέπει να φέρει τον αριθμό της παρτίδας.

17.2 Πριν αρχίσει οποιαδήποτε διαδικασία πρέπει να πραγματοποιούνται και να καταγράφονται έλεγχοι ως προς το αν ο εξοπλισμός και ο χώρος εργασίας είναι απαλλαγμένοι από προηγούμενα προϊόντα, έγγραφα ή υλικά που δεν χρειάζονται για τη σχεδιασμένη διαδικασία και αν ο εξοπλισμός είναι καθαρός και κατάλληλος για χρήση.

17.3 Κατά τη διάρκεια της παρασκευής πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες παράλληλα με κάθε ενέργεια που πραγματοποιείται και μετά την ολοκλήρωση:

- (α) η ονομασία του προϊόντος,
- (β) ημερομηνίες και χρόνοι έναρξης σημαντικών ενδιάμεσων σταδίων και ολοκλήρωσης της παρασκευής,
- (γ) το όνομα του προσώπου που είναι υπεύθυνο για κάθε στάδιο

της παρασκευής,

- (δ) τα αρχικά του χειριστή των διαφόρων σημαντικών σταδίων της παρασκευής και, όπου πρέπει, του προσώπου που έλεγξε καθεμιά από τις εργασίες αυτές, όπως ζύγιση,
- (ε) ο αριθμός παρτίδας και/ή ο αριθμός αναλυτικού ελέγχου καθώς επίσης και οι ποσότητες κάθε πρώτης ύλης που ζυγίστηκαν πραγματικά, συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού παρτίδας και της ποσότητας κάθε ανακτηθέντος ή ανακατεργασθέντος υλικού που προστέθηκε,
- (στ) κάθε άλλη σχετική επεξεργασία ή συμβάν της, καθώς και ο βασικός εξοπλισμός που χρησιμοποιείται,
- (ζ) ένα δελτίο με τους ελέγχους κατά την διάρκεια παρασκευής, τα αρχικά του προσώπου που τους εκτελούν καθώς επίσης και τα ληφθέντα αποτελέσματα,
- (η) η ποσότητα του ληφθέντος προϊόντος σε διάφορα ενδεικνυόμενα στάδια της παρασκευής (απόδοση),
- (θ) παρατηρήσεις για ειδικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών, με υπογεγραμμένη άδεια, για κάθε παρέκλιση από τη μέθοδο παρασκευής και τις οδηγίες παρασκευής.

Το δελτίο πρέπει να χρονολογείται και να υπογράφεται από το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τις εργασίες παρασκευής.

18. Δελτία συσκευασίας παρτίδων

18.1 Για κάθε παρτίδα ή μέρος παρτίδας που υποβάλλεται σε κατεργασία, πρέπει να κρατείται και δελτίο συσκευασίας παρτίδας. Το δελτίο αυτό πρέπει να βασίζεται στα σχετικά μέρη των οδηγιών συσκευασίας και η μέθοδος ετοιμασίας των φακέλων αυτών πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να αποφεύγονται σφάλματα αντιγραφής. Το δελτίο πρέπει να φέρει τον αριθμό παρτίδας και την ποσότητα του χύμα προϊόντος που πρόκειται να συσκευαστεί, καθώς επίσης και τον αριθμό παρτίδας και την ποσότητα του τελικού προϊόντος που προβλέπεται να ληφθεί.

18.2 Πριν αρχίσει οποιαδήποτε εργασία συσκευασίας, πρέπει να πραγματοποιούνται και καταγράφονται έλεγχοι ως προς το αν ο εξοπλισμός και ο χώρος εργασίας είναι απαλλαγμένοι από προηγούμενα προϊόντα, έγγραφα ή υλικά που δεν απαιτούνται για τις προγραμματιζόμενες συσκευαστικές εργασίες και αν ο εξοπλισμός είναι καθαρός και κατάλληλος για χρήση.

18.3 Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να καταγράφονται κατά το χρόνο όπου λαμβάνει χώρα κάθε ενέργεια και μετά την ολοκλήρωση:

- (α) η ονομασία του προϊόντος,
- (β) η ημερομηνία ή οι ημερομηνίες και ο χρόνος των εργασιών συσκευασίας,
- (γ) το όνομα του υπεύθυνου προσώπου που πραγματοποιεί την εργασία,
- (δ) τα αρχικά των χειριστών των διαφόρων σημαντικών σταδίων,
- (ε) δελτία των ελέγχων ταυτότητας και συμφωνίας με τις οδηγίες συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων των ελέγχων κατά την διάρκεια της παρασκευής,
- (στ) λεπτομέρειες των πραγματοποιηθεισών εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και αναφορών στον εξοπλισμό και στις γραμμές συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν,
- (ζ) όποτε είναι δυνατόν, δείγματα χρησιμοποιούμενων εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και δειγμάτων με τον κωδικό αριθμό παρτίδας, ημερομηνία λήξης και κάθε πρόσθετη εκτύπωση,
- (η) παρατηρήσεις για κάθε ειδικό πρόβλημα, συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών για κάθε παρέκκλιση από τις οδηγίες συσκευασίας με υπογεγραμμένη άδεια από κατάλληλο πρόσωπο,
- (θ) οι ποσότητες και ο αριθμός αναφοράς ή ταυτοποίησης όλων των τυπωμένων υλικών συσκευασίας και χύμα προϊόντος που τυπώθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν, καταστράφηκαν ή επιστράφηκαν στην αποθήκη και οι ποσότητες του ληφθέντος προϊόντος, για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί μία σωστή αντιστοίχιση.

Το δελτίο πρέπει να χρονολογείται και να υπογράφεται σε συμφωνία με τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τις εργασίες της συσκευασίας.

Δ. Διαδικασίες και Γραπτά Στοιχεία

19. Παραλαβή

19.1 Για την παραλαβή κάθε παράδοσης από κάθε πρώτη ύλη και πρωταρχικό και τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες και στοιχεία.

19.2 Τα δελτία παραλαβής πρέπει να περιλαμβάνουν:

- (α) την ονομασία του υλικού στο δελτίο αποστολής και στους περιέκτες,
- (β) την ονομασία του οίκου και/ή κωδικό του υλικού, αν διαφέρει από το σημείο (α),
- (γ) την ημερομηνία παραλαβής,
- (δ) το όνομα του προμηθευτή και, αν είναι δυνατόν, το όνομα του παρασκευαστή,
- (ε) την παρτίδα του παρασκευαστή ή τον αριθμό αναφοράς,
- (στ) την ολική ποσότητα και τον αριθμό των παραλαμβανομένων περιεκτών,
- (ζ) τον αριθμό παρτίδας που δίνεται μετά την παραλαβή,
- (η) κάθε σχετικό σχόλιο, όπως κατάσταση των περιεκτών.

19.3 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για την εσωτερική επισημάνση, καραντίνα και αποθήκευση πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας και άλλων υλικών, αναλόγως.

20. Δειγματοληψία

Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τη δειγματοληψία, που να περιλαμβάνουν το ή τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα για τη λήψη δειγμάτων, τις μεθόδους και τον εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τις ποσότητες που πρέπει να ληφθούν και κάθε μέτρο προφύλαξης που πρέπει να ληφθεί για να αποφευχθεί μόλυνση του υλικού ή οποιαδήποτε υποβάθμιση της ποιότητας του. (βλέπε επίσης την παράγραφο 14 του Μέρους VI).

21. Έλεγχος

Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τη δοκιμασία υλικών και προϊόντων σε διάφορα στάδια της παρασκευής, που να περιγράφουν τις μεθόδους και τον εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιηθούν. Οι πραγματοποιούμενοι έλεγχοι πρέπει να καταγράφονται σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου 19 του Μέρους VI.

22. Διάφορα

22.1 Για τη διάθεση και απόρριψη υλικών και προϊόντων πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες, ιδιαίτερα δε για την αποδέσμευση προς πώληση του τελικού προϊόντος από τα ειδικευμένα πρόσωπα σύμφωνα με τις απαιτήσεις των άρθρων 45 και 46 του Νόμου.

22.2 Πρέπει, για κάθε παρτίδα προϊόντος, να τηρούνται στοιχεία για τη

διανομή ώστε να διευκολύνεται η ανάκληση της παρτίδας αν χρειαστεί.

22.3 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες και τα σχετικά στοιχεία των πραγματοποιηθεισών ενεργειών ή συνταχθέντων συμπερασμάτων, όπου είναι σκόπιμο, για τα παρακάτω:

- (α) τον έλεγχο και την επιβεβαίωση αξιοπιστίας,
- (β) τη συναρμολόγηση εξοπλισμού και ρύθμιση (βαθμονόμηση),
- (γ) τη συντήρηση, καθαρισμό και υγιεινή επεξεργασία,
- (δ) τα θέματα προσωπικού συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης, της ένδυσης και της υγιεινής,
- (ε) τον περιβαλλοντικό έλεγχο,
- (στ) τον έλεγχο για παράσιτα,
- (ζ) τα παράπονα,
- (η) τις ανακλήσεις,
- (θ) τις επιστροφές.

22.4 Για τα κύρια μέρη του παρασκευαστικού και δοκιμαστικού εξοπλισμού πρέπει να υπάρχουν σαφείς οδηγίες λειτουργίας.

22.5 Ο κύριος ή κρίσιμος εξοπλισμός πρέπει να συνοδεύεται από ημερολόγιο στο οποίο να καταγράφεται ανάλογως, κάθε έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας, ρύθμισης (βαθμονόμησης), συντήρηση, καθαρισμός ή επισκευή, συμπεριλαμβανομένων και των ημερομηνιών και της ταυτότητας των προσώπων που πραγματοποίησαν τις εργασίες αυτές.

22.6 Η χρήση του κύριου ή κρίσιμου εξοπλισμού και οι χώροι όπου παρασκευάζονται τα προϊόντα πρέπει να καταγράφονται καταλλήλως με χρονολογική σειρά.

ΜΕΡΟΣ V

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

Α. Αρχή

1. Οι παρασκευαστικές εργασίες πρέπει να ακολουθούν σαφώς καθορισμένες διαδικασίες. Πρέπει να είναι σύμφωνες με τις αρχές της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής για να λαμβάνονται προϊόντα της απαιτούμενης ποιότητας και σύμφωνα με τις άδειες παρασκευής και κυκλοφορίας τους.

Β. Γενικά

2. Η παρασκευή πρέπει να πραγματοποιείται και επιβλέπεται από αρμόδια πρόσωπα.
3. Κάθε χειρισμός των υλικών και προϊόντων όπως η παραλαβή και καραντίνα δειγματοληψία, αποθήκευση, επισήμανση, κατεργασία, συσκευασία και διανομή πρέπει να γίνεται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες ή οδηγίες και όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.
4. Όλα τα εισερχόμενα υλικά πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι η αποστολή αντιστοιχεί με την παραγγελία. Οι περιέκτες πρέπει να καθορίζονται, όπου είναι αναγκαίο, και να επισημαίνονται με τα καθορισμένα στοιχεία.
5. Ζημιές στους περιέκτες και κάθε άλλο πρόβλημα που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα ενός υλικού πρέπει να διερευνάται, καταγράφεται και αναφέρεται στο τμήμα ελέγχου ποιότητας.
6. Τα εισερχόμενα υλικά και τα τελικά προϊόντα πρέπει να τίθενται σε κατάσταση φυσικής ή διοικητικής καραντίνας αμέσως μετά την παραλαβή ή κατεργασία, μέχρι που να αποδεσμευθούν προς χρήση ή κυκλοφορία.
7. Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα που αγοράζονται έτοιμα, πρέπει να υποβάλλονται στις ίδιες διαδικασίες κατά την παραλαβή σαν να είναι πρώτες ύλες.
8. Όλα τα υλικά και προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται κάτω από κατάλληλες συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή και με μεθοδικότητα ώστε να είναι δυνατός ο διαχωρισμός των παρτίδων και η ανακύκλωση των αποθεμάτων.
9. Οι έλεγχοι στις αποδόσεις και η αντιστοίχιση με τις ποσότητες, πρέπει να εκτελούνται όπως απαιτείται ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές έξω από τα αποδεκτά όρια.
10. Εργασίες σε διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά στην ίδια αίθουσα, εκτός κι αν δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος ανάμειξης ή διασταυρουμένης επιμόλυνσης.
11. Σε κάθε στάδιο της παρασκευαστικής διαδικασίας, προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.
12. Όταν στις εργασίες χρησιμοποιούνται ξηρά υλικά και προϊόντα, ειδικές προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται για να αποφεύγεται η δημιουργία και η διασπορά σκόνης. Αυτό εφαρμόζεται ειδικότερα στον χειρισμό πολύ δραστικών ή ευαίσθητων υλικών.
13. Καθόλη τη διάρκεια της παρασκευής, όλα τα υλικά, οι χύμα περιέκτες, τα κύρια μέρη του εξοπλισμού και, όπου είναι σκόπιμο, οι χρησιμοποιούμενοι χώροι πρέπει να επισημαίνονται ή να σημαίνονται με κάποιο άλλο τρόπο, δυκνώντας το προϊόν ή το υπό κατεργασία υλικό, την ισχύ του (όπου μπορεί να γίνει) και τον αριθμό παρτίδας. Όπου γίνεται, η ένδειξη αυτή πρέπει να περιλαμβάνει επίσης και το στάδιο της παρασκευής.

14. Οι ετικέτες που τίθενται πάνω στους περιέκτες, στον εξοπλισμό ή στις εγκαταστάσεις πρέπει να είναι καθαρές, σαφείς και με το συμφωνημένο σχήμα της επιχείρησης. Συχνά βοηθάει, εκτός από τα γράμματα στις ετικέτες, να χρησιμοποιούνται χρώματα που να δείχνουν καταστάσεις, όπως σε καραντίνα, εγκεκριμένο, απορριφθέν, καθαρό.

15. Πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι σωληνώσεις και άλλα μέρη του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά ορισμένων προϊόντων από τον ένα χώρο στον άλλο, συνδέονται με το σωστό τρόπο.

16. Κάθε παρέκκλιση από οδηγίες ή διαδικασίες πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν. Αν γίνονται παρεκκλίσεις, αυτές πρέπει να είναι εγκεκριμένες γραπτώς από αρμόδιο πρόσωπο με τη συμμετοχή του τμήματος ποιότητας όταν είναι σκόπιμο.

17. Η πρόσβαση στις εγκαταστάσεις παρασκευής πρέπει να επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

18. Κανονικά, η παρασκευή μη φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αποφεύγεται σε χώρους και με εξοπλισμό που προορίζεται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.

Γ. Πρόληψη Διασταυρούμενης Επιμόλυνσης στην Παρασκευή.

19. Η επιμόλυνση μιας πρώτης ύλης ή ενός προϊόντος με άλλο υλικό ή προϊόν πρέπει να αποφεύγεται. Ο κίνδυνος τυχαίας διασταυρούμενης επιμόλυνσης προκύπτει από την ανέλεγκτη απελευθέρωση σκόνης, αερίων, ατμών, αερολυμάτων ή οργανισμών από υλικά και προϊόντα κατά την κατεργασία, από υπολείμματα στον εξοπλισμό και από τα ενδύματα του χειριστή. Η σπουδαιότητα του κινδύνου αυτού ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ρυπαντή και του μολυσμένου προϊόντος. Από τους πιο επικίνδυνους ρυπαντές είναι υλικά υψηλής ευαισθητοποίησης, βιολογικά παρασκευάσματα όπως ζώντες οργανισμοί, μερικές ορμόνες, κυτταροτοξικά και άλλα σε υψηλό βαθμό δραστικά υλικά. Προϊόντα στα οποία η μόλυνση μπορεί να έχει μεγαλύτερη σοβαρότητα είναι εκείνα που χορηγούνται με ένεση, εκείνα που δίνονται σε μεγάλες δόσεις και/ή για μεγάλο χρονικό διάστημα.

20. Η διασταυρούμενη επιμόλυνση πρέπει να παρεμποδίζεται με κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα, όπως:

- (α) παρασκευή σε διαχωρισμένους χώρους (που απαιτείται για προϊόντα όπως πενικιλίνες, ζώντα εμβόλια, ζώντα βακτηριακά παρασκευάσματα και ορισμένα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα), ή με περιστασιακή παρασκευή (χρονικός διαχωρισμός) ακολουθούμενη από κατάλληλο καθαρισμό,
- (β) παροχή κατάλληλων αεροφρακτών και συστημάτων εξαγωγής αέρα,

- (γ) ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης που προκαλείται από ανακύκλωση ή επανείσοδο μη επεξεργασμένου ή ανεπαρκώς επεξεργασμένου αέρα,
- (δ) η χρήση προστατευτικής ενδυμασίας στους χώρους όπου υφίστανται κατεργασία προϊόντα με ειδικό κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης,
- (ε) η χρήση διαδικασιών καθαρισμού και απολύμανσης γνωστής αποτελεσματικότητας, αφού ο αναποτελεσματικός καθαρισμός του εξοπλισμού είναι μία κοινή πηγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης,
- (στ) η χρήση κλειστών συστημάτων παρασκευής,
- (ζ) η πραγματοποίηση δοκιμής για υπολείμματα και η χρήση ετικετών στον εξοπλισμό ως προς την κατάσταση του από άποψη καθαριότητας.

21. Τα μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και η αποτελεσματικότητά τους, πρέπει να ελέγχονται περιοδικά με βάση καθορισμένες διαδικασίες.

Δ. Έλεγχος και Επιβεβαίωση Αξιοπιστίας

22. Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική πρέπει να ενισχύεται με μελέτες επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας, που πρέπει να πραγματοποιούνται με βάση καθορισμένες διαδικασίες. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα πρέπει να καταγράφονται.

23. Για κάθε νέα μέθοδο παρασκευής ή μέθοδο προετοιμασίας που υιοθετείται πρέπει να λαμβάνονται μέτρα με τα οποία να καταδεικνύεται η καταλληλότητα της για να ακολουθείται σαν διαδικασία συνηθισμένη (διαδικασία ρουτίνας). Η οριζόμενη διαδικασία, χρησιμοποιώντας τα καθορισμένα υλικά και εξοπλισμό, πρέπει να αποδεικνύεται ότι μπορεί να παρέχει προϊόν με την απαιτούμενη ποιότητα.

24. Κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης και κάθε αλλαγής στον εξοπλισμό ή στα υλικά, που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του προϊόντος και ή την αναπαραγωγικότητα της διαδικασίας πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας.

25. Οι διαδικασίες πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό αποφασιστικό επανέλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας ώστε να εξασφαλίζεται ότι συνεχίζουν να είναι κατάλληλες για την επίτευξη των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων.

Ε. Πρώτες Ύλες

26. Η προμήθεια των πρώτων υλών είναι μία σημαντική εργασία στην οποία πρέπει να παίρνει μέρος προσωπικό με ιδιαίτερη και πλήρη γνώση των προμηθευτών.

27. Οι πρώτες ύλες πρέπει να εξασφαλίζονται μόνο από εγκεκριμένους προμηθευτές κατονομαζόμενους στη σχετική προδιαγραφή και, όπου είναι δυνατόν, απ' ευθείας από τον παρασκευαστή. Συνιστάται, οι προδιαγραφές που έχουν καθιερωθεί από τον παρασκευαστή για τις πρώτες ύλες, να συζητούνται με τους προμηθευτές. Καλό είναι όλες οι όψεις της παρασκευής και ελέγχου των σχετικών πρώτων υλών, συμπεριλαμβανομένων και των απαιτήσεων χειρισμού, επισήμανσης και συσκευασίας, καθώς επίσης και παράπονα και διαδικασίες απόρριψης, να συζητούνται με τον παρασκευαστή και τον προμηθευτή.

28. Για κάθε παράδοση, οι περιέκτες πρέπει να ελέγχονται ως προς την ακεραιότητα της συσκευασίας και της σφραγίδας καθώς επίσης και ως προς την αντιστοιχία μεταξύ δελτίου αποστολής και ετικετών του προμηθευτή.

29. Αν μία παράδοση υλικού αποτελείται από διάφορες παρτίδες, κάθε παρτίδα πρέπει να θεωρείται ως ξεχωριστή για τη δειγματοληψία, έλεγχο και αποδέσμευση.

30. Οι πρώτες ύλες στο χώρο αποθήκευσης πρέπει να επισημαίνονται κατάλληλα σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου 14 ανωτέρω. Στις ετικέτες πρέπει να υπάρχουν οι ακόλουθες τουλάχιστον πληροφορίες:

- (α) η χαρακτηριστική ονομασία του προϊόντος και όπου φαίνεται ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,
- (β) ένας αριθμός παρτίδας που δίνεται κατά την παραλαβή,
- (γ) όπου είναι σκόπιμο, η κατάσταση του περιεχομένου όπως σε καραντίνα, σε έλεγχο, αποδεσμευμένο, απορριφθέν,
- (δ) όπου απαιτείται, μία ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία πέραν της οποίας είναι αναγκαίος επανέλεγχος.

31. Όταν χρησιμοποιούνται πλήρως μηχανογραφημένα συστήματα εναποθήκευσης, όλες οι ανωτέρω πληροφορίες της παραγράφου 30, πρέπει αναγκαστικά να είναι με ευανάγνωστη μορφή πάνω στην ετικέτα.

32. Για να εξασφαλίζεται η ταυτότητα του περιεχομένου κάθε περιέκτη πρώτης ύλης πρέπει να υφίστανται κατάλληλες διαδικασίες ή μέτρα. Οι περιέκτες χύμα υλικών από τα οποία έχουν ληφθεί δείγματα πρέπει να είναι ταυτοποιημένοι (βλέπε επίσης την παράγραφο 14 του Μέρους VI).

33. Από τις πρώτες ύλες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον εκείνες που έχουν αποδεσμευθεί από το τμήμα ελέγχου ποιότητας και είναι μέσα στα όρια του χρόνου ζωής τους.

34. Οι πρώτες ύλες πρέπει να διανέμονται μόνον από πρότυπα που έχουν

ορισθεί γι' αυτό, με βάση μία γραπτή διαδικασία ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα υλικά είναι τα σωστά, έχουν ζυγιστεί ή μετρηθεί με ακρίβεια και έχουν τεθεί σε καθαρούς και σωστά επισημασμένους περιέκτες.

35. Κάθε υλικό που διανέμεται καθώς επίσης και το βάρος ή ο όγκος του πρέπει να ελέγχονται ανεξάρτητα και ο έλεγχος να καταγράφεται.

36. Τα υλικά που διανέμονται για κάθε παρτίδα πρέπει να συγκεντρώνονται μαζί και να επισημαίνονται κατάλληλα και ευδιάκριτα.

ΣΤ. Παρασκευαστικές Διαδικασίες: Ενδιάμεσα και Χύμα Προϊόντα

37. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε παρασκευαστική διαδικασία πρέπει να λαμβάνονται ορισμένα μέτρα ώστε να εξασφαλίζεται ότι ο χώρος εργασίας και ο εξοπλισμός είναι καθαρός και απαλλαγμένος από κάθε πρώτη ύλη, προϊόν, υπολείμματα προϊόντος ή έγγραφα που δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία.

38. Τα ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα πρέπει να διατηρούνται κάτω από κατάλληλες συνθήκες.

39. Οι αποφασιστικές διαδικασίες πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας, σύμφωνα με τις διατάξεις των παραγράφων 22, 23, 24 και 25 ανωτέρω.

40. Κάθε αναγκαίος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παρασκευής και περιβαλλοντικός έλεγχος πρέπει να εκτελείται και να καταγράφεται.

41. Κάθε σημαντική παρέκκλιση από την αναμενόμενη απόδοση πρέπει να καταγράφεται και να διερευνάται.

Ζ. Υλικά Συσκευασίας

42. Η αγορά, ο χειρισμός και ο έλεγχος των πρωταρχικών και τυπωμένων υλικών συσκευασίας πρέπει να επισύρει την ίδια προσοχή η οποία δίνεται και σε πρώτες ύλες.

43. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα τυπωμένα υλικά. Αυτά πρέπει να αποθηκεύονται σε επαρκώς ασφαλείς συνθήκες ώστε να αποκλείεται η πρόσβαση σ' αυτά χωρίς άδεια. Κομμένες ετικέτες και διάφορα άλλα ασυσκευάστα τυπωμένα υλικά πρέπει να αποθηκεύονται και μεταφέρονται μέσα σε ξεχωριστούς κλειστούς περιέκτες ώστε να αποφεύγονται τυχόν αναμειξεις. Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να διανέμονται για χρήση μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό, με βάση μία εγκεκριμένη και τεκμηριωμένη διαδικασία.

44. Σε κάθε αποστολή ή παρτίδα τυπωμένου ή πρωταρχικού υλικού συσκευασίας πρέπει να δίνεται ένας ειδικός αριθμός αναφοράς ή σημάδι ταυτοποίησης.

45. Πεπαλαιωμένο ή αχρηστευμένο πρωταρχικό υλικό συσκευασίας ή τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να καταστρέφεται και η διάθεση αυτή να καταγράφεται.

Η. Διαδικασίες Συσκευασίας

46. Όταν φτιάχνεται ένα πρόγραμμα για τις συσκευαστικές εργασίες, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι διασταυρούμενης ανάμειξης ή υποκατάστασης. Διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να συσκευάζονται σε άμεση γειτονία το ένα με το άλλο εκτός κι αν υπάρχει φυσικός διαχωρισμός.

47. Πριν αρχίσουν οι συσκευαστικές εργασίες, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να διασφαλίζουν ότι ο χώρος εργασίας, οι γραμμές συσκευασίας, οι τυπωτικές μηχανές, και άλλος εξοπλισμός είναι καθαρά και απαλλαγμένα από οποιαδήποτε προϊόντα, υλικά ή έγγραφα που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως, αν αυτά δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία. Ο έλεγχος για τα παραπάνω πρέπει να γίνεται με βάση ένα κατάλληλα διαμορφωμένο για τον έλεγχο κατάλογο.

48. Η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του συσκευαζομένου προϊόντος πρέπει, να εμφανίζεται σε κάθε θέση ή γραμμή συσκευασίας.

49. Όλα τα προϊόντα και τα χρησιμοποιούμενα υλικά συσκευασίας πρέπει, κατά την παράδοση στο τμήμα συσκευασίας, να ελέγχονται ως προς την ποσότητα, ταυτότητα καθώς επίσης και για το αν είναι σύμφωνα με τις οδηγίες συσκευασίας.

50. Οι περιέκτες που είναι για γέμισμα πρέπει, πριν το γέμισμα, να είναι καθαροί. Πρέπει να δίνεται προσοχή στο να αποφεύγονται και απομακρύνονται τυχόν ρυτιαντές, όπως θραύσματα γυαλιού και μεταλλικά σωματίδια.

51. Κανονικά, μετά το γέμισμα και το σφράγισμα πρέπει να ακολουθεί, όσο το δυνατόν γρηγορότερα, η επισημάνση. Αν δεν συμβαίνει έτσι, πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες που να εξασφαλίζουν ότι δεν πρόκειται να συμβούν αναμειξεις ή κακή επισημάνση.

52. Κάθε εκτυπωτική εργασία, όπως κωδικοί αριθμοί, ημερομηνίες λήξης, που γίνεται ξεχωριστά ή κατά τη διάρκεια της συσκευασίας πρέπει να ελέγχεται ως προς την ορθή εκτέλεση της και τα αποτελέσματα να καταγράφονται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην εκτύπωση με το χέρι που πρέπει να επανελέγχεται σε τακτικά διαστήματα.

53. Ειδική φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται όταν χρησιμοποιούνται κομμένες ετικέτες (ατομικές) και όταν γίνεται επιπλέον εκτύπωση έξω από τη γραμμή. Ετικέτες που παρέχονται σε ρολό είναι προτιμώτερες κανονικά από τις κόμμένες ετικέτες (ατομικές), δεδομένου ότι έτσι υποβοηθείται η αποφυγή αναμειξεων.

54. Πρέπει να γίνονται έλεγχοι για να εξασφαλίζεται ότι όλες οι ηλεκτρονικές συσκευές ανάγνωσης κωδικών, οι μετρητές ετικετών ή παρόμοιες εν γένει συσκευές λειτουργούν σωστά.

55. Οι τυπωμένες και ανάγλυφες πληροφορίες στα υλικά συσκευασίας πρέπει να είναι ευδιάκριτες και να μη ξεθωριάζουν ή σβήνουν.

56. Ο άμεσος στη γραμμή έλεγχος του προϊόντος κατά τη συσκευασία πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον την παρακολούθηση των κατωτέρω:

- (α) τη γενική εμφάνιση των συσκευασιών,
- (β) αν οι συσκευασίες είναι πλήρεις,
- (γ) αν χρησιμοποιούνται τα σωστά προϊόντα και υλικά συσκευασίας,
- (δ) αν οποιαδήποτε επιπλέον εκτύπωση είναι σωστή,
- (ε) τη σωστή λειτουργία των οργάνων ελέγχου της γραμμής.

Δείγματα που λαμβάνονται από τη γραμμή συσκευασίας δεν πρέπει να επαναφέρονται σ'αυτήν.

57. Προϊόντα που σχετίζονται με κάποιο ασύνηθες συμβάν πρέπει να επαναφέρονται στην όλη διαδικασία μόνο μετά από ειδική επιθεώρηση, διερεύνηση και έγκριση από εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Για την όλη αυτή εργασία πρέπει να κρατούνται λεπτομερή στοιχεία.

58. Κάθε σημαντική ή ασυνήθης διαφοροποίηση που παρατηρείται κατά την αντιστοίχιση της ποσότητας χύμα προϊόντος και τυπωμένων υλικών συσκευασίας και του αριθμού των παραχθεισών μονάδων, πρέπει να διερευνάται και να ερμηνεύεται ικανοποιητικά πριν από την αποδέσμευση.

59. Μετά την ολοκλήρωση μίας συσκευαστικής εργασίας, τυχόν μη χρησιμοποιηθέντα υλικά συσκευασίας με κωδικό παρτίδας πρέπει να καταστρέφονται και η καταστροφή να καταγράφεται. Για την επιστροφή τυπωμένων υλικών χωρίς κωδικό στα αποθέματα πρέπει να ακολουθείται μία τεκμηριωμένη διαδικασία.

Θ. Τελικά Προϊόντα

60. Τα τελικά προϊόντα πρέπει να κρατούνται σε καραντίνα μέχρι την τελική τους αποδέσμευση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή.

61. Η αξιολόγηση των τελικών προϊόντων και η τεκμηρίωση που είναι αναγκαία πριν από την αποδέσμευση του προϊόντος για πώληση, παρατίθενται στο Μέρος VI.

62. Μετά την αποδέσμευση, τα τελικά προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται ως απόθεμα προς χρήση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή.

I. Απορριφθέντα, Ανακτηθέντα και Επιστραφέντα Υλικά

63. Απορριφθέντα υλικά και προϊόντα πρέπει να επισημαίνονται χαρακτηριστικά και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε περιορισμένους χώρους. Πρέπει είτε να επιστρέφονται στους προμηθευτές είτε, ανάλογα με την περίπτωση, να επανακατεργάζονται ή καταστρέφονται. Κάθε τέτοια ενέργεια πρέπει να εγκρίνεται και καταγράφεται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

64. Η ανακατεργασία απορριφθέντων προϊόντων πρέπει να γίνεται μόνο κατ' εξαίρεση. Επιτρέπεται μόνο αν η ποιότητα του τελικού προϊόντος δεν επηρεάζεται από την ανακατεργασία αυτή, αν πληρούνται οι προδιαγραφές και αν γίνεται με βάση καθορισμένη και εγκεκριμένη διαδικασία μετά από εκτίμηση των σχετικών κινδύνων. Για την ανακατεργασία πρέπει να τηρούνται δελτία.

65. Η προσθήκη του συνόλου ή μέρους προηγούμενων παρτίδων, που είναι σύμφωνες με την απαιτούμενη ποιότητα, σε παρτίδα του ίδιου προϊόντος σ'ένα ορισμένο στάδιο της παρασκευής πρέπει προηγουμένως να εγκρίνεται. Η ανάκτηση αυτή πρέπει να εκτελείται σύμφωνα με μία καθορισμένη διαδικασία μετά από εκτίμηση των σχετικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένης και οποιασδήποτε δυνατής επίδρασης στο χρόνο ζωής. Η ανάκτηση αυτή πρέπει να καταγράφεται.

66. Η ανάγκη για πρόσθετο έλεγχο σε τελικό προϊόν που έχει ανακατεργασθεί ή στο οποίο έχει προστεθεί ένα ανακτηθέν προϊόν, εκτιμάται από το τμήμα ελέγχου ποιότητας.

67. Προϊόντα που αποσύρονται από την αγορά και που έχουν διαφύγει τον έλεγχο του παρασκευαστή πρέπει να καταστρέφονται, εκτός αν η ποιότητα τους αναμφίβολα είναι ικανοποιητική. Μπορεί να κριθούν κατάλληλα για επαναπώληση, επανεπισήμανση ή για προσθήκη χύμα σε μετέπειτα παρτίδα μόνον αφού γίνει επισταμένη εκτίμηση από το τμήμα ποιοτικού ελέγχου, σύμφωνα με μία γραπτή εσωτερική διαδικασία. Η φύση του προϊόντος, τυχόν ειδικές συνθήκες εναποθήκευσης που απαιτούνται, η κατάσταση του και το ιστορικό του καθώς και ο χρόνος που παρήλθε από τη διανομή του, αποτελούν παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην εκτίμηση αυτή. Αν για την ποιότητα του προϊόντος εγείρεται κάποια αμφιβολία, το προϊόν δεν πρέπει να κριθεί κατάλληλο για επαναδιανομή ή επαναχρησιμοποίηση, αν και μπορεί να είναι δυνατή βασική χημική ανάκατεργασία για να ανακτηθεί το δραστικό συστατικό. Κάθε πραγματοποιούμενη ενέργεια πρέπει να καταγράφεται καταλλήλως.

ΜΕΡΟΣ VI ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

A. Αρχή

1. Ο έλεγχος ποιότητας συνίσταται σε δειγματοληψία, προδιαγραφές και εκτέλεση έργων καθώς επίσης και την οργάνωση, τεκμηρίωση και διαδικασίες αποδέσμευσης που εξασφαλίζουν ότι έγιναν οι αναγκαίοι και σχετικοί έλεγχοι και ότι κανένα υλικό δεν αποδεσμεύεται για χρήση, και κανένα προϊόν δεν αποδεσμεύεται για πώληση ή για κυκλοφορία, μέχρι που η ποιότητά του να κριθεί ικανοποιητική. Ο έλεγχος ποιότητας δεν περιορίζεται σε εργαστηριακές εργασίες, αλλά παίζει σημαντικό ρόλο σε κάθε απόφαση που μπορεί να αφορά την ποιότητα του προϊόντος. Η ανεξαρτησία του ελέγχου ποιότητας από την

παρασκευή, αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα για την ικανοποιητική λειτουργία του ελέγχου ποιότητας.

Β. Γενικά

2. Κάθε κάτοχος άδειας παρασκευής πρέπει να έχει τμήμα ελέγχου ποιότητας. Το τμήμα αυτό πρέπει να είναι ανεξάρτητο από τα άλλα τμήματα και υπό τη διοίκηση προσώπου με κατάλληλα προσόντα και εμπειρία που έχει στη διάθεσή του ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου. Πρέπει να υπάρχουν επαρκείς πόροι που να εξασφαλίζουν ότι όλες οι ρυθμίσεις του ελέγχου ποιότητας εφαρμόζονται αποτελεσματικά και αξιόπιστα.

3. Το τμήμα ελέγχου ποιότητας, ως σύνολο, έχει επίσης και άλλα καθήκοντα όπως να καθιερώνει, ελέγχει ως προς την αξιοπιστία και εφαρμόζει όλες τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας, να διατηρεί τα δείγματα αναφοράς υλικών και προϊόντων, να διασφαλίζει τη σωστή επισήμανση των περιεκτών υλικών και προϊόντων, να εξασφαλίζει την παρακολούθηση της σταθερότητας των προϊόντων, να συμμετέχει στη διερεύνηση παραπόνων που σχετίζονται με την ποιότητα του προϊόντος. Όλες αυτές οι εργασίες πρέπει να εκτελούνται με βάση γραπτές διαδικασίες και, όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.

4. Η αξιολόγηση του τελικού προϊόντος πρέπει να εμπερικλείει όλους τους σχετικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών παρασκευής, των αποτελεσμάτων των ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής, ανασκόπησης της τεκμηρίωσης των εργασιών παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης και της συσκευασίας, ελέγχου συμφωνίας με τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και εξέτασης της τελικής ολοκληρωμένης συσκευασίας.

5. Το προσωπικό του ελέγχου ποιότητας πρέπει να μπορεί να εισέρχεται στους χώρους δειγματοληψίας και έρευνας, αναλόγως.

Γ. Κανόνες Καλής Εργαστηριακής Πρακτικής για Έλεγχο Ποιότητας .

6. Ο εξοπλισμός και οι εγκαταστάσεις του εργαστηρίου ελέγχου πρέπει να πληρούν τις γενικές και ειδικές απαιτήσεις για τους χώρους ποιοτικού ελέγχου που παρατίθενται στο Μέρος III.

7. Το προσωπικό, οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός στα εργαστήρια πρέπει να είναι ανάλογος με τη φύση και την κλίμακα των εργασιών παρασκευής. Για ειδικούς λόγους μπορεί να γίνει αποδεκτή η χρήση εξωτερικών εργαστηρίων, σύμφωνα με τις αρχές που αναφέρονται λεπτομερώς στο Μέρος VII, αλλά αυτό πρέπει να δηλώνεται στα στοιχεία ποιοτικού ελέγχου.

Δ. Τεκμηρίωση

8. Η εργαστηριακή τεκμηρίωση πρέπει να ακολουθεί τις αρχές που παρατίθενται στο Μέρος IV. Σημαντικό μέρος της τεκμηρίωσης αυτής αναφέρεται στον ποιοτικό έλεγχο και στο τμήμα ελέγχου ποιότητας. Πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμες οι ακόλουθες πληροφορίες:

(α) προδιαγραφές,

- (β) διαδικασίες δειγματοληψίας,
- (γ) διαδικασίες και στοιχεία ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων δελτίων ανάλυσης και/ή σημειωμάτων εργαστηρίου,
- (δ) εκθέσεις αναλύσεων και/ή πιστοποιητικά,
- (ε) δεδομένα από περιβαλλοντικό έλεγχο, όπου απαιτείται,
- (στ) γραπτά στοιχεία έλεγχου αξιοπιστίας, όπου είναι δυνατό,
- (ζ) διαδικασίες και δελτία ρύθμισης (βαθμονόμησης) των οργάνων και συντήρησης του εξοπλισμού.

9. Κάθε τεκμηρίωση του ελέγχου ποιότητας που συσχετίζεται με δελτίο παρασκευής παρτίδας πρέπει να φυλάσσεται για 1 έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας και 5 τουλάχιστον έτη μετά την πιστοποίηση που αναφέρεται στο άρθρο 45 του Νόμου.

10. Για ορισμένα είδη δεδομένων, όπως αποτελέσματα εργαστηριακών ελέγχων, αποδόσεις, περιβαλλοντικοί έλεγχοι, συνιστάται να φυλάσσονται γραπτά στοιχεία έτσι που να υποβοηθείται η αξιολόγηση.

11. Εκτός από τις πληροφορίες που είναι μέρος του δελτίου παρασκευής παρτίδας, πρέπει να φυλάσσονται και να είναι ευκόλως διαθέσιμα και άλλα πρωτογενή δεδομένα όπως σημειωμάτριά εργαστηρίου και/ή δελτία ελέγχου.

Ε. Δειγματοληψία

12. Η λήψη των δειγμάτων πρέπει να γίνεται με βάση εγκεκριμένες γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν:

- (α) τη μέθοδο δειγματοληψίας,
- (β) τον εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιείται,
- (γ) την ποσότητα του δείγματος που πρέπει να ληφθεί,
- (δ) οδηγίες για κάθε απαιτούμενη υποδιαίρεση του δείγματος,
- (ε) τον τύπο και κατάσταση του περιέκτη που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για το δείγμα,
- (στ) την ταυτοποίηση των περιεκτών με το δείγμα,
- (ζ) τυχόν ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται, ιδιαίτερα σε σχέση με τη δειγματοληψία στερεών ή επιβλαβών υλικών,

- (η) τις συνθήκες εναποθήκευσης,
- (θ) οδηγίες για τον καθαρισμό και αποθήκευση του εξοπλισμού δειγματοληψίας.

13. Τα δείγματα αναφοράς πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας των υλικών ή προϊόντων από τα οποία λαμβάνονται. Μπορούν επίσης να ληφθούν και άλλα δείγματα για να παρακολουθείται το πιο κρίσιμο μέρος μιας διαδικασίας, όπως η αρχή ή το τέλος μιας διαδικασίας.

14. Στους περιέκτες με τα δείγματα πρέπει να επικολλάται ετικέτα στην οποία να αναγράφονται το περιεχόμενο με τον αριθμό παρτίδας, την ημερομηνία δειγματοληψίας και τους περιέκτες από τους οποίους ελήφθησαν τα δείγματα.

15. Από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος και για 1 έτος μετά την ημερομηνία λήξης της πρέπει να φυλάσσονται δείγματα αναφοράς. Τα τελικά προϊόντα πρέπει συνήθως να διατηρούνται στην τελική τους συσκευασία και να εναποθηκεύονται κάτω από συνιστώμενες συνθήκες. Τα δείγματα πρώτων υλών, εκτός από διαλύτες, αέρια και νερό, πρέπει να φυλάσσονται για χρονικό διάστημα ίσο με το χρόνο ζωής του τελικού προϊόντος. Τα δείγματα αναφοράς υλικών και προϊόντων πρέπει να έχουν τέτοιο μέγεθος που να μπορεί να γίνει μία τουλάχιστον επανεξέταση.

Υποπαράρτημα II. 16. Κάθε ειδική απαίτηση για δειγματοληψία πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας καλύπτεται από το Υποπαράρτημα II.

ΣΤ. Έλεγχος

17. Οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας. Όλες οι εργασίες που έχουν σχέση με τους ελέγχους και που περιγράφονται στην άδεια κυκλοφορίας πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες μεθόδους.

18. Τα λαμβανόμενα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να ελέγχονται ώστε να επιβεβαιώνεται ότι δεν απέχουν το ένα από το άλλο. Κάθε υπολογισμός πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.

19. Οι εκτελούμενοι έλεγχοι πρέπει να καταγράφονται και τα δελτία πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα τουλάχιστον δεδομένα:

- (α) την ονομασία του υλικού και, όπου γίνεται, την μορφή της δόσης,
- (β) τον αριθμό παρτίδας και αναλόγως, τον παρασκευαστή και/ή τον προμηθευτή,
- (γ) αναφορές στις σχετικές προδιαγραφές και διαδικασίες δοκιμής,

- (δ) αποτελέσματα ελέγχων συμπεριλαμβανομένων παρατηρήσεων και υπολογισμών, και αναφορά σε τυχόν πιστοποιητικά ανάλυσης,
- (ε) ημερομηνία ελέγχου,
- (στ) τα αρχικά των προσώπων που έκαναν τον έλεγχο,
- (ζ) τα αρχικά των προσώπων που επαλήθευσαν τη δοκιμή και τους υπολογισμούς, όπου είναι σκόπιμο,
- (η) σαφή δήλωση αποδέσμευσης ή απόρριψης ή κάποια άλλη απόφαση και υπογραφή με ημερομηνία του καθορισμένου υπεύθυνου προσώπου.

20. Όλοι οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παρασκευής, ακόμη και εκείνοι που γίνονται στο χώρο παρασκευής από προσωπικό παρασκευής, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με μεθόδους εγκεκριμένες από τον ποιοτικό έλεγχο και τα αποτελέσματα τους να καταγράφονται.

21. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην ποιότητα των εργαστηριακών αντιδραστήρων, στα ογκομετρικά γυάλινα σκεύη και διαλύματα, στα πρότυπα αναφοράς και στα μέσα καλλιέργειας. Αυτά πρέπει να ετοιμάζονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες.

22. Τα εργαστηριακά αντιδραστήρια που προορίζονται για παρατεταμένη χρήση πρέπει να επισημαίνονται με την ημερομηνία παρασκευής και με την υπογραφή του προσώπου που τα έχει παρασκευάσει. Η ημερομηνία λήξης ασταθών αντιδραστήριων και μέσωσν καλλιέργειας πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα μαζί με τις ειδικές συνθήκες διατήρησης. Επιπλέον, για ογκομετρικά διαλύματα, πρέπει να αναγράφεται επίσης και η τελευταία ημερομηνία τιτλοποίησης και ο τελευταίος τρέχων συντελεστής.

23. Όπου είναι αναγκαίο, πρέπει να αναγράφεται στον περιέκτη η ημερομηνία παραλαβής κάθε ουσίας που χρησιμοποιείται για τους ελέγχους, όπως αντιδραστήρια και πρότυπα αναφοράς. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσης και διατήρησης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται να εκτελεσθεί δοκιμή ταυτοποίησης και/ή άλλος έλεγχος των αντιδραστήριων κατά την παραλαβή ή πριν από τη χρήση.

24. Τα ζώα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμασία συστατικών, υλικών ή προϊόντων, πρέπει, όπου επιβάλλεται, να απομονώνονται πριν χρησιμοποιηθούν. Πρέπει να συντηρούνται και ελέγχονται με τρόπο που να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για τη χρήση για την οποία προορίζονται. Πρέπει αυτά να ταυτοποιούνται και να διατηρούνται επαρκή στοιχεία που να δείχνουν το ιστορικό της χρήσης τους.

ΜΕΡΟΣ VII
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜΒΑΣΗΣ

A. Αρχή

1. Η παρασκευή και ανάλυση βάσει σύμβασης πρέπει να καθορίζεται, συμφωνείται και ελέγχεται για να αποφεύγονται παρανοήσεις που μπορεί να καταλήξουν σε προϊόν ή εργασία μη ικανοποιητικής ποιότητας. Πρέπει να υπάρξει γραπτή σύμβαση μεταξύ του αναθέτοντος και του αναδόχου που να καθορίζει σαφώς τις ευθύνες κάθε μέρους. Η σύμβαση πρέπει να αναφέρει σαφώς τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αποδεσμεύει κάθε παρτίδα προϊόντος για πώληση εκπληροί τις ευθύνες του.

B. Γενικά

2. Πρέπει να υπάρχει γραπτή σύμβαση που να καλύπτει, την παρασκευή και/ή ανάλυση που συμφωνείται βάσει σύμβασης και κάθε τεχνική ρύθμιση που συνδέεται με αυτή.

3. Κάθε ρύθμιση για παρασκευή και ανάλυση βάσει σύμβασης που περιλαμβάνει τυχόν προταθείσες αλλαγές σε τεχνικές ή άλλες ρυθμίσεις πρέπει να είναι σύμφωνη με την άδεια κυκλοφορίας του σχετικού προϊόντος.

Γ. Αναθέτων Βάσει Σύμβασης

4. Ο αναθέτων της σύμβασης είναι υπεύθυνος για την εκτίμηση της ικανότητας του αναδόχου της σύμβασης να φέρει σε πέρας επιτυχώς τις αναγκαίες εργασίες και να εξασφαλίσει, μέσω της σύμβασης, ότι θα τηρηθεί η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.

5. Ο αναθέτων βάσει σύμβασης πρέπει να παρέχει στον ανάδοχο όλες τις αναγκαίες πληροφορίες για να φέρει σε πέρας τις ανατεθείσες εργασίες σωστά, σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και κάθε άλλη βάση των διατάξεων του Νόμου απαίτηση. Ο αναθέτων βάσει σύμβασης πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο ανάδοχος βάσει σύμβασης είναι πλήρως ενήμερος κάθε προβλήματος που σχετίζεται με το προϊόν ή την εργασία και που μπορεί να εκθέσει σε κίνδυνο τις εγκαταστάσεις του, τον εξοπλισμό του, το προσωπικό του, άλλα υλικά ή άλλα προϊόντα.

6. Ο αναθέτων βάσει σύμβασης πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα παρασκευασθέντα προϊόντα και υλικά που παραδίδονται σ' αυτόν από τον ανάδοχο βάσει σύμβασης είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές τους ή ότι τα προϊόντα έχουν αποδεσμευτεί από ειδικευμένο πρόσωπο.

Δ. Ανάδοχος Βάσει Σύμβασης

7. Ο ανάδοχος της σύμβασης πρέπει να έχει επαρκείς εγκαταστάσεις και εξοπλισμό, γνώσεις και εμπειρία, και ικανό προσωπικό για να φέρει σε πέρας ικανοποιητικά την εργασία που του ανατίθεται από τον αναθέτοντα της σύμβασης. Παρασκευή βάσει σύμβασης πρέπει να αναλαμβάνεται μόνον από παρασκευαστή που είναι κάτοχος άδειας παρασκευής.

8. Ο ανάδοχος βάσει σύμβασης πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα προϊόντα ή υλικά που του παραδίδονται είναι κατάλληλα για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

9. Ο ανάδοχος βάσει σύμβασης δεν πρέπει να δίνει σε τρίτο οποιαδήποτε εργασία που του έχει ανατεθεί βάσει της σύμβασης χωρίς προηγούμενη εκτίμηση και έγκριση των ρυθμίσεων από τον αναθέτοντα της σύμβασης. Οι ρυθμίσεις που γίνονται μεταξύ του αναδόχου και κάθε τρίτου πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι σχετικές με την παρασκευή και ανάλυση πληροφορίες είναι διαθέσιμες, όπως ακριβώς και μεταξύ αναθέτοντος και αναδόχου.

10. Ο ανάδοχος βάσει σύμβασης πρέπει να απέχει από κάθε δραστηριότητα που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα του προϊόντος που παρασκευάζει ή αναλύει για τον αναθέτοντα της σύμβασης.

Ε. Η Σύμβαση

11. Η σύμβαση πρέπει να συντάσσεται μεταξύ του αναθέτοντος και του αναδόχου και να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες τους σχετικά με την παρασκευή και έλεγχο του προϊόντος. Οι τεχνικές πτυχές της σύμβασης πρέπει να διαμορφώνονται από αρμόδια πρόσωπα, γνώστες της φαρμακευτικής τεχνολογίας, ανάλυσης και της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής. Όλες οι ρυθμίσεις για την παρασκευή και ανάλυση πρέπει να είναι σύμφωνες με την άδεια κυκλοφορίας και να έχουν συμφωνηθεί και από τους δύο συμβαλλόμενους.

12. Η σύμβαση πρέπει να καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αποδεσμεύει την παρτίδα για πώληση εξασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας.

13. Η σύμβαση πρέπει να περιγράφει σαφώς ποιός είναι υπεύθυνος για την αγορά των υλικών, τον έλεγχο και αποδέσμευση τους, την ανάληψη της παρασκευής και των ποιοτικών ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων και των κατά τη διάρκεια της παρασκευής ελέγχων, και ποιος έχει την ευθύνη για τη δειγματοληψία και ανάλυση. Στην περίπτωση σύμβασης για ανάλυση, πρέπει μέσα στη σύμβαση να αναφέρεται σαφώς αν ο ανάδοχος της σύμβασης πρέπει να λαμβάνει ή όχι δείγματα στις εγκαταστάσεις του παρασκευαστή.

14. Τα στοιχεία της παρασκευής, τα αναλυτικά στοιχεία καθώς και τα στοιχεία διανομής, καθώς επίσης, και τα δείγματα αναφοράς πρέπει να φυλάσσονται ή να είναι διαθέσιμα στον αναθέτοντα. Τυχόν στοιχεία σχετικά με εκτίμηση της ποιότητας ενός προϊόντος στην περίπτωση παραπόνων ή υποψιών για κάποιο ελάττωμα, πρέπει να είναι προσιτά και να αναφέρονται λεπτομερώς στις διαδικασίες ανάκλησης ελαττωματικού προϊόντος του αναθέτοντος της σύμβασης.

15. Βάσει της σύμβασης, πρέπει να επιτρέπεται στον αναθέτοντα να επισκέπτεται τις εγκαταστάσεις του αναδόχου.

16. Στην περίπτωση σύμβασης για ανάλυση, ο ανάδοχος πρέπει να γνωρίζει ότι υπόκειται σε επιθεώρηση από Εντεταλμένους Επιθεωρητές.

ΜΕΡΟΣ VIII
ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
A. Αρχή

1. Κάθε παράπονο ή άλλη πληροφορία σχετικά με ελαττωματικά ενδεχομένως προϊόντα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Για να υπάρχει πρόβλεψη για όλα τα ενδεχόμενα, και σύμφωνα με τις διατάξεις των εδαφίων (1) και (2) του άρθρου 51 του Νόμου, υπάρχει σύστημα για ανάκληση από την αγορά, αν είναι αναγκαίο, ταχέως και με αποτελεσματικότητα, προϊόντων που είναι γνωστό ή ύποπτο ότι είναι ελαττωματικά.

B. Παράπονα

2. Για το χειρισμό των παραπόνων και για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν, πρέπει να ορίζεται ένα υπεύθυνο πρόσωπο μαζί με το αναγκαίο προσωπικό για την υποστήριξη και υποβοήθηση των ενεργειών του. Αν το πρόσωπο αυτό είναι διαφορετικό από το ειδικευμένο πρόσωπο, το τελευταίο πρέπει να καθίσταται ενήμερο κάθε παραπόνου, διερεύνησης ή ανάκλησης.

3. Για τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες συμπεριλαμβανομένης και της περίπτωσης ανάγκης να εξεταστεί η περίπτωση ανάκλησης όταν υπάρχει παράπονο που αφορά πιθανό ελάττωμα προϊόντος.

4. Κάθε παράπονο που αφορά ελάττωμα προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με όλες τις αρχικές πληροφορίες και να διερευνάται επισταμένως. Το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τον ποιοτικό έλεγχο πρέπει κανονικά να παίρνει μέρος στη μελέτη τέτοιων προβλημάτων.

5. Αν σε μία παρτίδα ανακαλυφθεί ή υπάρχει υπόνοια για ελάττωμα προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται αν και οι άλλες παρτίδες πρέπει να ελεγχθούν για να προσδιορισθεί αν υπάρχει το ίδιο πρόβλημα και σ' αυτές. Ιδιαίτερως, πρέπει να εξετασθούν παρτίδες που μπορεί να περιέχουν ανακατεργασμένες ποσότητες της ελαττωματικής παρτίδας.

6. Κάθε απόφαση και μέτρο που λαμβάνεται σαν αποτέλεσμα ενός παραπόνου, πρέπει να καταγράφεται και να γίνεται αναφορά σ' αυτό στα αντίστοιχα δελτία παρασκευής παρτίδων.

7. Τα αρχεία παραπόνων πρέπει να εξετάζονται περιοδικά για πιθανή ανεύρεση ενδείξεων για συγκεκριμένα ή επαναλαμβανόμενα προβλήματα που χρήζουν προσοχής και πιθανόν να οδηγήσουν στην ανάκληση προϊόντων από την αγορά.

8. Το Συμβούλιο Φαρμάκων πρέπει να τηρείται ενήμερο στις περιπτώσεις που κάποιος παρασκευαστής προγραμματίζει να λάβει μέτρα σαν συνέπεια κακής παρασκευής, αλλοίωσης προϊόντων ή για οποιοδήποτε λόγο που οδηγεί σε σοβαρά προβλήματα ποιότητας με κάποιο προϊόν.

Γ. Ανάκληση Προϊόντος

9. Για την εκτέλεση και το συντονισμό των ανακλήσεων πρέπει να ορίζεται ένα υπεύθυνο πρόσωπο μαζί με το αναγκαίο προσωπικό, για το χειρισμό όλων των πτυχών των ανακλήσεων ανάλογα με το βαθμό επείγουσας ανάγκης. Το υπεύθυνο αυτό πρόσωπο πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητο από το τμήμα εμπορίας και πωλήσεων. Αν το πρόσωπο αυτό είναι διαφορετικό από το ειδικευμένο πρόσωπο, το τελευταίο πρέπει να καθίσταται ενήμερο για κάθε διαδικασία ανάκλησης.

10. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες, οι οποίες να ελέγχονται τακτικά και να ενημερώνονται, όταν είναι απαραίτητο, για την οργάνωση οποιονδήποτε δραστηριοτήτων ανάκλησης.

11. Πρέπει να είναι δυνατή η έγκαιρη έναρξη των διαδικασιών ανάκλησης και σε οποιοδήποτε χρόνο.

12. Στην περίπτωση που προϊόντα πρόκειται να ανακληθούν γιατί είναι ή υπάρχει υπόνοια ότι είναι ελαττωματικά, πρέπει να ενημερώνονται αμέσως οι αρμόδιες αρχές όλων των χωρών στις οποίες μπορεί να έχουν διανεμηθεί.

13. Τα έγγραφα διανομής πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμα στο υπεύθυνο πρόσωπο για τις ανακλήσεις και να περιέχουν ικανοποιητικές πληροφορίες για τους χονδροπώλες και όλους τους άμεσους παραλήπτες (με τις διευθύνσεις, τον αριθμό τηλεφώνου και/ή φαξ εντός και εκτός ωρών εργασίας, αριθμούς παρτίδας και τις παραδοθείσες ποσότητες), συμπεριλαμβανομένων των εγγράφων διανομής για τα προϊόντα που έχουν εξαχθεί και τα ιατρικά δείγματα.

14. Τα ανακληθέντα προϊόντα πρέπει να ταυτοποιούνται και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε ασφαλή χώρο μέχρι την απόφαση για την τύχη τους.

15. Η πρόοδος της ανακλητικής διαδικασίας πρέπει να καταγράφεται και να εκδίδεται μια τελική έκθεση η οποία να περιλαμβάνει τη συμφιλίωση μεταξύ των παραδοθείσων και των ανακτημένων ποσοτήτων των προϊόντων.

16. Κατά διαστήματα πρέπει να αξιολογείται η αποτελεσματικότητα των διευθετήσεων για τις ανακλήσεις.

ΜΕΡΟΣ ΙΧ ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

1. Πρέπει να διενεργούνται αυτοεπιθεωρήσεις για να παρακολουθείται η εφαρμογή και τήρηση της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέσα.

2. Θέματα προσωπικού, εγκαταστάσεις, εξοπλισμός, τεκμηρίωση, παρασκευή, ποιοτικός έλεγχος, διανομή των φαρμακευτικών προϊόντων, ρυθμίσεις για το χειρισμό των παραπόνων και ανακλήσεων, και αυτοεπιθεώρηση πρέπει να εξετάζονται κατά διαστήματα με βάση ένα προκαταρτισμένο πρόγραμμα, για να επιβεβαιώνεται η συμφωνία τους με τις αρχές της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων.

3. Οι αυτοεπιθεωρήσεις πρέπει να διεξάγονται με ανεξάρτητο και λεπτομερή τρόπο από καθορισμένο αρμόδιο πρόσωπο ή πρόσωπα από την επιχείρηση. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες και ανεξάρτητες επιθεωρήσεις από ειδικούς έξω από την επιχείρηση.

4. Όλες οι αυτοεπιθεωρήσεις πρέπει να καταγράφονται. Οι εκθέσεις πρέπει να περιέχουν όλες τις παρατηρήσεις που γίνονται κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης και όπου γίνεται, προτάσεις για διορθωτικά μέτρα. Πρέπει επίσης να καταγράφονται και αναφορές για τις ενέργειες που αναλαμβάνονται μεταγενέστερα.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Α. Αρχή

1. Η παρασκευή στείρων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής μόλυνσης και μόλυνσης από σωματίδια και πυρετογόνα. Πολλά εξαρτώνται από την επιδεξιότητα, την εκπαίδευση και τη συμπεριφορά του απασχολούμενου προσωπικού. Η διασφάλιση της ποιότητας είναι ιδιαίτερα σημαντική, και ο εν λόγω τύπος παρασκευής πρέπει να ακολουθεί, με αυστηρότητα, μεθόδους παρασκευής και διαδικασίες που έχουν καθιερωθεί μετά από εμπειριστατωμένη μελέτη, και των οποίων η καταλληλότητα έχει επαρκώς ελεγχθεί. Η εξασφάλιση της στεριότητας ή άλλων ποιοτικών παραμέτρων δεν πρέπει να παραπέμπεται αποκλειστικά στις καταληκτικές διαδικασίες ή στις δοκιμασίες τελικού προϊόντος.

Β. Γενικά

2. Η παρασκευή στείρων προϊόντων πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρές ζώνες στις οποίες η είσοδος του προσωπικού και/ή του εξοπλισμού και των υλικών πρέπει να διενεργείται μέσω αεροφρακτών. Οι καθαρές ζώνες πρέπει να διατηρούνται σε κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας και να αερίζονται με αέρα που έχει προηγουμένως περάσει από φίλτρα κατάλληλης αποτελεσματικότητας.

3. Οι διάφορες εργασίες προετοιμασίας των σκευών και οργάνων παρασκευής προϊόντων και πλήρωσης, πρέπει να εκτελούνται σε ξεχωριστές ζώνες, μέσα στο συγκρότημα των καθαρών ζωνών. Οι εργασίες παρασκευής χωρίζονται σε 2 κατηγορίες:

(α) σε αυτές κατά τις οποίες το προϊόν αποστειρώνεται πλήρως, και

(β) σε αυτές που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες σε ορισμένα ή σε όλα τα στάδια.

4. Οι καθαρές ζώνες για την παρασκευή στείρων προϊόντων ταξινομούνται με βάση τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του χώρου εργασίας. Κάθε εργασία παρασκευής απαιτεί κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας του χώρου εργασίας υπό συνθήκες λειτουργίας, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης των υπό χειρισμόν προϊόντων ή υλικών από σωματίδια ή μικρόβια. Προκειμένου να πληρούνται οι όροι "λειτουργίας", ο σχεδιασμός των εν λόγω ζωνών πρέπει να είναι τέτοιος ώστε να επιτυγχάνονται συγκεκριμένα επίπεδα καθαρότητας αέρα στην κατάσταση "ετοιμότητας". Ως κατάσταση "ετοιμότητας" ορίζεται εκείνη όπου οι εγκαταστάσεις έχουν ολοκληρωθεί και είναι έτοιμες να λειτουργήσουν, πλήρεις με παρασκευαστικό εξοπλισμό, χωρίς όμως να είναι παρόν το προσωπικό χειρισμού. Ως κατάσταση "λειτουργίας" ορίζεται εκείνη όπου οι εγκαταστάσεις λειτουργούν κατά τον προβλεπόμενο τρόπο με παρόντα και εργαζόμενο τον καθορισμένο αριθμό ατόμων του προσωπικού.

5. Στην παρασκευή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων υπάρχουν κανονικά 4

βαθμίδες καθαρών ζωνών:

- (α) βαθμίδα Α: μία περιορισμένη ζώνη για εργασίες υψηλής επικινδυνότητας, π.χ. πλήρωση, πωματισμός (stopper bowls), χρήση ανοικτών φυσίγγων και φιαλιδίων, επίτευξη άσηπτων συνδέσεων. Συνήθως, οι συνθήκες αυτές επιτυγχάνονται με τη χρήση σταθμών εργασίας με στρωτή ροή αέρα. Τα συστήματα στρωτής ροής αέρα καλούνται να διοχετεύσουν αέρα σταθερής ταχύτητας $0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$ ($0.36 - 0.54 \text{ m/s}$) (ενδεικτική τιμή) στη θέση εργασίας,
- (β) βαθμίδα Β: για τις εργασίες άσηπτης παρασκευής και πλήρωσης, εξασφαλίζεται το ίδιο περιβάλλον με αυτό της βαθμίδας Α,
- (γ) βαθμίδες Γ και Δ: καθαρές ζώνες για τη διεκπεραίωση των λιγότερο κρίσιμων φάσεων παρασκευής των στερίων φαρμακευτικών προϊόντων.

Πίνακας 1. 6. Οι διάφορες ζώνες με βάση τον αριθμό σωματιδίων που υπάρχουν στον αέρα ταξινομούνται σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Οι σωματιδιακές συνθήκες που ορίζονται στον Πίνακα 1 για τη "φάση ετοιμότητας" πρέπει να διατηρούνται εν τη απουσία του προσωπικού, μετά από μία σύντομη περίοδο "καθαρισμού" 15-20 λεπτών (ενδεικτική τιμή), μετά την ολοκλήρωση των εργασιών παρασκευής. Οι σωματιδιακές συνθήκες για τη φάση λειτουργίας που ορίζονται στον Πίνακα 1 για τη βαθμίδα Α πρέπει να διατηρούνται στο άμεσο περιβάλλον του προϊόντος, όταν το προϊόν ή ο ανοικτός περιέκτης του εκτίθενται στο περιβάλλον. Εξυπακούεται ότι δεν είναι πάντοτε δυνατή η κατάδειξη της συμμόρφωσης με τα σωματιδιακά πρότυπα στο σημείο πλήρωσης κατά τη διάρκεια της πλήρωσης, λόγω της εκπομπής σωματιδίων ή σταγονιδίων από το ίδιο το προϊόν.

Πίνακας 2. 7. Μερικά παραδείγματα εργασιών που πραγματοποιούνται στις διάφορες βαθμίδες παρατίθενται στον Πίνακα 2. (Βλέπε επίσης τις παραγράφους 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 και 26).

8. Επιβάλλεται η επιτήρηση των χώρων κατά τη λειτουργία, προκειμένου να ελέγχεται η σωματιδιακή καθαρότητα των διαφόρων βαθμίδων.

9. Οι άσηπτες εργασίες πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μεθόδους όπως οι πλάκες καθίζησης, οι ογκομετρικές δειγματοληψίες αέρος και επιφανειών (π.χ. με στυλεούς και πλάκες επαφής). Οι δειγματοληπτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη φάση της λειτουργίας δεν πρέπει να παρεμβαίνουν αρνητικά στην προστασία των ζωνών. Τα αποτελέσματα της παρακολούθησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξέταση των σχετικών με τη συγκεκριμένη παρτίδα στοιχείων κατά τη φάση της αποδοχής του τελικού προϊόντος. Μετά από κάθε λεπτή εργασία επιβάλλεται ο έλεγχος των επιφανειών και του προσωπικού.

10. Απαιτείται επίσης πρόσθετη μικροβιολογική παρακολούθηση εκτός των φάσεων παρασκευής, π.χ. μετά τον έλεγχο καταλληλότητας των συστημάτων, καθαρισμός και απολύμανση.

Πίνακας 3. 11. Τα συνιστώμενα όρια για τη μικροβιολογική παρακολούθηση των καθαρών ζωνών κατά τη λειτουργία παρατίθενται στον Πίνακα 3.

12. Επιβάλλεται ο καθορισμός κατάλληλων ορίων συναγεμίου και αντίδρασης, σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα της σωματιδιακής και μικροβιολογικής παρακολούθησης. Σε περίπτωση υπέρβασης των εν λόγω ορίων, λαμβάνονται διορθωτικά μέτρα τα οποία περιγράφονται στις σχετικές τυποποιημένες διαδικασίες που υπάρχουν.

Γ. Τεχνικές Απομόνωσης

13. Η χρήση τεχνικών απομόνωσης προκειμένου να μειωθούν οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους εργασίας δύναται να περιορίσει αισθητά τον κίνδυνο μικροβιακής προσβολής, από το περιβάλλον, των προϊόντων που παρασκευάζονται κατά τρόπο άσηπτο. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες διαφορετικού σχεδιασμού συστημάτων απομόνωσης και διατάξεων μεταφοράς. Το σύστημα απομόνωσης και ο περίγυρος πρέπει να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις ποιότητας του αέρα των αντίστοιχων ζωνών. Τα συστήματα απομόνωσης κατασκευάζονται από διάφορα υλικά, υποκείμενα, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, σε διάτρηση και διαρροές. Τα συστήματα διακίνησης μπορούν να κυμαίνονται από μία απλή ή διπλή πόρτα, σε εντελώς ερμητικά συστήματα που ενσωματώνουν αποστειρωτικούς μηχανισμούς.

14. Η διακίνηση ουσιών προς και από τη μονάδα παρασκευής αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δυναμικές πηγές μόλυνσης. Γενικά, η εντός της διάταξης ζώνη απομόνωσης, αποτελεί ζώνη που προορίζεται αποκλειστικά και μόνο για τους χειρισμούς υψηλού κινδύνου, μολονότι αναγνωρίζεται ότι ενδέχεται να μην αερίζονται από αέρα στρωτής ροής οι θέσεις εργασίας όλων των ως άνω διατάξεων. Η απαιτούμενη ποιότητα του αέρα στον περίγυρο εξαρτάται από τον σχεδιασμό και τη λειτουργία του συστήματος απομόνωσης. Η ποιότητα πρέπει να ελέγχεται και πρέπει να αντιστοιχεί τουλάχιστον στη βαθμίδα Δ, όταν πρόκειται για άσηπτη παρασκευή.

15. Τα συστήματα απομόνωσης δεν πρέπει να εγκαθίστανται παρά μόνο μετά από επαρκή έλεγχο της καταλληλότητάς τους. Κατά τη διαδικασία αυτή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι ευαίσθητες συνιστώσες της συγκεκριμένης τεχνολογίας, και ιδίως η ποιότητα του αέρα εντός και εκτός (περίγυρος) του συστήματος απομόνωσης, η απολύμανση της διάταξης, η διαδικασία διακίνησης και η ακεραιότητα του συστήματος απομόνωσης.

16. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι τακτική και πρέπει να περιλαμβάνει συχνούς ελέγχους διαφυγών στο σύστημα απομόνωσης και στη διάταξη χειροκτίων/χειρίδων.

Δ. Τεχνολογία Εμφύσησης/Πλήρωσης/Σφράγισης

17. Οι μονάδες εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης είναι επί τούτου κατασκευασμένα μηχανήματα τα οποία, με μία συνεχή και αυτοματοποιημένη σειρά εργασιών, παράγουν περιέκτες από θερμοπλαστικά κοκκιώδη υλικά, τους πληρούν και τους σφραγίζουν. Ο εξοπλισμός εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται για άσηπτη παρασκευή, ο οποίος περιλαμβάνει αποτελεσματική διάταξη καταιονισμού αέρα βαθμίδας Α, είναι δυνατόν να εγκατασταθεί σε χώρο βαθμίδας τουλάχιστον Γ, υπό τον όρο ότι χρησιμοποιείται προστατευτικός ιματισμός βαθμίδας Α/Β. Το περιβάλλον πρέπει να συμμορφώνεται με τα όρια βιωσιμότητας και μη βιωσιμότητας στη φάση ετοιμότητας, και με το όριο βιωσιμότητας μόνο στη φάση

λειτουργίας. Η εγκατάσταση του εξοπλισμού εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται στην παρασκευή προϊόντων που έχουν υποστεί αποστείρωση στον τελικό περιέκτη τους, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Δ.

18. Λόγω των ιδιοτεροτήτων της εν λόγω τεχνολογίας, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή ιδίως στα εξής σημεία: σχεδιασμός και έλεγχος της καταλληλότητας του υλικού, έλεγχος της ορθότητας και αναπαραγωγιμότητας των επιτόπιων εργασιών καθαρισμού και αποστείρωσης, περίγυρος του καθαρού χώρου όπου είναι εγκατεστημένος ο εξοπλισμός, κατάρτιση και ιματισμός του χειριστή, παρεμβάσεις στην ευαίσθητη ζώνη του εξοπλισμού, ιδίως δε τυχόν εργασίες άσηπτης συναρμολόγησης που προηγούνται της πλήρωσης.

Ε. Προϊόντα που Αποστειρώνονται στον Τελικό Περιέκτη τους

19. Η προετοιμασία των σκευών και οργάνων, καθώς και της πλειονότητας των προϊόντων, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας τουλάχιστον Δ, προκειμένου να περιορίζονται οι κίνδυνοι μικροβιακής και σωματιδιακής μόλυνσης, και να δημιουργούνται κατ' αυτόν τον τρόπο κατάλληλες συνθήκες για τη διήθηση και την αποστείρωση. Όταν το προϊόν υπόκειται σε υψηλό ή ασυνήθη βαθμό κινδύνου μόλυνσης (επειδή, επί παραδείγματι, το προϊόν ίσως αποτελεί πρόσφορο έδαφος ανάπτυξης μικροοργανισμών, ή επειδή πρέπει να προηγηθεί της αποστείρωσης μακροχρόνια περίοδος, ή επειδή τμήμα μόνο της παρασκευής του απαιτεί την ύπαρξη κλειστών περιεκτών), τότε η προετοιμασία πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ.

20. Η πλήρωση προϊόντων που προορίζονται να αποστειρωθούν στον τελικό τους περιέκτη πρέπει να διενεργείται σε ζώνη τουλάχιστον βαθμίδας Γ.

21. Όταν ελλοχεύει αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης του προϊόντος από το περιβάλλον, λόγω, επί παραδείγματι, του αργού ρυθμού διεξαγωγής της πλήρωσης, του εύρους του στομίου των περιεκτών ή της ανάγκης έκθεσης των προϊόντων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των ολίγων δευτερολέπτων προτού διενεργηθεί η σφράγιση, η πλήρωση πρέπει να πραγματοποιείται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α, με περίγυρο τουλάχιστον βαθμίδας Γ. Η παρασκευή και πλήρωση των αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει, κατά κανόνα, να διενεργείται, πριν από την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, σε ζώνη βαθμίδας Γ.

Στ. Άσηπτη Παρασκευή

22. Μετά τον καθαρισμό, ο χειρισμός των σκευών και οργάνων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη τουλάχιστον βαθμίδας Δ. Ο χειρισμός των στείρων πρώτων υλών και σκευών, πρέπει να διενεργείται σε ζώνη βαθμίδας Α, με περίγυρο βαθμίδας Β, εκτός αν προορίζονται να υποβληθούν, σε μεταγενέστερη φάση της διαδικασίας, σε αποστείρωση ή διήθηση μέσω ηθμού που συγκρατεί τους μικροοργανισμούς.

23. Η παρασκευή διαλυμάτων που προορίζονται να υποστούν σε μεταγενέστερη φάση της διαδικασίας στείρα διήθηση, πρέπει να διενεργείται σε ζώνη βαθμίδας Γ. Σε περίπτωση που το διάλυμα δεν προορίζεται να υποστεί διήθηση, η προετοιμασία υλικών και προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη εργασίας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

24. Ο χειρισμός και η πλήρωση ασηπτικά παρασκευασθέντων προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

25. Πριν από την ολοκλήρωση του πωματισμού (stoppering), η διακίνηση μερικώς κεκλεισμένων περιεκτών, όπως συνηθίζεται στη λυοφιλοποίηση, πρέπει να διενεργείται, είτε σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β, είτε σε σφραγισμένα αμαξίδια μεταφοράς σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Β.

26. Όσον αφορά τις αλοιφές, τις κρέμες, τα εναιωρήματα και τα γαλακτώματα, η παρασκευή και η πλήρωση πρέπει να διενεργούνται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α, με περίγυρο βαθμίδας Β, εφόσον το προϊόν εκτίθεται και δεν υφίσταται στη συνέχεια διήθηση.

Z. Προσωπικό

27. Μόνο το απολύτως αναγκαίο προσωπικό πρέπει να παρίσταται στις καθαρές ζώνες, αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση των άσηπτων διαδικασιών παρασκευής. Οι επιθεωρήσεις και οι έλεγχοι πρέπει να διενεργούνται, στο μέτρο του δυνατού, από το εξωτερικό των καθαρών ζωνών.

28. Όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού καθαρισμού και συντήρησης) που χρησιμοποιείται στις ζώνες αυτές, οφείλει να καταρτίζεται διαρκώς στις ορθές πρακτικές παρασκευής στείρων προϊόντων. Η κατάρτιση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία υγιεινής και βασικής μικροβιολογίας. Όταν είναι αναγκαίο η είσοδος, στους χώρους, μη καταρτισμένου εξωτερικού προσωπικού (π.χ. προσωπικό επιχειρήσεων συντήρησης ή οικοδομικών εργασιών), πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα για την καθοδήγηση και επίβλεψή τους.

29. Το προσωπικό που έχει συμμετάσχει σε εργασίες επεξεργασίας υλικών ζωικών ιστών ή καλλιεργειών μικροοργανισμών, διαφορετικών από αυτές που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη διαδικασία παρασκευής, δεν πρέπει να εισέρχεται στις ζώνες παρασκευής στείρων προϊόντων παρά μόνον εφόσον τηρηθούν καθορισμένες και αυστηρότατες διαδικασίες.

30. Είναι απαραίτητη η τήρηση υψηλών επιπέδων προσωπικής υγιεινής και καθαριότητας. Πρέπει να απαιτείται από το προσωπικό που συμμετέχει στην παρασκευή στείρων παρασκευασμάτων, να επισημαίνει οτιδήποτε θα μπορούσε να προκαλέσει τη διασπορά ασυνήθων ποσοτήτων ή τύπων μολυσματικών παραγόντων· είναι σκόπιμη η διενέργεια περιοδικών υγειονομικών ελέγχων για τα ως άνω.

31. Τα μέτρα έναντι του προσωπικού του οποίου η παρουσία συνεπάγεται έναν υπερβολικό μικροβιολογικό κίνδυνο, πρέπει να αποφασίζονται από κατάλληλο πρόσωπο που έχει αρμοδίως υποδειχθεί για το σκοπό αυτό.

32. Η αλλαγή και η πλύση των ενδυμάτων πρέπει να διενεργείται βάσει γραπτού πρωτοκόλλου που αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση της μόλυνσης των ενδυμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στον καθαρό χώρο ή της παρείσφρησης μολυσματικών παραγόντων στις εν λόγω ζώνες.

33. Στις καθαρές ζώνες απαγορεύονται τα ωρολόγια χειρός, το μακιγιάρισμα και τα κοσμήματα.

34. Τα ενδύματα και η ποιότητά τους πρέπει να είναι τα ενδεδειγμένα γαι τη συγκεκριμένη διαδικασία παρασκευής και τη συγκεκριμένη ζώνη εργασίας. Ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούνται πρέπει να προστατεύει το υπό παρασκευή προϊόν από τυχόν μολύνσεις.

35. Η περιγραφή του ιματισμού που απαιτείται για κάθε βαθμίδα έχει ως ακολούθως:

(α) βαθμίδα Δ: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι πρέπει να είναι καλυμμένα. Πρέπει να χρησιμοποιείται ολόσωμη προστατευτική στολή και κατάλληλα υποδήματα ή ποδονάρια (καλύμματα υποδημάτων). Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ώστε να αποφεύγεται κάθε μόλυνση που προέρχεται από τον εκτός της καθαρής ζώνης χώρο,

(β) βαθμίδα Γ: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι πρέπει να είναι καλυμμένα. Το ένδυμα είναι είτε ολόσωμο-μονοκόμματο, είτε ολόσωμο μόν, αλλά αποτελούμενο από δύο κομμάτια (παντελόνι-σακάκι), μαζεμένο στους καρπούς των χεριών και με ψηλό λαιμό. Επιβάλλεται επίσης η χρήση κατάλληλων υποδημάτων ή ποδοναριών (καλυμμάτων των υποδημάτων). Τα εν λόγω είδη δεν πρέπει να ελευθερώνουν, στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια,

(γ) βαθμίδα Α/Β: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι περισφίγγονται από κουκούλα που δένει στο λαιμό της στολής· το πρόσωπο πρέπει να καλύπτεται από μάσκα, προκειμένου να αποφεύγεται η εκπομπή σταγονιδίων. Πρέπει να φοριούνται κατάλληλα γάντια από καουτσούκ ή πλαστικό, αποστειρωμένα και χωρίς πούδρα, καθώς και μπότες που έχουν αποστειρωθεί ή απολυμανθεί. Το κάτω μέρος του παντελονιού πρέπει να περνά και να στερεώνεται μέσα στις μπότες, όπως επίσης και τα μανίκια στα γάντια. Η προστατευτική ενδυμασία δεν πρέπει να ελευθερώνει στην πράξη καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια, αντιθέτως, πρέπει να συγκρατεί τα σωματίδια που ελευθερώνονται από το σώμα του χειριστή.

36. Ο προσωπικός, μη εργασιακός ιματισμός δεν πρέπει να μεταφέρεται σε αποδυτήρια που επικοινωνούν με ζώνες εργασίας βαθμίδας Β ή Γ. Σε κάθε εργαζόμενο σε ζώνη βαθμίδας Α/Β, πρέπει να παρέχεται καθαρός αποστειρωμένος προστατευτικός ιματισμός (αποστειρωμένος ή επαρκώς απολυμασμένος) για κάθε συνεδρία εργασίας τους. Τα γάντια πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά την εκτέλεση των εργασιών. Οι μάσκες και τα γάντια πρέπει να αντικαθίστώνται τουλάχιστον σε κάθε συνεδρία εργασίας.

37. Ο καθαρισμός και ο χειρισμός του ιματισμού που προορίζεται για τις καθαρές ζώνες πρέπει να διενεργείται κατά τρόπο ώστε αυτός να μην συγκεντρώνει μολυσματικούς παράγοντες που θα μπορέσουν να ελευθερωθούν σε μεταγενέστερη φάση. Οι εργασίες αυτές πρέπει να εκτελούνται βάσει γραπτού πρωτοκόλλου. Είναι σκόπιμο να υπάρχουν ξεχωριστές επί τούτου εγκαταστάσεις καθαρισμού. Η μη κατάλληλη επεξεργασία του ιματισμού φθείρει τις ίνες και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ελευθέρωσης σωματιδίων.

Η. Εγκαταστάσεις

38. Στις καθαρές ζώνες, όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς σχισμές, ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται η ελεύθερωση και η επικάλυψη σωματιδίων ή μικροοργανισμών και να καθίσταται δυνατή η επανειλημμένη χρήση προϊόντων καθαρισμού και απολυμαντικών.
39. Προκειμένου να περιοριστεί η επικάλυψη σκόνης και να διευκολύνεται ο καθαρισμός, δεν πρέπει να υπάρχουν εσοχές που καθαρίζονται δύσκολα, ενώ πρέπει να υπάρχουν όσο το δυνατόν λιγότερες προεξοχές, ράφια, ερμάρια και εν γένει εξοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ύπαρξη εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται οι συρόμενες πόρτες.
40. Οι ψευδοροφές πρέπει να σφραγίζονται προκειμένου να αποφεύγεται η μόλυνση από τον υπερκείμενο κενό χώρο.
41. Οι σωλήνες, οι αγωγοί και συναφή είδη πρέπει να εγκαθίστανται κατά τρόπον ώστε να μη δημιουργούνται εσοχές, φαίνονται ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν.
42. Η ύπαρξη νεροχυτών και οχετών πρέπει να απαγορεύεται σε ζώνες βαθμίδας A/B όπου εκτελούνται άσηπτες εργασίες. Στις άλλες ζώνες, πρέπει να εγκαθίστανται αεροθραύστες μεταξύ των μηχανημάτων ή του νεροχύτη και του οχετού. Τα επιπέδια συμφώνια των καθαρών χώρων κατώτερων βαθμίδων πρέπει να είναι εφοδιασμένα με παγίδες και υδραυλικούς συνδέσμους, ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή.
43. Τα αποδυτήρια πρέπει να σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και να εξασφαλίζουν τον φυσικό διαχωρισμό φάσεων της διαδικασίας της ένδυσης ελαχιστοποιώντας, κατ' αυτόν τον τρόπο, τη μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση του προστατευτικού ιματισμού. Στην κατάσταση "ετοιμότητας", το τελικό τμήμα των αποδυτηρίων πρέπει να κατατάσσεται στην ίδια βαθμίδα με τη ζώνη στην οποία οδηγεί. Ενίοτε είναι προτιμότερη η χρήση χωριστών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από την καθαρή ζώνη. Κατά κανόνα, εγκαταστάσεις για το πλύσιμο των χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στο πρώτο τμήμα των αποδυτηρίων.
44. Το άνοιγμα των δύο θυρών-αεροφρακτών δεν πρέπει να πραγματοποιείται ταυτοχρόνως. Πρέπει να υπάρχει ένα εσωτερικό σύστημα εναλλακτικού κλειδώματος, ή ένα οπτικό και/ή ηχητικό σύστημα προειδοποίησης, ώστε να μην είναι δυνατό το άνοιγμα περισσότερων της μίας εκ των θυρών ταυτόχρονα.
45. Κατά την παρασκευή, η παροχή διηθημένου αέρα πρέπει να διατηρεί, υπό οποιοδήποτε συνθήκες λειτουργίας, μία θετική πίεση σε σχέση με τις περιβάλλουσες ζώνες κατώτερης βαθμίδας και να σαρώνει τη ζώνη αποτελεσματικά. Οι διαφορές πίεσεως μεταξύ γειτνιαζουσών αιθουσών διαφορετικών βαθμίδων πρέπει να είναι της τάξης των 10-15 pascals (ενδεικτικές τιμές). Επιπλέον, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στην προστασία της ζώνης που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη επικινδυνότητα, δηλαδή στο άμεσο περιβάλλον στο οποίο εκτίθενται το προϊόν και τα καθαρισθέντα σκεύη και όργανα που προορίζονται να έρθουν σε επαφή με το προϊόν. Οι διάφορες υποδείξεις όσον αφορά την παροχή αέρα και τις διαφορές πίεσης

επιδέχονται τροποποιήσεις όταν καθίσταται αναγκαία η συγκράτηση ορισμένων υλικών ή προϊόντων, π.χ. παθογόνων παραγόντων, παραγόντων υψηλής τοξικότητας, ραδιενεργού υλικού ή ιών ή ζώντων βακτηριδίων. Για ορισμένες εργασίες ενδέχεται να απαιτείται η απολύμανση των εγκαταστάσεων και η επεξεργασία του αέρα που απάγεται από την καθαρή ζώνη.

46. Πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα πρότυπα ροής αέρα δεν ενέχουν κίνδυνο μόλυνσης· πρέπει, επί παραδείγματι, να λαμβάνεται μέριμνα ώστε τα ρεύματα αέρα να μην αποτελούν φορείς μεταφοράς σωματιδίων από κάποιο άτομο, εργασία ή μηχανή, προς ζώνη υψηλότερης επικινδυνότητας για το προϊόν.

47. Η παροχή αέρα πρέπει να συνοδεύεται από σύστημα προειδοποίησης, κατάλληλου να επισημαίνει κάθε πρόβλημα στην παροχή αέρα. Μεταξύ των ζωνών με σημαντική διαφορά πίεσης, πρέπει να είναι εγκατεστημένες διατάξεις ενδεικτικές της διαφοράς πίεσης. Οι εν λόγω διαφορές πίεσης πρέπει να καταγράφονται τακτικά ή άλλως πως να τεκμηριώνονται.

Θ. Εξοπλισμός

48. Από χώρισμα μεταξύ καθαρής ζώνης βαθμίδας Α και Β και ζώνης επεξεργασίας με μικρότερη καθαρότητα αέρα, απαγορεύεται η διέλευση μεταφορικού ιμάντα, εκτός αν ο ίδιος ο ιμάντας υφίσταται διαρκή αποστείρωση (π.χ. σε σήραγγα αποστείρωσης).

49. Ο εξοπλισμός, τα εξαρτήματα και τα συστήματα εξυπηρέτησης πρέπει να έχουν κατά το δυνατόν σχεδιαστεί και εγκατασταθεί κατά τρόπον ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να δύνανται να εκτελούνται εκτός της καθαρής ζώνης. Αν απαιτείται αποστείρωση, αυτή πρέπει να εκτελείται, αν είναι δυνατόν, μετά από πλήρη συναρμολόγηση.

50. Αν η συντήρηση του εξοπλισμού πραγματοποιήθηκε εντός της καθαρής ζώνης, και τα απαιτούμενα πρότυπα καθαρότητας και/ή στειρότητας δεν τηρήθηκαν κατά τις εργασίες συντήρησης, η εν λόγω ζώνη πρέπει να καθαριστεί, απολυμανθεί και, ενδεχομένως, να αποστειρωθεί, προτού επαναληφθεί η παρασκευή.

51. Ο σχεδιασμός, η κατασκευή και η συντήρηση των εγκαταστάσεων επεξεργασίας ύδατος πρέπει να εγγυώνται μία αξιόπιστη παροχή νερού κατάλληλης ποιότητας. Οι εν λόγω εγκαταστάσεις επεξεργασίας ύδατος δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πέραν της προβλεπόμενης από τον κατασκευαστή δυναμικότητάς τους. Το νερό που προορίζεται για τα ενέσιμα πρέπει να παράγεται, αποθηκεύεται και παρέχεται κατά τρόπον ώστε να αποφεύγεται η ανάπτυξη μικροβίων, όπως π.χ. με τη συνεχή κυκλοφορία του σε θερμοκρασία άνω των 70°C.

52. Το σύνολο του εξοπλισμού συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωτών, των συστημάτων αερισμού και διήθησης του αέρα, τα στόμια αερισμού και φίλτρα αερίων, τα συστήματα επεξεργασίας, παραγωγής, αποθήκευσης και παροχής νερού, πρέπει να ελέγχεται ως προς την καταλληλότητα του, και να υφίσταται προγραμματισμένη συντήρηση. Η επαναχρησιμοποίησή του πρέπει να υπόκειται σε έγκριση.

I. Υγιεινή

53. Η υγιεινή των καθαρών ζωνών είναι ιδιαίτερα σημαντική. Οι εν λόγω ζώνες πρέπει να καθαρίζονται σε βάθος βάσει γραπτού πρωτοκόλλου. Όταν χρησιμοποιούνται απολυμαντικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τύπου. Είναι αναγκαία η τακτική μικροβιολογική παρακολούθηση, προκειμένου να ανιχνεύεται η ενδεχόμενη ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

54. Το απολυμαντικά και απορρυπαντικά πρέπει να ελέγχονται για μικροβιακή μόλυνση· τα αραιά διαλύματά τους πρέπει να φυλάσσονται σε περιέκτες που έχουν εκ των προτέρων υποστεί καθαρισμό, και για συγκεκριμένες περιόδους, εκτός αν οι περιέκτες έχουν αποστειρωθεί. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται σε ζώνες βαθμίδα Α και Β, πρέπει να είναι στείρα προτού ακόμη χρησιμοποιηθούν.

55. Ο καπνισμός των καθαρών ζωνών μπορεί να είναι χρήσιμος για τη μείωση της μικροβιακής μόλυνσης δυσπρόσιτων σημείων.

ΙΑ. Παρασκευή

56. Καθ' όλη τη διάρκεια των φάσεων της παρασκευής που προηγούνται της αποστείρωσης, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι τυχόν μολύνσεις.

57. Η παρασκευή ή η πλήρωση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων μικροβιακής προέλευσης δεν πρέπει να διενεργείται σε ζώνες που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, η πλήρωση εμβολίων από νεκρούς μικροοργανισμούς ή από βακτηριδιακά εκχυλίσματα είναι δυνατόν να διενεργείται, μετά την απενεργοποίηση, στις ίδιες εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την πλήρωση άλλων στειρών φαρμακευτικών προϊόντων.

58. Ο έλεγχος καταλληλότητας των άσηπτων διαδικασιών παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει προσομείωση της διαδικασίας, με τη χρήση θρεπτικού υλικού. Κατά κανόνα, ο τύπος του χρησιμοποιημένου θρεπτικού υλικού πρέπει να αντιστοιχεί στον τρόπο χορήγησης του προϊόντος. Η προσομοιωτική διαδικασία πρέπει να προσεγγίζει στον μέγιστο δυνατό βαθμό τις συνήθεις διαδικασίες άσηπτης παρασκευής και να περιλαμβάνει όλες τις σημαντικές φάσεις της παρασκευής. Η προσομοίωση πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό και στη διαδικασία. Ο αριθμός των περιεκτών του θρεπτικού υλικού πρέπει να είναι επαρκής, ώστε η αξιολόγηση να είναι αξιόπιστη. Προκειμένου περί μικρών παρτίδων, ο αριθμός τους πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με τον αριθμό των στοιχείων που απαρτίζουν την παρτίδα. Το ποσοστό μόλυνσης πρέπει να είναι κατώτερο του 0,1% με συντελεστή βεβαιότητας 95%.

59. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε οι έλεγχοι καταλληλότητας να μην εγκυμονούν κινδύνους για την παρασκευή.

60. Οι πηγές υδροδότησης, ο εξοπλισμός επεξεργασίας του νερού, καθώς και το

νερό που έχει υποστεί επεξεργασία, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανίχνευση τυχόν χημικών και βιολογικών μολύνσεων και, ανάλογα με την περίπτωση, για την ανίχνευση ενδοτοξινών. Πρέπει να τηρούνται πρωτόκολλα των σχετικών ως άνω ελέγχων, καθώς και των τυχόν ληφθέντων μέτρων.

61. Οι δραστηριότητες σε καθαρές ζώνες, και ιδίως κατά τη διάρκεια των εργασιών άσηπτης παρασκευής, πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο, ενώ οι κινήσεις του προσωπικού πρέπει να είναι προσεκτικές και μεθοδικές, προκειμένου να αποφεύγεται η ελευθέρωση σωματιδίων και οργανισμών λόγω υπερβολικής κινητικότητας. Λόγω της φύσης των ενδυμάτων που φορούνται στις ζώνες αυτές, η περιβάλλουσα θερμοκρασία και υγρασία δεν πρέπει να είναι υπερβολικά υψηλές.

62. Η μικροβιακή μόλυνση των πρώτων υλών πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. Στις προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνονται και απαιτήσεις μικροβιολογικής ποιότητας, όταν η ανάγκη τους έχει καταδειχθεί από τους ελέγχους.

63. Πρέπει να ελαχιστοποιείται η παρουσία στις καθαρές ζώνες περιεκτών και υλικών που ενδέχεται να ελευθερώσουν ίνες.

64. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα, αναλόγως με την περίπτωση, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σωματιδιακής μόλυνσης του τελικού προϊόντος.

65. Ο χειρισμός των σκευών και οργάνων, των περιεκτών και του εξοπλισμού μετά τη διαδικασία τελικού καθαρισμού πρέπει να είναι τέτοιος ώστε τα ως άνω να μην επαναμολύνονται.

66. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ πλύσης, στεγνώματος και αποστείρωσης των σκευών, περιεκτών και εξοπλισμού, όπως επίσης και μεταξύ αποστείρωσης και χρήσης, πρέπει να είναι το ελάχιστο δυνατό, και υποκείμενο σε χρονικούς περιορισμούς, συναρτήσει των συνθηκών αποθήκευσης-φύλαξης.

67. Ο χρόνος από την έναρξη της παρασκευής διαλύματος μέχρι την αποστείρωση ή διήθησή του μέσω μικροβιοκρατούς ηθμού, πρέπει να είναι ο βραχύτερος δυνατός. Πρέπει να καθορίζεται ένα μέγιστο επιτρεπτό χρονικό όριο για κάθε προϊόν, στο οποίο θα λαμβάνεται υπόψη η σύνθεσή του και οι προβλεπόμενες από τον παρασκευαστή συνθήκες αποθήκευσης.

68. Η μικροβιακή μόλυνση πρέπει να ελέγχεται πριν την αποστείρωση. Πρέπει να καθορίζεται οριακή τιμή μικροβιακής μόλυνσης για το αμέσως προ της αποστείρωσης χρονικό διάστημα, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Όλα τα διαλύματα, ιδιαίτερα δέ τα προοριζόμενα για έκχυση υγρά παρασκευάσματα μεγάλου όγκου, πρέπει να υφίστανται διήθηση με μικροβιοκρατή ηθμό, αν είναι δυνατόν αμέσως πριν την πλήρωση.

69. Τα σκεύη και όργανα, οι περιέκτες, ο εξοπλισμός, καθώς και κάθε άλλο είδος του οποίου είναι απαραίτητη η παρουσία σε καθαρή ζώνη όπου πραγματοποιούνται άσηπτες εργασίες, πρέπει να αποστειρώνεται και να εισάγεται στη ζώνη μέσω διπλόθερων εντοιχισμένων αποστειρωτών, ή μέσω διαδικασίας με την οποία επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή το αποτέλεσμα της αποφυγής της μόλυνσης. Τα μη καύσιμα αέρια πρέπει να διηθούνται μέσω μικροβιοκρατών ηθμών.

70. Πρέπει να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα κάθε νέας διαδικασίας και να επαναλαμβάνεται ο έλεγχος ανά τακτά χρονικά διαστήματα βάσει των προηγούμενων αποτελεσμάτων, ή όποτε επιφερθούν σημαντικές αλλαγές διαδικασίας ή εξοπλισμού.

IB. Αποστείρωση

71. Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υφίστανται έλεγχο καταλληλότητας. Ιδιαίτερη προσοχή επιδεικνύεται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η υιοθετούμενη μέθοδος αποστείρωσης δεν περιγράφεται στην ισχύουσα έκδοση της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, ή όταν χρησιμοποιείται για προϊόν που δεν αποτελεί ένα απλό υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα. Όποτε αυτό είναι δυνατόν, η θερμική αποστείρωση αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο. Όπωςδήποτε, η αποστειρωτική διαδικασία πρέπει να είναι σύμφωνη με τις άδειες κυκλοφορίας και παρασκευής.

72. Προτού υιοθετηθεί οποιαδήποτε αποστειρωτική διαδικασία, πρέπει να καταδεικνύεται ενδεχομένως με φυσικές μετρήσεις και βιολογικούς δείκτες, η καταλληλότητά της για το προϊόν, καθώς και η ικανότητά της για την επίτευξη των επιδιωκόμενων συνθηκών σε όλα τα τμήματα κάθε τύπου φορτίου που προορίζεται για επεξεργασία. Η καταλληλότητα της διαδικασίας πρέπει να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, τουλάχιστον δε μία φορά κάθε έτος, όπως και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό. Τα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να φυλάσσονται.

73. Για να είναι αποτελεσματική η αποστείρωση, πρέπει να υποβάλλεται στην απαιτούμενη επεξεργασία το σύνολο του προϊόντος και ο σχεδιασμός της διαδικασίας να εξασφαλίζει την κατάλληλη διεκπεραίωση της επεξεργασίας αυτής.

74. Επιβάλλεται η θέσπιση σχημάτων φόρτισης ελεγμένης καταλληλότητας για όλες τις διαδικασίες αποστείρωσης.

75. Οι βιολογικοί δείκτες πρέπει να θεωρούνται ως μία πρόσθετη μόνο μέθοδος ελέγχου της αποστείρωσης. Η αποθήκευση και χρήση τους πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή τους, και η ποιότητά τους να ελέγχεται μέσω θετικών ελέγχων.

76. Σε περίπτωση χρήσης βιολογικών δεικτών, πρέπει να λαμβάνονται αυστηρά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η εξαιτίας τους μικροβιακή μόλυνση.

77. Πρέπει να υπάρχει ένα σαφές μέσο διάκρισης προϊόντων που δεν έχουν αποστειρωθεί από αυτά που έχουν αποστειρωθεί. Κάθε κάνιστρο, δίσκος ή άλλο μέσο μεταφοράς προϊόντων ή σκευών πρέπει να φέρει σαφή επισήμανση με το όνομα του υλικού, τον αριθμό παρτίδας του, καθώς και ένδειξη περί του αν αποστειρώθηκε ή όχι. Είναι δυνατή η χρήση δεικτών, όπως οι ταινίες αυτόκλειστου, ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να επισημαίνεται το κατά πόσον μία παρτίδα ή υποπαρτίδα έχει υποβληθεί, ή όχι, σε διαδικασία αποστείρωσης, πλην όμως αυτοί δεν αποτελούν αξιόπιστη ένδειξη για το κατά πόσον η παρτίδα είναι πράγματι στείρα.

78. Τα πρωτόκολλα κάθε διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να είναι διαθέσιμα. Επιβάλλεται η έγκρισή τους, στο πλαίσιο της διαδικασίας αποδοχής της παρτίδας.

ΙΓ. Θερμική Αποστείρωση

79. Κάθε κύκλος θερμικής αποστείρωσης πρέπει να απεικονίζεται σε διάγραμμα χρόνου/θερμοκρασίας, επαρκούς κλίμακας μεγέθους, ή να καταγράφεται με άλλες διατάξεις εξακριβωμένης ορθότητας και ακρίβειας. Η θέση των θερμοανιχνευτών που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και/ή την καταγραφή πρέπει να έχει προκαθοριστεί κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, και, όποτε αυτό είναι δυνατό, η θερμοκρασία να ελέγχεται με δεύτερο θερμοανιχνευτή τοποθετημένο στην ίδια θέση.

80. Είναι επίσης δυνατή η χρήση χημικών ή βιολογικών δεικτών, πλην όμως αυτοί δεν πρέπει να υποκαθιστούν τις φυσικές μετρήσεις.

81. Πρέπει να διατίθεται επαρκής χρόνος ώστε το σύνολο, και όχι τμήμα του φορτίου να φέρεται στην απαιτούμενη θερμοκρασία προτού αρχίσει η μέτρηση του χρόνου αποστείρωσης.

82. Μετά τη φάση υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου θερμικής αποστείρωσης, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης έναντι της μόλυνσης αποστειρωθέντος φορτίου κατά τη διάρκεια της ψύξης. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο που έρχεται σε επαφή με το προϊόν πρέπει να αποστειρώνεται, εκτός αν είναι δυνατόν να καταδειχθεί ότι κάθε μη στεγανός περιέκτης θα απερρίπτετο ούτως ή άλλως.

ΙΔ. Αποστείρωση με Υγρή Θέρμανση

83. Για την παρακολούθηση της πορείας της διαδικασίας πρέπει να χρησιμοποιούνται και οι δύο παράμετροι, θερμοκρασία και πίεση. Τα όργανα ρύθμισης πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητα από τα όργανα παρακολούθησης και από τα διαγράμματα καταγραφής. Τα συστήματα αυτόματης ρύθμισης και ελέγχου πρέπει να είναι ελεγμένα ως προς την καταλληλότητά τους, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που συνδέονται με τις κρίσιμες φάσεις της διαδικασίας. Τα σφάλματα του συστήματος ή του κύκλου πρέπει να καταγράφονται από το σύστημα και να ελέγχονται από τον χειριστή. Η ανάγνωση των ανεξάρτητων δεικτών θερμοκρασίας πρέπει να συγκρίνεται τακτικά με τις ενδείξεις της καταγραφής κατά τη φάση της αποστείρωσης. Ενδέχεται επίσης να είναι αναγκαίο, στην περίπτωση αποστειρωτών που είναι εφοδιασμένοι στο κάτω μέρος του θαλάμου με αγωγό εξόδου, να καταγράφεται η θερμοκρασία και στη θέση αυτή, καθ' όλη τη διάρκεια της αποστείρωσης. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες μέρος του κύκλου αντιστοιχεί σε φάση κενού, πρέπει να διενεργούνται τακτικοί έλεγχοι διαφυγής.

84. Τα προς αποστείρωση είδη, πλην των προϊόντων σε σφραγισμένους περιέκτες, πρέπει να συσκευάζονται σε υλικό που επιτρέπει την απομάκρυνση του αέρα και τη διείσδυση του ατμού, αλλά που ταυτόχρονα αποτρέπει την εκ νέου μόλυνση μετά την αποστείρωση. Όλα τα μέρη του φορτίου πρέπει να έρχονται σε επαφή με τον αποστειρωτικό παράγοντα, στην απαιτούμενη θερμοκρασία και για τον απαιτούμενο χρόνο.

85. Πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια ώστε ο ατμός που χρησιμοποιείται για αποστείρωση να είναι της κατάλληλης ποιότητας και να μην περιέχει πρόσθετα σε βαθμό που θα μπορούσε να προκληθεί μόλυνση του προϊόντος ή του εξοπλισμού.

ΙΕ. Ξηρά Θερμότης

86. Στη χρησιμοποιούμενη διαδικασία πρέπει να περιλαμβάνεται η κυκλοφορία αέρα στο εσωτερικό του θαλάμου, καθώς και η διατήρηση θετικής πίεσης ώστε να αποτρέπεται η είσοδος μη-στείρου αέρα. Ο τυχόν εισερχόμενος αέρας πρέπει να διέρχεται από ηθμό HEPA. Στις περιπτώσεις που η εν λόγω διαδικασία αποσκοπεί επίσης στην απομάκρυνση των τυχών πυρετογόνων, στο πλαίσιο του ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να εντάσσονται δοκιμασίες πρόκλησης, με τη χρήση ενδοτοξινών.

ΙΣΤ. Αποστείρωση δι' Ακτινοβολίας

87. Η δι' ακτινοβολίας αποστείρωση χρησιμοποιείται κυρίως για την αποστείρωση θερμοευαίσθητων υλικών και προϊόντων. Πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και ορισμένα υλικά συσκευασίας είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία, με αποτέλεσμα η χρήση της μεθόδου αυτής να επιτρέπεται μόνο εφόσον έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά η απουσία επιπτώσεων στο προϊόν. Η ακτινοβολήση με υπεριώδεις ακτίνες δεν αποτελεί, κανονικά, αποδεκτή μέθοδο αποστείρωσης.

88. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να μετράται η δόση ακτινοβολίας. Προς το σκοπό αυτό, πρέπει να χρησιμοποιούνται δοσιμετρικές διατάξεις ανεξάρτητες από τη δόση ακτινοβολίας, οι οποίες να εξασφαλίζουν μία ποσοτική μέτρηση της δόσης που δέχεται το ίδιο το προϊόν. Στο φορτίο πρέπει να εγκαθίστανται δοσιμετρητές σε επαρκή αριθμό και σε μικρή απόσταση μεταξύ τους, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής παρουσία δοσιμετρητή στη διάταξη ακτινοβολήσης. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται πλαστικοί δοσιμετρητές, η χρήση τους πρέπει να μην υπερβαίνει το χρονικό όριο της διακρίβωσής τους. Οι τιμές απορρόφησης του δοσιμετρητή πρέπει να αναγιγνώσκονται στο βραχύ χρονικό διάστημα που έπεται της ακτινοβολήσης.

89. Βιολογικοί δείκτες δύνανται να χρησιμοποιηθούν μόνον ως πρόσθετος έλεγχος.

90. Οι διαδικασίες ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να εξασφαλίζουν το συνυπολογισμό των αποτελεσμάτων που παράγει η διακύμανση της πυκνότητας των συσκευασιών.

91. Οι διαδικασίες χειρισμού υλικών πρέπει να εμποδίζουν αναμείξεις μεταξύ ακτινοβολημένων και μη ακτινοβολημένων υλικών. Κάθε συσκευασία πρέπει να φέρει ένα δίσκο με ακτινοευαίσθητο χρωματικό φίλτρο που καταδεικνύει το κατά πόσον η συγκεκριμένη συσκευασία έχει υποβληθεί ή όχι σε ακτινοβολήση.

92. Το σύνολο της δόσης ακτινοβολίας πρέπει να χορηγείται εντός προκαθορισμένου χρονικού διαστήματος.

ΙΖ. Αποστείρωση με Αιθυλενοξείδιο

93. Η μέθοδος αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνον όταν δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη καμιά άλλη μέθοδος. Κατά τη διαδικασία ελέγχου της

καταλληλότητας πρέπει να αποδεικνύεται η απουσία βλαπτικής επίδρασης στο προϊόν, καθώς επίσης και το ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που διατίθενται για απαερισμό επιτρέπουν τη μείωση των επιπέδων των τυχόν υπολειμμάτων αερίου και προϊόντων αντιδράσεων, σε όρια αποδεκτά για το συγκεκριμένο τύπο προϊόντος ή υλικού.

94. Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων είναι κεφαλαιώδους σημασίας: πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η παρουσία οργανισμών υποκείμενων σε εγκλεισμό εντός υλικών όπως οι κρύσταλλοι ή η αποξηραμένη πρωτεΐνη. Η φύση και η ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία.

95. Προτού εκτεθούν στο αέριο, τα υλικά πρέπει να φέρονται στο βαθμό υγρασίας και στη θερμοκρασία που επιτάσσει η μέθοδος. Για τον υπολογισμό του απαιτούμενου προς τούτο χρόνου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αντίρροπος ανάγκη ελαχιστοποίησης του προς της αποστείρωσης χρόνου.

96. Κάθε κύκλος αποστείρωσης πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλους βιολογικούς δείκτες, χρησιμοποιώντας κατάλληλο αριθμό εξ αυτών, κατανεμημένων σε ολόκληρο το φορτίο. Τα δεδομένα που συγκεντρώνονται κατ' αυτόν τον τρόπο πρέπει να εγγράφονται και να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του δελτίου παρτίδας.

97. Για κάθε κύκλο αποστείρωσης πρέπει να φυλάσσονται στοιχεία για τον χρόνο που απαιτήσε η ολοκλήρωση του κύκλου, για την πίεση, θερμοκρασία και υγρασία θαλάμου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας για τη συγκέντρωση του αερίου, καθώς και για τη συνολική ποσότητα χρησιμοποιηθέντος αερίου. Η πίεση και η θερμοκρασία πρέπει να καταγράφονται, καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου, επί διαγράμματος. Τα σχετικά στοιχεία πρέπει να καταγράφονται και να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του δελτίου παρτίδας.

98. Μετά την αποστείρωση, το φορτίο πρέπει να επαναποθηκεύεται κατά τρόπο συντεταγμένο υπό καλές συνθήκες αερισμού, προκειμένου να μειώνονται στο απαιτούμενο επίπεδο τα τυχόν υπολείμματα αερίου και τα προϊόντα αντίδρασης. Η διαδικασία αυτή υπόκειται σε έλεγχο καταλληλότητας.

ΙΗ. Διήθηση Φαρμακευτικών Προϊόντων των οποίων δεν είναι Δυνατή η Αποστείρωση στον Τελικό τους Περιέκτη

99. Όταν είναι δυνατό να γίνεται η αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, δεν θεωρείται επαρκής η διήθηση και μόνον. Μεταξύ των επί του παρόντος διαθέσιμων μεθόδων, προτιμάται η αποστείρωση με ατμό. Σε περίπτωση κατά την οποία δεν είναι δυνατή η αποστείρωση του προϊόντος στον τελικό περιέκτη, τα διαλύματα ή υγρά μπορούν να διηθηθούν μέσω στείρου ηθμού ονομαστικού μεγέθους πόρων 0,22 μm (ή λιγότερο), ή με ισοδύναμες ικανότητες κατακράτησης μικροοργανισμών, σε προηγούμενως αποστειρωθέντα περιέκτη. Οι εν λόγω ηθμοί δύνανται να απομακρύνουν βακτηρίδια και ευρωτομύκητες, όχι όμως και κάθε ιό ή μυκόπλασμα. Είναι σκόπιμο να εξετάζεται το κατά πόσον ενδείκνυται η συμπλήρωση της διαδικασίας της διήθησης με κάποιου βαθμού θερμική επεξεργασία.

100. Λόγω των ενδεχομένων αυξημένων κινδύνων που συνεπάγεται η μέθοδος της διήθησης σε σύγκριση με τις άλλες διαδικασίες αποστείρωσης, μία

δεύτερη διήθηση μέσω ενός περαιτέρω αποστειρωμένου μικροβιοκρατούς ηθμού, αμέσως πριν από την πλήρωση, θα ήταν ίσως χρήσιμη. Η τελική αποστειρωτική διήθηση πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο πλήρωσης.

101. Η ποσότητα των ελευθερούμενων από τους ηθμούς ινών πρέπει είναι ουσιαστικά αμελητέα.

102. Πριν από τη χρήση πρέπει να ελέγχεται η ακεραιότητα του αποστειρωμένου ηθμού και να επιβεβαιώνεται αυτή εκ νέου αμέσως μετά τη χρήση, με κατάλληλη μέθοδο όπως οι έλεγχοι εκλύσεως φυσαλίδας, διαχέουσας ροής ή διατήρησης της πίεσης. Ο χρόνος που απαιτεί ένα ηθμός για τη διήθηση γνωστής ποσότητας ογκώδους διαλύματος και η διαφορά πίεσης που πρέπει να εφαρμόζεται στον ηθμό, πρέπει να προσδιορίζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, και κάθε σημαντική διαφορά, κατά τη συνήθη διαδικασία παρασκευής, να σημειώνεται και να διερευνάται. Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών πρέπει να καταγράφονται στο δελτίο παρτίδας. Πρέπει να επιβεβαιώνεται η μετά τη χρήση ακεραιότητα των σε κρίσιμα σημεία τοποθετημένων φίλτρων των στομιών αερισμού και φίλτρων αερίου. Η ακεραιότητα των άλλων φίλτρων πρέπει να επιβεβαιώνεται με ελέγχους που διενεργούνται με την κατάλληλη συχνότητα.

103. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το ίδιο φίλτρο για περισσότερες της μιας εργάσιμης ημέρας, εκτός αν μια τέτοια πρακτική έχει όντως ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητά της.

104. Το φίλτρο δεν πρέπει να αλλοιώνει το προϊόν απομακρύνοντας συστατικά του ή ελευθερώνοντας ουσίες προς αυτό.

ΙΘ. Τελική Επεξεργασία Στείρων Προϊόντων

105. Οι περιέκτες που σφραγίζονται υπό κενό πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες ελέγχου της διατήρησης του κενού μετά από κατάλληλο, προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

106. Μετά την πλήρωση, οι περιέκτες προϊόντων που προορίζονται για παρεντερική χορήγηση πρέπει να επιθεωρούνται ένας προς ένα, προκειμένου να εντοπίζεται κάθε εξωγενής μόλυνση ή άλλο ελάττωμα. Όταν η επιθεώρηση είναι οπτική, πρέπει να διενεργείται υπό κατάλληλες και ελεγχόμενες συνθήκες φωτισμού και σε κατάλληλο φόντο. Τα άτομα που διενεργούν την επιθεώρηση οφείλουν να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις για την όρασή τους, φορώντας τους φακούς τους, εφόσον κανονικά φορούν, και να τους παρέχεται η δυνατότητα τακτικών διαλειμμάτων. Όταν χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι επιθεώρησης, η διαδικασία υπόκειται σε έλεγχο καταλληλότητας, και οι επιδόσεις του εξοπλισμού ελέγχονται κατά διαστήματα. Τα αποτελέσματα των ελέγχων καταγράφονται και φυλάσσονται.

Κ. Έλεγχος Ποιότητας

107. Η δοκιμασία στειρότητας που διενεργείται στο τελικό προϊόν πρέπει να θεωρείται μόνο ως η τελευταία σε σειρά ελέγχων με την οποία επιβεβαιώνεται η στειρότητα. Η δοκιμασία πρέπει να έχει ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητά της σε σχέση με το συγκεκριμένο προϊόν ή προϊόντα.

108. Στις περιπτώσεις μίας βάσει παραμέτρων αποδοχής, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στον έλεγχο καταλληλότητας και στην παρακολούθηση ολόκληρης της διαδικασίας παρασκευής.

109. Τα δείγματα που προορίζονται για τον έλεγχο στειρότητας, πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά του συνόλου της παρτίδας και να περιλαμβάνουν οπωσδήποτε δείγματα από μέρη της παρτίδας που θεωρούνται περισσότερο εκτεθειμένα στον κίνδυνο μόλυνσης, όπως:

- (α) για προϊόντα των οποίων η πλήρωση διενεργήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, στα δείγματα πρέπει να περιλαμβάνονται περιέκτες των οποίων η πλήρωση πραγματοποιήθηκε στην αρχή και στο τέλος της διαδικασίας πλήρωσης των περιεκτών της παρτίδας, καθώς και μετά από κάθε άξια λόγου διακοπή της εργασίας,
- (β) για τα προϊόντα που έχουν υποβληθεί σε θερμική αποστείρωση στους τελικούς περιέκτες τους, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη λήψη δειγμάτων από το δυνάμει ψυχρότερο τμήμα του φορτίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι
(Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 6)

μδα	Σε ετοιμότητα (β)		Σε λειτουργία (β)	
	Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων ανά m³, μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου των...(α)			
	0,5μm (δ)	5μm	0,5μm (δ)	5μm
A	3 500	1(ε)	3 500	1(ε)
B(γ)	3 500	1 (ε)	350 000	2 000
Γ(γ)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
Δ (γ)	3 500 000	20 000	δεν προσδιορίζεται (στ)	δεν προσδιορίζεται (στ)

Σημειώσεις:

- (α) Η μέτρηση των σωματιδίων βασίζεται στη χρήση ενός διακριτικού μετρητή σωματιδίων του αέρα, ο οποίος μετρά τη συγκέντρωση των σωματιδίων ορισμένου μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου από το κατώτατο όριο που δηλώνεται.

Για ζώνη βαθμίδας A καθώς και για την περιβάλλουσα ζώνη βαθμίδας B, πρέπει να χρησιμοποιείται ένα συνεχές σύστημα μέτρησης, για παρακολούθηση της συγκέντρωσης των σωματιδίων.

Για τους ελέγχους ρουτίνας, ο συνολικός όγκος δείγματος δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 1m³ για χώρους βαθμίδας A και B και κατά προτίμηση για χώρους βαθμίδας Γ.

- (β) Οι σωματιδιακές συνθήκες που ορίζονται στον Πίνακα για τη «φάση ετοιμότητας» πρέπει να διατηρούνται κατά την απουσία του προσωπικού, μετά από μια σύντομη περίοδο «καθαρισμού» 15-20' (ενδεικτική τιμή), μετά την ολοκλήρωση των εργασιών παρασκευής. Οι σωματιδιακές συνθήκες για τη «φάση λειτουργίας» που ορίζονται στον πίνακα, για τη βαθμίδα A πρέπει να διατηρούνται στο άμεσο περιβάλλον του προϊόντος, όταν το προϊόν ή ο ανοικτός περιέκτης του εκτίθενται στο περιβάλλον. Είναι αποδεκτό ότι δεν είναι πάντοτε δυνατή η κατάδειξη της συμμόρφωσης με τα σωματιδιακά πρότυπα στο σημείο πλήρωσης κατά τη διάρκεια της πλήρωσης, λόγω της εκπομπής σωματιδίων ή σταγονιδίων από το ίδιο το προϊόν.
- (γ) Προκειμένου να επιτευχθούν οι βαθμίδες B, Γ, Δ, ο αριθμός ανανεώσεων του αέρα πρέπει να είναι ανάλογος με το μέγεθος της αίθουσας, καθώς και με τον εξοπλισμό και το προσωπικό που βρίσκονται στην αίθουσα. Το σύστημα αερισμού πρέπει να είναι εφοδιασμένο με κατάλληλους ηθμούς, όπως οι ηθμοί HEPA για τις βαθμίδες A, B, και Γ.
- (δ) Οι ενδεικτικές τιμές σχετικά με το μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό σωματιδίων στη φάση «ετοιμότητας» και «λειτουργίας» αντιστοιχούν

κατά προσέγγιση με το EN / ISO – 146441 με μέγεθος σωματιδίου 0.5μm.

- (ε) Οι ζώνες αυτές αναμένεται να είναι εντελώς ελεύθερες από σωματίδια μεγέθους μεγαλύτερου ή ίσου των 5 μm. Λόγω του ότι είναι αδύνατη η κατάδειξη της απουσίας σωματιδίων στατιστικώς, τα όρια έχουν καθορισθεί στο 1 σωματίδιο / m³.
Κατά τη διάρκεια της πιστοποίησης του καθαρού χώρου, πρέπει να δηλώνεται ότι ο χώρος παραμένει μέσα στα καθορισμένα όρια.
- (στ) για τις ζώνες αυτές, οι απαιτήσεις και τα όρια θα εξαρτηθούν από τη φύση της συγκεκριμένης εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
(Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 7)

Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών σε αποστειρωμένα προϊόντα που έχουν ήδη τοποθετηθεί στον τελικό περιέκτη τους. (βλέπε τις παραγράφους 19, 20 και 21).
A	Πλήρωση προϊόντων, εφόσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους.
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων, εφόσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους. Πλήρωση προϊόντων.
Δ	Παρασκευή διαλυμάτων και προετοιμασία σκευών ενόψει πλήρωσης.

Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών επί ασηπτών παρασκευασμάτων. (βλέπε παραγράφους 22, 23, 24, 25 και 26).
A	Άσηπτη παρασκευή και πλήρωση.
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων προς διήθηση.
Δ	Χειρισμός σκευών μετά τον καθαρισμό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
(Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 11)

μδα	Συνιστώμενα όρια μικροβιακής μόλυνσης (α)			
	δείγμα αέρα cfu/m ³	Πλάκες καθίζησης (διαμ. 90mm), cfu/4 ώρες (β)	πλάκες επαφής (διαμ. 55 mm) cfu/πλάκα	αποτύπωμα χειροκτίου με 5 δάκτυλα cfu/χειρόκτιο
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
Γ	100	50	25	-
Δ	200	100	50	-

Σημειώσεις:

(α) πρόκειται για μέσες τιμές

(β) ορισμένες πλάκες καθίζησης δύνανται να εκτεθούν για χρονικό διάστημα μικρότερο των τεσσάρων ωρών.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ ΚΑΙ ΥΛΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

A. Αρχή

1. Η δειγματοληψία αποτελεί σημαντική εργασία κατά την οποία λαμβάνεται από την παρτίδα ένα μικρό μόνο τμήμα. Δεν είναι δυνατόν να συναχθούν έγκυρα συμπεράσματα από δοκιμασίες που διεξήχθησαν σε μη αντιπροσωπευτικά δείγματα. Η σωστή δειγματοληψία αποτελεί συνεπώς ουσιαστικό στοιχείο ενός συστήματος διασφάλισης της ποιότητας.

B. Προσωπικό

2. Το προσωπικό που ασχολείται με τη δειγματοληψία πρέπει να έχει εκπαιδευτεί και να εξακολουθεί να εκπαιδεύεται τακτικά σε θέματα σχετικά με την ορθή δειγματοληψία. Η εν λόγω εκπαίδευση πρέπει να περιλαμβάνει:

- (α) σχέδια δειγματοληψίας,
- (β) έγγραφες διαδικασίες δειγματοληψίας,
- (γ) τις τεχνικές και τον εξοπλισμό για τη δειγματοληψία,
- (δ) τους κινδύνους διασταυρούμενης επιμόλυνσης,
- (ε) τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται όσον αφορά τις ασταθείς και/ή στείρες ουσίες,
- (στ) τη σημασία της εξωτερικής εμφάνισης των υλικών, των περιεκτών και των ετικετών,
- (ζ) τη σημασία της καταγραφής κάθε απροσδόκητου ή ασυνήθους περιστατικού.

Γ. Πρώτες Ύλεις

3. Η ταυτότητα μίας πλήρους παρτίδας πρώτων υλών διασφαλίζεται κανονικά μόνο όταν λαμβάνονται μεμονωμένα δείγματα από όλους τους περιέκτες και διενεργούνται έλεγχοι ταυτότητας σε καθένα από τα δείγματα αυτά. Η λήψη δειγμάτων από ένα μόνο ποσοστό των περιεκτών επιτρέπεται όταν έχει καθοριστεί διαδικασία ελεγχμένης καταλληλότητας που εξασφαλίζει ότι κανένας απολύτως περιέκτης πρώτων υλών δεν θα περιέχει λανθασμένη ένδειξη ταυτότητας στην ετικέτα του.

4. Ο εν λόγω έλεγχος της καταλληλότητας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τουλάχιστον τις ακόλουθες πτυχές:

(α) το είδος και τη νομική υπόσταση του παρασκευαστή και του προμηθευτή και την κατανόηση από αυτούς των απαιτήσεων που προβλέπονται στην Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική για τη φαρμακοβιομηχανία,

(β) το σύστημα διασφάλισης ποιότητας του παρασκευαστή των πρώτων υλών,

(γ) τις συνθήκες παρασκευής υπό τις οποίες παρασκευάζεται και ελέγχεται η πρώτη ύλη,

(δ) τη φύση της πρώτης ύλης και τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία θα χρησιμοποιηθεί.

5. Με τις διευθετήσεις αυτές, είναι δυνατόν να γίνει αποδεκτή μια διαδικασία ελεγχμένης καταλληλότητας η οποία απαλλάσσει από την υποχρέωση ελέγχου κάθε εισερχόμενου περιέκτη πρώτης ύλης για:

(α) πρώτες ύλες που προέρχονται από τον ίδιο παρασκευαστή ή εργοστάσιο,

(β) πρώτες ύλες που έρχονται απευθείας από τον παρασκευαστή ή από εργοστάσιο, σε σφραγισμένο περιέκτη του παρασκευαστή εφόσον αυτός έχει αποδειχθεί αξιόπιστος και εφ' όσον ο αγοραστής (ο παρασκευαστής του φαρμακευτικού προϊόντος) ή ένας επισήμως εξουσιοδοτημένος φορέας διενεργούν τακτικούς ελέγχους του συστήματος διασφάλισης ποιότητας του εν λόγω παρασκευαστή.

6. Ο έλεγχος της καταλληλότητας μιας διαδικασίας δεν είναι πιθανό να παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα όταν πρόκειται για:

(α) πρώτες ύλες των οποίων οι προμηθευτές είναι μεσάζοντες και ο παρασκευαστής άγνωστος ή δεν υποβάλλεται σε έλεγχο,

(β) πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται σε παρεντερικά σκευάσματα.

7. Η ποιότητα μιας παρτίδας πρώτων υλών μπορεί να εκτιμηθεί με τη λήψη και τον έλεγχο αντιπροσωπευτικού δείγματος. Για το σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα δείγματα που έχουν ληφθεί για τον έλεγχο ταυτότητας. Ο αριθμός των δειγμάτων που λαμβάνονται για την προετοιμασία ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος πρέπει να προσδιορίζεται στατιστικά και να καθορίζεται στο σχέδιο δειγματοληψίας. Ο αριθμός των μεμονωμένων δειγμάτων που μπορούν να αναμειχθούν για να σχηματίσουν ένα σύνθετο δείγμα πρέπει επίσης να ορίζεται λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της πρώτης ύλης, το κατά πόσο είναι γνωστός ο προμηθευτής και την ομοιογένεια του σύνθετου δείγματος.

Δ. Υλικά Συσκευασίας

8. Στο σχέδιο δειγματοληψίας για τα υλικά συσκευασίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- (α) η παραλειφθείσα ποσότητα,
- (β) η απαιτούμενη ποιότητα,
- (γ) η φύση του υλικού (π.χ. πρωτογενή υλικά συσκευασίας και/ή τυπωμένα υλικά συσκευασίας,
- (δ) οι μέθοδοι παρασκευής και
- (ε) οι γνώσεις σχετικά με το σύστημα διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο παρασκευαστής των υλικών συσκευασίας, οι οποίες προκύπτουν από σχετικούς ελέγχους.

Ο αριθμός των λαμβανομένων δειγμάτων προσδιορίζεται στατιστικά και καθορίζεται σε σχέδιο δειγματοληψίας.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΥΓΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΚΡΕΜΩΝ ΚΑΙ
ΑΛΟΙΦΩΝ****Α. Αρχή**

1. Οι υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές, οι κρέμες και οι αλοιφές είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στις μικροβιακές και άλλες μολύνσεις κατά τη διάρκεια της παρασκευής τους. Ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα για την αποφυγή των μολύνσεων κάθε είδους.

Β. Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

2. Για την προστασία του προϊόντος από τις μολύνσεις συνιστάται η χρησιμοποίηση κλειστών συστημάτων επεξεργασίας και μεταφοράς. Οι χώροι παρασκευής, στους οποίους εκτίθενται τα προϊόντα ή ανοικτοί καθαροί περιέκτες, πρέπει κανονικά να αερίζονται αποτελεσματικά με διηθημένο αέρα.

3. Ο σχεδιασμός και η εγκατάσταση των δεξαμενών, περιεκτών, σωληνώσεων και αντλιών πρέπει να γίνεται κατά τρόπο που να επιτρέπει τον άμεσο καθαρισμό τους και αν είναι αναγκαίο την άμεση απολύμανση τους. Ειδικότερα ο σχεδιασμός του εξοπλισμού πρέπει να περιλαμβάνει ελάχιστα κάτω νεκρά σημεία ή χώρους στους οποίους είναι δυνατόν να συσσωρευθούν κατάλοιπα και να ευνοηθεί η εξάπλωση των μικροβίων.

4. Εφόσον είναι δυνατόν, αποφεύγεται η χρήση γυάλινων σκευών. Το υλικό που προτιμάται συνήθως για τα τμήματα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν είναι ανοξείδωτος χάλυβας υψηλής ποιότητας.

Γ. Παρασκευή

5. Καθορίζεται και παρακολουθείται η χημική και μικροβιολογική ποιότητα του νερού που χρησιμοποιείται στην παρασκευή. Το σύστημα παροχής νερού συντηρείται με ιδιαίτερη προσοχή για ν' αποφευχθεί ο κίνδυνος μικροβιακής εξάπλωσης. Μετά από κάθε χημική απολύμανση των συστημάτων παροχής νερού ακολουθεί έκπλυση με διαδικασία ελεγχμένης καταλληλότητας προκειμένου να εξασφαλιστεί η πλήρης απομάκρυνση του απολυμαντικού.

6. Η ποιότητα των υλικών που παραλαμβάνονται χύμα από βυτιοφόρα ελέγχεται πριν από τη μεταφορά τους σε δεξαμενές αποθήκευσης χύμα.

7. Η μεταφορά υλικών μέσω αγωγών γίνεται με προσοχή ώστε να καταλήξουν στο σωστό προορισμό.

8. Υλικά που είναι δυνατόν να αφήνουν ίνες ή άλλες ανεπιθύμητες προσμίξεις όπως χαρτόνια ή ξύλινες πιατέλες δεν πρέπει να εισέρχονται σε χώρους όπου είναι εκτεθειμένα προϊόντα ή καθαροί περιέκτες.

9. Λαμβάνεται φροντίδα για τη διατήρηση της ομοιογένειας των μιγμάτων, εναιωρημάτων κ.λ.π. κατά την πλήρωση. Ελέγχεται η καταλληλότητα των διαδικασιών ανάμειξης και πλήρωσης. Ιδιαίτερη προσοχή αποδίδεται κατά την έναρξη της διαδικασίας πλήρωσης, μετά από κάθε διακοπή και στο τέλος της διαδικασίας ώστε να εξασφαλίζεται η διατήρηση της ομοιογένειας.

10. Όταν το τελικό προϊόν δεν συσκευάζεται αμέσως το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης και οι συνθήκες εναποθήκευσης πρέπει να καθορίζονται και να τηρούνται.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΑ
ΜΗΧΑΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ****A. Αρχή**

1. Η καθιέρωση των μηχανογραφικών συστημάτων στα συστήματα παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης και της εναποθήκευσης, της διανομής και του ποιοτικού ελέγχου δεν απαλλάσσει από την ανάγκη τήρησης των σχετικών αρχών που καθορίζονται σε άλλα σημεία των Κανονισμών. Η αντικατάσταση μιας χειροκίνητης λειτουργίας με ένα μηχανογραφικό σύστημα δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να οδηγεί σε υποβάθμιση της ποιότητας του προϊόντος ή της διασφάλισης ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος απώλειας ορισμένων πλευρών του προηγούμενου συστήματος δεδομένου ότι μειώνεται η συμμετοχή χειριστών.

B. Προσωπικό

2. Είναι ουσιώδες, να υπάρχει ιδιαίτερη στενή συνεργασία μεταξύ του στελεχικού προσωπικού και του προσωπικού που ασχολείται με συστήματα υπολογιστή. Τα άτομα που κατέχουν υπεύθυνες θέσεις πρέπει να είναι σωστά καταρτισμένα στη διαχείριση και χρήση συστημάτων στον τομέα της αρμοδιότητάς τους ο οποίος χρησιμοποιεί υπολογιστές. Στο πλαίσιο αυτό πρέπει να εξασφαλίζεται η διάθεση και χρήση υπηρεσιών από κατάλληλους εμπειρογνώμονες για την παροχή συμβουλών σε θέματα τεχνικού σχεδιασμού, ελέγχου καταλληλότητας, εγκατάστασης και λειτουργίας του μηχανογραφικού συστήματος.

Γ. Έλεγχος της Καταλληλότητας

3. Η απαιτούμενη έκταση του ελέγχου αυτού εξαρτάται από έναν ορισμένο αριθμό παραγόντων, μεταξύ των οποίων είναι η χρήση για την οποία προορίζεται το σύστημα, αν είναι προδρομικός ή αναδρομικός και να έχουν ενσωματωθεί ή όχι νέα στοιχεία. Ο έλεγχος της καταλληλότητας πρέπει να θεωρείται ως μέρος του πλήρους κύκλου ζωής ενός συστήματος υπολογιστή. Ο κύκλος αυτός περιλαμβάνει τα στάδια του σχεδιασμού, του καθορισμού προδιαγραφών, του προγραμματισμού, της δοκιμής, της προετοιμασίας για λειτουργία της τεκμηρίωσης, της λειτουργίας, της παρακολούθησης και της μετατροπής.

Δ. Σύστημα

4. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδίδεται στην εγκατάσταση του εξοπλισμού υπό κατάλληλες συνθήκες που να μην επιτρέπουν την παρεμβολή εξωγενών παραγόντων στο σύστημα.

5. Συντάσσεται γραπτώς λεπτομερής περιγραφή του συστήματος, με διαγράμματα, κατά περίπτωση, η οποία ενημερώνεται συνεχώς με

τα τελευταία στοιχεία. Περιγράφονται οι αρχές, οι στόχοι, τα μέτρα ασφαλείας και το πεδίο εφαρμογής του συστήματος καθώς και τα κυριότερα στοιχεία του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιείται ο υπολογιστής και πως αλληλεπιδρά με τα άλλα συστήματα και τις άλλες διαδικασίες.

6. Το λογισμικό αποτελεί καθοριστικό στοιχείο ενός μηχανογραφικού συστήματος. Ο χρήστης ενός τέτοιου λογισμικού πρέπει να λαμβάνει κάθε εύλογο μέτρο για να εξασφαλίσει ότι κατά την παρασκευή τηρήθηκε σύστημα διασφάλισης ποιότητας.

7. Το σύστημα πρέπει να περιλαμβάνει, κατά περίπτωση ενσωματωμένους ελέγχους της ορθής εισαγωγής και επεξεργασίας δεδομένων.

8. Ένα σύστημα που χρησιμοποιεί υπολογιστή, προτού τεθεί σε λειτουργία, ελέγχεται διεξοδικά και επιβεβαιώνεται ότι είναι ικανό να οδηγήσει στα επιθυμητά αποτελέσματα. Όταν πρόκειται για αντικατάσταση χειροκίνητου συστήματος τα δύο συστήματα πρέπει να λειτουργήσουν παράλληλα για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα στο πλαίσιο της εν λόγω δοκιμής και του ελέγχου καταλληλότητας.

9. Η εισαγωγή ή τροποποίηση δεδομένων πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα για το σκοπό αυτό. Κατάλληλες μέθοδοι για να αποτρέψουν την εισαγωγή δεδομένων από μη εξουσιοδοτημένα άτομα είναι μεταξύ άλλων η χρήση κλειδιών, καρτών, ατομικών κωδικών και περιορισμός της πρόσβασης στους τερματικούς του υπολογιστή. Θα πρέπει να υπάρχει καθορισμένη διαδικασία για την έκδοση, ακύρωση και μεταβολή μιας αδείας εισαγωγής και τροποποίησης δεδομένων συμπεριλαμβανομένης και της αλλαγής των ατομικών συνθηματικών. Επίσης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη συστήματα που επιτρέπουν την καταγραφή περιπτώσεων απόπειρας πρόσβασης στον υπολογιστή από μη εξουσιοδοτημένα άτομα.

10. Σε περίπτωση χειροκίνητης εισαγωγής κρίσιμων δεδομένων, όπως του βάρους και του αριθμού παρτίδας ενός συστατικού κατά την κατανομή στην παρασκευή, θα πρέπει να ελέγχεται επιπλέον η ακρίβεια της πραγματοποιούμενης εγγραφής. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να διενεργηθεί είτε από ένα δεύτερο χειριστή είτε με ηλεκτρονικά μέσα ελεγχμένης καταλληλότητας.

11. Το σύστημα πρέπει να καταγράφει την ταυτότητα των χειριστών που εισάγουν ή επιβεβαιώνουν κρίσιμα δεδομένα. Το δικαίωμα τροποποίησης των εισαχθέντων δεδομένων πρέπει να περιορίζεται μόνο στα άτομα που έχουν οριστεί για τον σκοπό αυτό. Οποιαδήποτε μεταβολή στην εισαγωγή κρίσιμων δεδομένων πρέπει να πραγματοποιείται κατόπιν αδείας και να καταχωρείται με την αιτιολόγησή της. Ένα σύστημα που παρέχει πλήρη εγγραφή όλων των καταχωρήσεων και τροποποιήσεων (ελεγκτική ιχνηλάτηση) πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη.

12. Οι μεταβολές ενός συστήματος ή ενός προγράμματος υπολογιστή γίνονται μόνο με καθορισμένη διαδικασία που περιλαμβάνει εξακρίβωση της καταλληλότητας, έλεγχο, έγκριση και εφαρμογή μόνο με την έγκριση του υπευθύνου για το σχετικό τμήμα του συστήματος. Οι αλλαγές αυτές πρέπει να καταγράφονται. Για κάθε σημαντική τροποποίηση πρέπει να ελέγχεται η καταλληλότητα.

13. Για λόγους ποιοτικού ελέγχου πρέπει να είναι δυνατόν να λαμβάνονται κατανοητά τυπωμένα αντίγραφα των ηλεκτρονικά αποθηκευμένων δεδομένων.

14. Τα δεδομένα πρέπει να ασφαρίζονται με φυσικά ή ηλεκτρονικά μέσα από κάθε σκόπιμη ή τυχαία φθορά και σύμφωνα με την παράγραφο 10, του Μέρους IV, του Παραρτήματος. Η δυνατότητα πρόσβασης στα αποθηκευμένα δεδομένα, η ανθεκτικότητά τους στο χρόνο και η ακρίβειά τους πρέπει να ελέγχονται. Σε περίπτωση που προτείνονται αλλαγές για τον εξοπλισμό ή το πρόγραμμα του υπολογιστή, οι προαναφερθέντες έλεγχοι διενεργούνται με συχνότητα εξαρτώμενη από το χρησιμοποιούμενο μέσο αποθήκευσης.

15. Τα δεδομένα πρέπει να προστατεύονται δημιουργώντας εφεδρείες σε τακτικά διαστήματα. Τα εφεδρικά δεδομένα αποθηκεύονται για το χρονικό διάστημα που απαιτείται σε ξεχωριστό και ασφαλές μέρος.

16. Για τα συστήματα που απαιτείται να λειτουργήσουν σε περίπτωση βλάβης πρέπει να διατίθενται κατάλληλες εναλλακτικές διευθετήσεις. Ο απαιτούμενος χρόνος για να τεθούν σε λειτουργία οι εναλλακτικές διευθετήσεις εξαρτάται από το κατά πόσο επείγουσα ή όχι μπορεί να είναι η ανάγκη χρησιμοποίησής τους π.χ. τα πληροφοριακά στοιχεία που απαιτούνται για μία ανάκληση πρέπει να είναι διαθέσιμα σε σύντομο χρονικό διάστημα.

17. Οι διαδικασίες που πρέπει να ακολουθηθούν σε περίπτωση αστοχίας ή βλάβης του συστήματος είναι αναγκαίο να καθορίζονται εκ των πρωτέρων και να ελέγχεται η καταλληλότητά τους. Όλες οι αποτυχίες και τα μέτρα που λαμβάνονται για αντιμετώπισή τους πρέπει να καταγράφονται.

18. Απαιτείται ο καθορισμός διαδικασίας για την καταγραφή και ανάλυση σφαλμάτων καθώς και τη λήψη επανορθωτικών μετρών.

19. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται εξωτερικοί οργανισμοί για την παροχή υπηρεσιών πληροφορικής πρέπει να υπάρχει σύμβαση που να περιλαμβάνει με σαφή τρόπο τις ευθύνες του εξωτερικού οργανισμού σύμφωνα με το Μέρος VII.

20. Όταν η αποδέσμευση των παρτίδων για πώληση ή κυκλοφορία πραγματοποιείται με μηχανογραφικό σύστημα, το εν λόγω σύστημα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζει ότι μόνο ένα ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να ελευθερώσει τις παρτίδες. Πρέπει επίσης να αναγνωρίζει σαφώς την ταυτότητα του ατόμου που ελευθερώνει τις παρτίδες και να το καταγράφει.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

A. Αντικείμενο

1. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων αποτελούν καίριο παράγοντα κατά τη διαμόρφωση του κατάλληλου κανονιστικού ελέγχου. Κατά συνέπεια, τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν σε μεγάλο βαθμό να οριστούν ανάλογα με τη μέθοδο με την οποία παρασκευάζονται. Στο αντικείμενο του παρόντος παραρτήματος εμπίπτουν τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με τις ακόλουθες μεθόδους:

- α) Μικροβιακές καλλιέργειες, με εξαίρεση τις καλλιέργειες που είναι αποτέλεσμα τεχνικών r-DNA (ανασυνδυασμένου DNA).
- β) Μικροβιακές και κυτταρικές καλλιέργειες, συμπεριλαμβανομένων των καλλιεργειών που είναι αποτέλεσμα τεχνικών ανασυνδυασμού του DNA ή υβριδωμάτων.
- γ) Εκχύλιση από βιολογικούς ιστούς.
- δ) Πολλαπλασιασμό έμβριων παραγόντων σε έμβρυα ή ζώα.

Στα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με τις μεθόδους αυτές συγκαταλέγονται: εμβόλια, αντιοροί, αντιγόνα, ορμόνες, κυτοκίνινες, ένζυμα και άλλα προϊόντα ζυμώσεως (συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των παραγώγων του r-DNA). Στα προϊόντα της κατηγορίας (α) ενδέχεται να μην έχουν οπωσδήποτε εφαρμογή όλα τα σημεία του παρόντος παραρτήματος.

(Σημείωση: Κατά την κατάρτιση αυτών των κατευθύνσεων, ελήφθησαν δεόντως υπόψη οι γενικές απαιτήσεις που έχει προτείνει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας για τις εγκαταστάσεις παραγωγής και τα εργαστήρια ελέγχου.)

Με τις παρούσες κατευθύνσεις δεν θεσπίζονται λεπτομερείς απαιτήσεις για συγκεκριμένες τάξεις βιολογικών προϊόντων και, για το λόγο αυτό, εφιστάται η προσοχή σε άλλες κατευθυντήριες γραμμές τις οποίες έχει εκδώσει η Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (ΕΦΙ-CPMP), π.χ. καθοδηγητικές σημειώσεις για τα μονοκλωνικά αντισώματα και καθοδηγητικές σημειώσεις για τα προϊόντα της τεχνολογίας ανασυνδυασμού του DNA ("Οι κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα", τόμος III).

B. Αρχή

2. Η παρασκευή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων οημιουργεί ορισμένα ειδικά ζητήματα λόγω της φύσης των προϊόντων και των διεργασιών. Ο τρόπος με τον οποίο παράγονται, ελέγχονται και χορηγούνται τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα καθιστά απαραίτητες ορισμένες ιδιαίτερες προφυλάξεις.
3. Αντίθετα με τα συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα που αναπαράγονται με χημικές και φυσικές τεχνικές, χάρις στις οποίες επιτυγχάνεται μεγάλος βαθμός σταθερότητας μεταξύ των παρτίδων, η παραγωγή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων συνεπάγεται βιολογικές διεργασίες και βιολογικά υλικά, όπως η καλλιέργεια κυττάρων ή η ενίσχυση υλικών από ζώντες οργανισμούς. Οι βιολογικές αυτές διεργασίες μπορούν να εμφανίζουν εγγενή μεταβλητότητα, με αποτέλεσμα να ποικίλλουν το φάσμα και το είδος των παραπροϊόντων. Επιπλέον, τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τις καλλιέργειες αποτελούν άριστα υποστρώματα για την ανάπτυξη μικροβιακών ξένων προσμίξεων.
4. Ο έλεγχος των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων συνήθως γίνεται με βιολογικές αναλυτικές τεχνικές, που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη μεταβλητότητα έναντι των φυσικοχημικών προσδιορισμών. Κατά συνέπεια, οι έλεγχοι κατά τη διαδικασία παραγωγής αποκτούν μεγάλη σπουδαιότητα προκειμένου για την παραγωγή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Γ. Προσωπικό

5. Σε όλο το προσωπικό που απασχολείται σε χώρους παραγωγής βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων των επιφορτισμένων με τον καθαρισμό, τη συντήρηση και τον ποιοτικό έλεγχο) πρέπει να παρέχεται επιμόρφωση ειδική για τα παραγόμενα προϊόντα και τα συγκεκριμένα καθήκοντά τους. Στο προσωπικό θα πρέπει επίσης να παρέχεται κατάλληλη ενημέρωση και εκπαίδευση σε θέματα υγιεινής και μικροβιολογίας.
6. Οι υπεύθυνοι παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου θα πρέπει να έχουν κατάλληλη κατάρτιση σε σχετικούς επιστημονικούς κλάδους, όπως βακτηριολογία, βιολογία, βιομετρία, χημεία, ιατρική, φαρμακευτική, φαρμακολογία, ιολογία, ανοσολογία και κτηνιατρική, καθώς και επαρκή πρακτική εμπειρία ώστε να είναι σε θέση να επιτελούν τα διευθυντικά καθήκοντα τους σε σχέση με την εκάστοτε διεργασία.
7. Για την ασφάλεια του προϊόντος ενδέχεται να πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανοσολογική κατάσταση του προσωπικού. Όλο το προσωπικό που απασχολείται στην παραγωγή, στη συντήρηση, στη διενέργεια δοκιμών και στην περιποίηση των ζώων (καθώς και οι επιθεωρητές) θα πρέπει να εμβολιάζονται, όποτε είναι απαραίτητο, με κατάλληλα ειδικά εμβόλια και να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο της υγείας τους. Εκτός από το προφανές πρόβλημα της έκθεσης του προσωπικού σε μολυσματικούς παράγοντες, πιθανές τοξίνες ή αλλεργιογόνα, είναι αναγκαίο να αποτρέπεται κάθε κίνδυνος μόλυνσης μιας παρτίδας της παραγωγής

με μολυσματικούς παράγοντες. Κατά κανόνα πρέπει να απαγορεύεται στους επισκέπτες η είσοδος στους χώρους παραγωγής.

8. Οποιαδήποτε αλλαγή στην ανοσολογική κατάσταση του προσωπικού που θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος θα πρέπει να αποκλείει την εργασία στο χώρο παραγωγής. Η απασχόληση στην παραγωγή αντιφυματικού εμβολίου (BCG) και προϊόντων φυματίνης θα πρέπει να είναι αυστηρά περιορισμένη στο προσωπικό που παρακολουθείται επιμελώς με τακτικό έλεγχο της ανοσολογικής του κατάστασης ή ακτινογραφίες θώρακος.
9. Στη διάρκεια του ωραρίου εργασίας, το προσωπικό δεν πρέπει να μεταβαίνει από χώρους όπου υπάρχει πιθανότητα έκθεσης σε ζώντες οργανισμούς ή ζώα σε χώρους όπου εκτελούνται εργασίες με άλλα προϊόντα ή διαφορετικούς οργανισμούς. Αν η μετάβαση αυτή είναι αναπόφευκτη, το προσωπικό που απασχολείται στις σχετικές διεργασίες παραγωγής θα πρέπει να εφαρμόζει σαφώς καθορισμένα μέτρα απολύμανσης, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η αλλαγή ενδυμάτων και υποδημάτων και, εάν είναι απαραίτητο, το ντους.

Δ. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

10. Το επίπεδο περιβαλλοντικού ελέγχου της σωματιδιακής και μικροβιακής μόλυνσης των εγκαταστάσεων παραγωγής θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένο στο προϊόν και στο στάδιο της παραγωγής, έχοντας πάντα υπόψη τα επίπεδα μόλυνσης των πρώτων υλών και τον κίνδυνο για το τελικό προϊόν.
11. Ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, κυρίως στα στάδια εκείνα της διαδικασίας παραγωγής, στα οποία χρησιμοποιούνται ζώντες οργανισμοί, μπορεί να απαιτεί πρόσθετες προφυλάξεις όσον αφορά τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό, όπως η χρησιμοποίηση εγκαταστάσεων και εξοπλισμού αποκλειστικής χρήσεως, η παραγωγή στον ίδιο χώρο με χρονικό διαχωρισμό (campaign) και η χρήση κλειστών συστημάτων. Το είδος του προϊόντος καθώς και ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός καθορίζουν τον αναγκαίο βαθμό διαχωρισμού για την αποτροπή της διασταυρούμενης μόλυνσης.
12. Κατ' αρχήν πρέπει να χρησιμοποιούνται εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως για την παραγωγή αντιφυματικού εμβολίου (BCG) και για τις εργασίες με ζώντες οργανισμούς που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή προϊόντων φυματίνης.
13. Εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται για το χειρισμό του *Bacillus anthracis*, του *Clostridium botulinum* και του *Clostridium tetani* μέχρι την ολοκλήρωση της αδρανοποίησης.
14. Η παραγωγή στον ίδιο χώρο με χρονικό διαχωρισμό (campaign) είναι αποδεκτή για άλλους σποριογόνους οργανισμούς, με την προϋπόθεση οι εγκαταστάσεις να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά γι' αυτήν την

ομάδα προϊόντων και κάθε δεδομένη στιγμή να υποβάλλεται σε επεξεργασία μόνον ένα προϊόν.

15. Η ταυτόχρονη παραγωγή στον ίδιο χώρο με κλειστά συστήματα συσκευών βιοζύμωσης είναι αποδεκτή για προϊόντα όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα παρασκευαζόμενα με τεχνικές r-DNA.
16. Τα μετά τη συλλογή στάδια της επεξεργασίας μπορούν να εκτελούνται ταυτόχρονα στον ίδιο χώρο παραγωγής, με την προϋπόθεση να λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις για την αποτροπή της διασταυρούμενης μόλυνσης. Όταν πρόκειται για νεκρά μικρόβια εμβολίων και τοξοειδή, η εν λόγω παράλληλη επεξεργασία πρέπει να γίνεται μόνο μετά από αδρανοποίηση της καλλιέργειας ή απομάκρυνση των τοξινών.
17. Η επεξεργασία στείων προϊόντων θα πρέπει να γίνεται σε χώρους με υπερπίεση. Ενώ η υποπίεση σε συγκεκριμένους χώρους, στο σημείο έκθεσης των παθογόνων μικροοργανισμών, είναι αποδεκτή για λόγους συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον. Όταν χρησιμοποιούνται χώροι με υποπίεση ή δωμάτια ασφαλείας, για την άσηπτη επεξεργασία παθογόνων μικροοργανισμών, θα πρέπει να περιβάλλονται από στείρα ζώνη με υπερπίεση.
18. Οι μονάδες καθαρισμού του αέρα θα πρέπει να είναι ειδικές για τον εκάστοτε χώρο παραγωγής και δεν επιτρέπεται ανακυκλοφορία του αέρα από χώρους όπου εκτελούνται εργασίες με ζώντες παθογόνους μικροοργανισμούς.
19. Η διάταξη και ο σχεδιασμός των χώρων και του εξοπλισμού παραγωγής θα πρέπει να επιτρέπουν τον αποτελεσματικό καθαρισμό και την αποτελεσματική απολύμανση (π.χ. με υποκαπνισμό). Η επάρκεια των διαδικασιών καθαρισμού και απολύμανσης θα πρέπει να έχει υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας (αξιολόγηση).
20. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται κατά τις εργασίες με ζώντες οργανισμούς πρέπει να έχει σχεδιαστεί με τρόπο ώστε οι καλλιέργειες να διατηρούνται σε καθαρή κατάσταση και να μην μολύνονται από εξωτερικές πηγές κατά τη διαδικασία παραγωγής.
21. Οι σωληνώσεις, οι βαλβίδες και τα φίλτρα των αγωγών πρέπει να είναι σωστά σχεδιασμένα για να διευκολύνονται ο καθαρισμός και η αποστείρωση τους. Θα πρέπει να προωθείται η εφαρμογή συστημάτων επιτόπιου καθαρισμού και επιτόπιας αποστείρωσης. Οι βαλβίδες των δοχείων ζυμώσεως πρέπει να μπορούν να αποστειρώνονται εξ ολοκλήρου με ατμό. Τα φίλτρα των αεραγωγών πρέπει να είναι υδρόφοβα και να έχουν υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας ως προς την προγραμματισμένη διάρκεια ζωής τους.
22. Τα πρωτεύοντα περιβλήματα πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και δοκιμαστεί ώστε αποδεδειγμένα να μην υπάρχει κίνδυνος διαρροής.
23. Τα λύματα που ενδέχεται να περιέχουν παθογόνους μικροοργανισμούς πρέπει να υποβάλλονται σε αποτελεσματική απολύμανση.

24. Λόγω της μεταβλητότητας των βιολογικών προϊόντων ή διεργασιών, ορισμένα πρόσθετα ή συστατικά πρέπει να μετρώνται ή να ζυγίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (π.χ. ρυθμιστικά διαλύματα). Στις περιπτώσεις αυτές μπορούν να φυλάσσονται στο χώρο παραγωγής μικρές ποσότητες μητρικών παρασκευασμάτων των ουσιών αυτών.

Ε. Κατοικία και περιποίηση των ζώων

25. Ζώα χρησιμοποιούνται για την παραγωγή αρκετών βιολογικών προϊόντων, π.χ. του εμβολίου κατά της πολιομυελίτιδας (πίθηκοι), αντιδότην για τα δηλητήρια των φιδιών (άλογα και αίγες), του αντιλυσσικού εμβολίου (κουνέλια, ποντικοί και κρικετόμυες) και της γοναδοτροπίνης ορού (άλογα). Επιπλέον, ζώα χρησιμοποιούνται και για τον ποιοτικό έλεγχο των περισσοτέρων ορών και εμβολίων, π.χ. του αντικοκκυτικού εμβολίου (ποντίκια), της πυρετογένειας (κουνέλια), του αντιφυματικού εμβολίου (ινδικά χοιρίδια).
26. Οι γενικές απαιτήσεις όσον αφορά την κατοικία, την περιποίηση και την απομόνωση των ζώων έχουν θεσπιστεί με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ. Οι κατοικίες των ζώων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή και στον έλεγχο των βιολογικών προϊόντων θα πρέπει να χωρίζονται από τους χώρους παραγωγής και ελέγχου. Η κατάσταση της υγείας των ζώων, από τα οποία λαμβάνονται πρώτες ύλες, καθώς και εκείνων που χρησιμοποιούνται στον ποιοτικό έλεγχο και για δοκιμές ασφαλείας πρέπει να παρακολουθείται και τα σχετικά στοιχεία να καταγράφονται. Το προσωπικό που απασχολείται σε τέτοιους χώρους πρέπει να είναι εφοδιασμένο με ειδική ενδυμασία και να έχει στη διάθεση του αποδυτήρια. Όταν χρησιμοποιούνται πίθηκοι στην παραγωγή ή τον ποιοτικό έλεγχο βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, απαιτείται ειδική μέριμνα όπως ορίζεται στις Τρέχουσες Απαιτήσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τις Βιολογικές Ουσίες.

ΣΤ. Τεκμηρίωση

27. Οι προδιαγραφές για τις βιολογικές πρώτες ύλες ενδέχεται να απαιτούν πρόσθετη τεκμηρίωση σχετικά με την πηγή, την προέλευση, τη μέθοδο παραγωγής και τους διενεργούμενους ελέγχους, ιδίως τους μικροβιολογικούς.
28. Η συνήθης πρακτική απαιτεί προδιαγραφές για τα ενδιάμεσα και τα χύμα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ζ. Παραγωγή

Πρώτες ύλες

29. Η πηγή, η προέλευση και η καταλληλότητα των πρώτων υλών πρέπει να καθορίζονται επακριβώς. Όταν οι απαραίτητες δοκιμές απαιτούν πολύ χρόνο είναι επιτρεπτό να αρχίζει η επεξεργασία των πρώτων υλών πριν συγκεντρωθούν τα αποτελέσματα των δοκιμών. Στις

περιπτώσεις αυτές η αποδέσμευση του τελικού προϊόντος υπόκειται στη λήψη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων από τις εν λόγω δοκιμές.

30. Όταν απαιτείται αποστείρωση των πρώτων υλών, θα πρέπει όπου είναι δυνατόν να εφαρμόζεται θερμική μέθοδος. Αν είναι απαραίτητο, μπορούν να χρησιμοποιούνται και άλλες, κατάλληλες μέθοδοι για την αδρανοποίηση βιολογικών υλών (π.χ. ακτινοβόληση).

Σύστημα ομάδας σπόρων και τράπεζας κυττάρων

31. Για την αποτροπή των ανεπιθύμητων μεταβολών στις ιδιότητες, που μπορούν να προκύψουν από επανειλημμένες μερικές καλλιέργειες ή πολλαπλές γενεές, η παραγωγή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται με μικροβιακές καλλιέργειες, κυτταροκαλλιέργειες ή πολλαπλασιασμό σε έμβρυα και ζώα πρέπει να στηρίζεται σε σύστημα ομάδων σπόρων ή/και τραπεζών κυττάρων, μητρικών και εργασίας.
32. Ο αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμοί, επωάσεις, σε καλλιέργειες ή ζώσα ύλη) μεταξύ της ομάδας σπόρων ή της τράπεζας κυττάρων και του τελικού προϊόντος πρέπει να είναι συνεπής με το φάκελο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά. Η τυχόν κλίμακωση της διεργασίας δεν θα πρέπει να αλλοιώνει αυτή τη θεμελιώδη σχέση.
33. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να χαρακτηρίζονται επαρκώς και να ελέγχονται για ξένες προσμίξεις. Η καταλληλότητά τους προς χρήση θα πρέπει ακόμη να αποδεικνύεται από τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών της ποιότητας μεταξύ των διαδοχικών παρτίδων του προϊόντος. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται, να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης ή αλλοίωσης.
34. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται σε κατάλληλα ελεγχόμενο περιβάλλον για να προστατεύονται τόσο οι ίδιες όσο και – αν αυτό έχει εφαρμογή – το προσωπικό που τη χειρίζεται. Κατά την κατασκευή των ομάδων σπόρων και των τραπεζών κυττάρων, δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα στον ίδιο χώρο ή από τα ίδια άτομα εργασίες με άλλη ζώσα ή μολυσματική ύλη (π.χ. ιό, κυτταρική σειρά ή κυτταρικό στέλεχος).
35. Τα στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκτηση των σπόρων και των κυττάρων πρέπει να είναι τεκμηριωμένα. Τα δοχεία για τη φύλαξη πρέπει να σφραγίζονται ερμητικά, να επισημαίνονται ευδιάκριτα και να διατηρούνται σε κατάλληλη θερμοκρασία. Πρέπει να τηρείται με κάθε λεπτομέρεια σχετικό μητρώο. Η θερμοκρασία αποθήκευσης πρέπει να καταγράφεται συνεχώς, προκειμένου για καταψύκτες, και να παρακολουθείται κατάλληλα, προκειμένου για υγρό άζωτο. Οποιαδήποτε απόκλιση από τα καθορισμένα όρια και τα τυχόν διορθωτικά μέτρα θα πρέπει να καταγράφονται.
36. Το υλικό αυτό πρέπει να το χειρίζεται μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό υπό την επίβλεψη ενός υπευθύνου. Η πρόσβαση στο

αποθηκευμένο υλικό πρέπει να ελέγχεται. Οι διαφορετικές ομάδες σπόρων ή τράπεζες κυττάρων θα πρέπει να φυλάσσονται με τρόπο ώστε να αποτρέπεται η σύγχυση μεταξύ τους ή η διασταυρούμενη μόλυνση. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων συνίσταται να μοιράζονται και τα διάφορα μέρη τους να φυλάσσονται σε διαφορετικές θέσεις, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ολικής απώλειας.

37. Όλοι οι περιέκτες τραπεζών και ομάδων σπόρων, μητρικών ή εργασίας, πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο κατά την αποθήκευση. Οι περιέκτες που εξέρχονται από την αποθήκη δεν πρέπει να επανέρχονται στο απόθεμα.

Γενικές αρχές για τον τρόπο εργασίας

38. Οι ικανότητες των θρεπτικών μέσων των καλλιεργειών από πλευράς προαγωγής της ανάπτυξης θα πρέπει να είναι αποδεδειγμένες.
39. Η προσθήκη υλικών ή καλλιεργειών σε συσκευές ζυμώσεως και άλλα δοχεία καθώς και η δειγματοληψία από αυτά πρέπει να εκτελούνται σε επιμελώς ελεγχόμενες συνθήκες, ώστε να εξασφαλίζεται η διαρκής απουσία μόλυνσεως. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή για τη διασφάλιση της ορθής σύνδεσης των δοχείων κατά την προσθήκη ή τη δειγματοληψία.
40. Η φυγοκέντρηση και η ανάμιξη προϊόντων μπορούν να προκαλέσουν σχηματισμό αερολυμάτων και, για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η συγκράτηση των σχετικών δραστηριοτήτων σε κλειστό περιβάλλον ώστε να εμποδίζεται η μετάδοση ζώντων οργανισμών.
41. Τα θρεπτικά μέσα πρέπει κατά το δυνατόν να αποστειρώνονται επιτόπου. Όταν είναι εφικτό, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποστειρωτικοί ηθμοί στη σειρά παραγωγής για τις συνήθεις προσθήκες αερίων, θρεπτικών υλικών, οξέων ή αλκάλων, αφρολυτικών παραγόντων κλπ. στις συσκευές ζυμώσεως.
42. Πρέπει να δίδεται προσοχή στον έλεγχο της καταλληλότητας των τυχών αναγκαίων διεργασιών για την απομάκρυνση ή την αδρανοποίηση ιών (βλ. Καθοδηγητικές σημειώσεις της Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων).
43. Όταν η παραγωγή περιλαμβάνει αδρανοποίηση ή απομάκρυνση ιών, θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποτροπή του κινδύνου αναμόλυνσης των προϊόντων που έχουν υποβληθεί στη σχετική επεξεργασία από τα υπόλοιπα.
44. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται στη χρωματογραφία παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία και, κατά γενικό κανόνα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τον καθορισμό ενός μόνον προϊόντος και να αποστειρώνεται ή να απολυμαίνεται μεταξύ των παρτίδων. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του ίδιου εξοπλισμού σε διαφορετικά στάδια της παραγωγής. Πρέπει επίσης να έχουν καθοριστεί κριτήρια αποδοχής, ή διάρκεια ζωής και μέθοδοι για την αποστείρωση ή απολύμανση των στηλών (κολώνες).

Η. Ποιοτικός έλεγχος

45. Οι έλεγχοι κατά τη διαδικασία παραγωγής διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση σταθερότητας στην ποιότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι καθοριστικοί για την ποιότητα έλεγχοι (π.χ. απομάκρυνση ιών), που όμως δεν είναι δυνατόν να γίνουν στο τελικό προϊόν, θα πρέπει να διενεργούνται σε κατάλληλο στάδιο της παραγωγής.
46. Ενδέχεται να είναι αναγκαίο να φυλάσσονται δείγματα από τα ενδιάμεσα προϊόντα σε ικανές ποσότητες και σε κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, ώστε να είναι δυνατή η επανάληψη ή η επιβεβαίωση ενός ελέγχου παρτίδας.
47. Ορισμένες διεργασίες της παραγωγής, π.χ. η ζύμωση, απαιτούν συνεχή παρακολούθηση και έλεγχο. Τα σχετικά δεδομένα πρέπει να αποτελούν μέρος του αρχείου της παρτίδας.
48. Όταν χρησιμοποιούνται συνεχείς καλλιέργειες, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου που απορρέουν από αυτόν τον τύπο μεθόδων παραγωγής.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

A. Αρχή

1. Η παρασκευή και ο χειρισμός ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων είναι δυνατόν να ενέχουν κίνδυνο. Ο βαθμός του κινδύνου εξαρτάται από παραμέτρους όπως ο τύπος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας και η ημιπερίοδος ζωής των ραδιενεργών ισοτόπων. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης, στην κατακράτηση προσμίξεων των ραδιονουκλεϊδίων και στη διάθεση των αποβλήτων. Ειδικότερα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι το μέγεθος των παρτίδων πολλών ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων είναι συχνά μικρό. Εξαιτίας της σύντομής τους ημιπεριόδου ζωής μερικά ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αποδεσμεύονται πριν από την ολοκλήρωση ορισμένων δοκιμασιών ποιοτικού ελέγχου. Στην περίπτωση αυτή η συνεχής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος διασφάλισης ποιότητας αποκτά ιδιαίτερη σημασία. (Σημείωση: Η παρασκευή ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ακολουθεί τους κανόνες καλής παρασκευής που περιγράφονται στους παρόντες Κανονισμούς, Παράρτημα και στα Υποπαράρτηματα όπως το Υποπαράρτημα I: Συμπληρωματικές κατευθυντήριες οδηγίες για την παρασκευή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, κατά περίπτωση. Ορισμένα σημεία ωστόσο που αφορούν ειδικά το χειρισμό ραδιενεργών προϊόντων, τροποποιούνται ή αναλύονται στο παρόν Υποπαράρτημα. Η παρασκευή των εν λόγω προϊόντων πρέπει να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις των οδηγιών της Ευρατόμ που καθορίζουν τους βασικούς κανόνες προστασίας της υγείας του πληθυσμού και των εργαζομένων από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντίζουσες ακτινοβολίες καθώς και σε άλλες σχετικές νομοθεσίες.)

B. Προσωπικό

2. Για όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένου και εκείνου που ασχολείται με την καθαριότητα και τη συντήρηση) που απασχολείται σε χώρους όπου παρασκευάζονται ραδιενεργά προϊόντα πρέπει να προβλεφθεί συμπληρωματική κατάρτιση προσαρμοσμένη στην εν λόγω κατηγορία προϊόντων. Ιδιαίτερα θα πρέπει να παρέχονται σ' αυτό αναλυτικές πληροφορίες και κατάλληλη επιμόρφωση στο θέμα προστασίας από ακτινοβολίες.

Γ. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

3. Τα ραδιενεργά προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται, παρασκευάζονται, συσκευάζονται και ελέγχονται σε αυτοθωρακισμένες εγκαταστάσεις, αποκλειστικής χρήσεως. Ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός στις

εργασίες παρασκευής πρέπει να προορίζεται αποκλειστικά για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα.

4. Για τη συγκράτηση της ραδιενέργειας είναι δυνατόν να απαιτηθεί χαμηλότερη ατμοσφαιρική πίεση στο χώρο που εκτίθενται τα προϊόντα σε σχέση με το γύρω χώρο. Η προστασία ωστόσο του προϊόντος από μόλυνση που προέρχεται από το περιβάλλον εξακολουθεί να είναι απαραίτητη.
5. Για τα στείρα προϊόντα, ο χώρος εργασίας όπου εκτίθενται τα προϊόντα ή οι περιέκτες πρέπει να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις για το περιβάλλον που περιγράφονται στο Υποπαράρτημα Ι για τα Στείρα Προϊόντα. Αυτό είναι δυνατό να επιτευχθεί με την παροχή στο σταθμό εργασίας διηθημένου με φίλτρα HEPA αέρα στρωτής (νηματικής) ροής (laminar airflow) και με την εγκατάσταση αεροφρακτών στις θυρίδες εισόδου. Σταθμοί εργασίας πλήρους θωρακίσεως μπορούν να πληρούν τις ανωτέρω απαιτήσεις. Πρέπει να βρίσκονται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας D.
6. Η επανακυκλοφορία του αέρα που απάγεται από τους χώρους χειρισμού ραδιενεργών προϊόντων δεν επιτρέπεται. Οι οπές εξαερισμού πρέπει να είναι σχεδιασμένες κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η ενδεχόμενη μόλυνση των ραδιενεργών σωματιδίων και αερίων από το περιβάλλον.

Απαιτείται σύστημα το οποίο να εμποδίζει την είσοδο του αέρα στον καθαρό χώρο μέσω των απαγωγών π.χ. όταν ο ανεμιστήρας απαγωγής δεν λειτουργεί.

Δ. Παραγωγή

7. Η ταυτόχρονη παραγωγή διαφόρων ραδιενεργών προϊόντων στον ίδιο σταθμό-εργασίας πρέπει να αποφεύγεται προκειμένου να μειωθεί στο ελάχιστο ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης ή της συγχύσεως.
8. Η εξακρίβωση της καταλληλότητας της διαδικασίας, οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής και η παρακολούθηση των παραμέτρων της διαδικασίας και του περιβάλλοντος αποκτούν ιδιαίτερη σημασία σε περίπτωση που είναι αναγκαίο να ληφθεί απόφαση για την αποδέσμευση ή την απόρριψη μιας παρτίδας ή ενός προϊόντος προτού ολοκληρωθούν όλες οι δοκιμασίες.

Ε. Ποιοτικός έλεγχος

9. Όταν η αποστολή ορισμένων προϊόντων πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την ολοκλήρωση όλων των δοκιμασιών, η υποχρέωση να ληφθεί επίσημη και καταχωρημένη στα αρχεία απόφαση από το ειδικευμένο πρόσωπο για τη συμμόρφωση της παρτίδας εξακολουθεί να υφίσταται. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπάρχει γραπτή διαδικασία που να περιλαμβάνει αναλυτικά όλα τα δεδομένα της παραγωγής και του ποιοτικού ελέγχου που πρέπει να εξεταστούν πριν από την αποστολή της παρτίδας. Μια διαδικασία πρέπει επίσης να

περιγράφει τα μέτρα που θα λάβει το ειδικευμένο πρόσωπο σε περίπτωση που τα αποτελέσματα που θα προκύψουν από τις δοκιμασίες μετά την αποστολή των προϊόντων δεν είναι ικανοποιητικά.

10. Φυλάσσονται δείγματα αναφοράς από κάθε παρτίδα εκτός αν προβλέπεται διαφορετικά από την άδεια κυκλοφορίας.

Στ. Διανομή και ανακλήσεις

11. Τηρούνται λεπτομερή αρχεία της διανομής των προϊόντων καθώς και διαδικασίες στις οποίες περιγράφονται τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν για να σταματήσει η χρήση ελαττωματικών ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης πρέπει να αποδεικνύεται ότι η διαδικασία της ανάκλησης είναι εφαρμόσιμη σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΑΕΡΙΩΝ

A. Εισαγωγή

1. Το παρόν παράρτημα ασχολείται με τη βιομηχανική παρασκευή ιατρικών αερίων. Πρόκειται για ειδική βιομηχανική διαδικασία την οποία συνήθως δεν αναλαμβάνουν φαρμακευτικές επιχειρήσεις. Δεν καλύπτει την παρασκευή και το χειρισμό ιατρικών αερίων σε νοσοκομεία, η οποία υπόκειται στην εθνική νομοθεσία. Ωστόσο, τμήματα του παρόντος παραρτήματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για τις δραστηριότητες αυτές.

Η παρασκευή ιατρικών αερίων πραγματοποιείται συνήθως σε κλειστό εξοπλισμό. Συνεπώς, η μόλυνση του προϊόντος από το περιβάλλον είναι ελάχιστη. Ωστόσο, υπάρχει ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης με άλλα αέρια.

Η παρασκευή ιατρικών αερίων πρέπει να είναι σύμφωνη με τις βασικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής και των παραρτημάτων που ισχύουν, τα πρότυπα φαρμακοποιίας και τις ακόλουθες λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές.

B. Προσωπικό

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για την αποδέσμευση παρτίδας πρέπει να έχει βαθιά γνώση της παραγωγής και του ελέγχου των ιατρικών αερίων.

3. Όλα τα μέλη του προσωπικού που συμμετέχουν στην παρασκευή ιατρικών αερίων πρέπει να κατανοούν τις απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής για τα ιατρικά αέρια και να έχουν επίγνωση των κρίσιμης σπουδαιότητας πλευρών και των ενδεχόμενων κινδύνων για τους ασθενείς από προϊόντα υπό τη μορφή ιατρικών αερίων.

Γ. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

Εγκαταστάσεις

4. Τα ιατρικά αέρια πρέπει να εμφιαλώνονται σε χωριστή περιοχή από εκείνη που εμφιαλώνονται τα μη ιατρικά αέρια και δεν πρέπει να γίνεται ανταλλαγή περιεκτών μεταξύ των περιοχών αυτών. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορεί να γίνει δεκτή η αρχή της πλήρωσης στον ίδιο χώρο με χρονικό διαχωρισμό υπό την προϋπόθεση ότι έχουν ληφθεί ειδικές προφυλάξεις και έχει πραγματοποιηθεί η απαραίτητη επικύρωση της αξιοπιστίας της διαδικασίας.

5. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να διαθέτουν επαρκείς χώρους για την παρασκευή, τον έλεγχο και την αποθήκευση ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος ανάμιξης. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να είναι καθαρές και τακτοποιημένες ώστε

οι εργασίες να πραγματοποιούνται με τάξη και η αποθήκευση να γίνεται με σωστό τρόπο.

6. Οι χώροι πλήρωσης πρέπει να είναι επαρκούς μεγέθους και να είναι διαρρυθμισμένοι με τάξη ώστε να παρέχουν:

α. χωριστές, επισημασμένες ζώνες για τα διαφορετικά αέρια

β. σαφή ταυτοποίηση και διαχωρισμό των αδειων οβίδων και των οβίδων σε διάφορα στάδια της διαδικασίας (π.χ. "προς πλήρωση", "γεμάτη", "σε καραντίνα", "ελεύθερη", "απορριφθείσα").

Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τα διάφορα επίπεδα διαχωρισμού εξαρτάται από τη φύση, την έκταση και την πολυπλοκότητα της συνολικής διαδικασίας, αλλά επισημασμένες περιοχές δαπέδου, χωρίσματα, φραγμοί και σήματα ή άλλα κατάλληλα μέσα μπορούν να χρησιμοποιούνται.

Εξοπλισμός

7. Όλος ο εξοπλισμός για την παρασκευή και τις αναλύσεις πρέπει να αξιολογείται και να βαθμονομείται τακτικά όπως προβλέπεται.

8. Είναι αναγκαίο να εξασφαλίζεται ότι το σωστό αέριο τοποθετείται στο σωστό περιέκτη. Εκτός από τις επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους αυτόματες διαδικασίες πλήρωσης, δεν πρέπει να υπάρχουν διασυνδέσεις μεταξύ των σωληνώσεων μεταφοράς διαφορετικών αερίων. Οι καταναμητές πλήρωσης πρέπει να είναι εξοπλισμένοι με συνδέσμους πλήρωσης που να αντιστοιχούν μόνο στη βαλβίδα για το συγκεκριμένο αέριο ή το συγκεκριμένο μείγμα αερίων, έτσι ώστε μόνο οι σωστοί περιέκτες να προσαρμόζονται στον καταναμητή. (Η χρησιμοποίηση καταναμητών πλήρωσης και βαλβίδων σύνδεσης των περιεκτών μπορεί να υπόκειται σε διεθνή ή εθνικά πρότυπα.)

9. Οι εργασίες επισκευής ή συντήρησης δεν πρέπει να επηρεάζουν την ποιότητα των ιατρικών αερίων.

10. Η εμφιάλωση μη ιατρικών αερίων πρέπει να αποφεύγεται σε χώρους και σε εξοπλισμό που προορίζονται για την παραγωγή ιατρικών αερίων. Εξαιρέσεις μπορούν να γίνουν δεκτές εάν η ποιότητα του αερίου που χρησιμοποιείται για μη ιατρικούς σκοπούς είναι τουλάχιστον ίδια με την ποιότητα του ιατρικού αερίου και εφόσον τηρούνται τα πρότυπα της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής. Οι σωλήνες παροχής στη ζώνη εμφιάλωσης μη ιατρικών αερίων πρέπει να διαθέτουν επικυρωμένο ως προς την αξιοπιστία του σύστημα αποφυγής της ανάστροφης ροής ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των ιατρικών αερίων.

11. Οι δεξαμενές αποθήκευσης και οι φορητές δεξαμενές διανομής πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά (να είναι αφιερωμένα) για ένα συγκεκριμένο αέριο και για συγκεκριμένη ποιότητα του εν λόγω αερίου. Ωστόσο, τα υδροποιημένα ιατρικά αέρια μπορούν να αποθηκεύονται ή να μεταφέρονται στις ίδιες δεξαμενές με τα ίδια μη ιατρικά αέρια, υπό την προϋπόθεση ότι τα αέρια αυτά είναι τουλάχιστον της ίδιας ποιότητας με τα ιατρικά αέρια.

Δ. Τεκμηρίωση

12. Τα δεδομένα που περιλαμβάνονται στα αρχεία κάθε παρτίδας εμφιάλωσης οβίδων πρέπει να εξασφαλίζουν την ιχνηλασιμότητα κάθε οβίδας που έχει πληρωθεί ως προς τα σημαντικά στοιχεία των αντίστοιχων διαδικασιών πλήρωσης. Τα ακόλουθα στοιχεία πρέπει να αναφέρονται:

- το όνομα του προϊόντος
- η ημερομηνία και ο χρόνος εμφιάλωσης
- αναφορά του σταθμού εμφιάλωσης που χρησιμοποιήθηκε
- ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε
- όνομα και αναφορά στις προδιαγραφές του αερίου ή κάθε αερίου σε ένα μείγμα
- διεργασίες πριν από την εμφιάλωση (βλέπε σημείο 30)
- η ποσότητα και το μέγεθος των οβίδων πριν και μετά την εμφιάλωση
- το όνομα του ατόμου που διενήργησε την εμφιάλωση
- τα αρχικά των χειριστών κάθε σημαντικού σταδίου (εκκαθάριση γραμμής, υποδοχή οβίδων, άδειασμα οβίδων, κλπ)
- βασικές παράμετροι που είναι απαραίτητες ώστε να εξασφαλίζεται σωστή πλήρωση σε κανονικές συνθήκες
- τα αποτελέσματα των ποιοτικών ελέγχων και, σε περίπτωση που ο εξοπλισμός ελέγχου βαθμονομείται πριν από κάθε δοκιμή, τις προδιαγραφές του αερίου αναφοράς και τα αποτελέσματα των ελέγχων βαθμονόμησης
- τα αποτελέσματα των κατάλληλων ελέγχων ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι περιέκτες έχουν πληρωθεί
- δείγμα της ετικέτας με τον κωδικό παρτίδας
- λεπτομέρειες κάθε προβλήματος ή ασυνήθιστου γεγονότος και υπογεγραμμένη έγκριση για κάθε παρέκκλιση από τις οδηγίες εμφιάλωσης
- Η ημερομηνία και η υπογραφή του επιβλέποντος υπευθύνου των εργασιών πλήρωσης προκειμένου να δηλώνεται η αποδοχή του.

Ε. Παραγωγή

13. Όλα τα κρίσιμα στάδια των διαφόρων διαδικασιών παραγωγής πρέπει να υπόκεινται σε επικύρωση της αξιοπιστίας τους.

Παραγωγή χύμα

14. Τα χύμα αέρια που προορίζονται για ιατρικές χρήσεις πρέπει να παρασκευάζονται με χημική σύνθεση ή να αποκτώνται από φυσικές πηγές και στη συνέχεια να ακολουθούνται βήματα καθαρισμού εφόσον απαιτείται (όπως π.χ. στις εγκαταστάσεις διαχωρισμού του ατμοσφαιρικού αέρα). Τα αέρια αυτά μπορούν να θεωρηθούν δραστικές φαρμακευτικές α' ύλες ή χύμα φαρμακευτικά προϊόντα ανάλογα με την απόφαση της αρμόδιας εθνικής αρχής.

15. Πρέπει να είναι διαθέσιμα έγγραφα τεκμηρίωσης που θα προσδιορίζουν την καθαρότητα, τα λοιπά συστατικά και τυχόν προσμείξεις που μπορεί να είναι παρούσες στο αρχικό αέριο και στα στάδια καθαρισμού, όπως εφαρμόζονται. Πρέπει να διατίθενται επίσης διαγράμματα ροής για κάθε διαφορετική διαδικασία.

16. Όλα τα στάδια διαχωρισμού και καθαρισμού πρέπει να σχεδιάζονται ώστε να λειτουργούν με τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα. Για παράδειγμα, οι προσμείξεις που μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις σε ένα στάδιο καθαρισμού πρέπει να απομακρύνονται πριν από το στάδιο αυτό.

17. Τα στάδια διαχωρισμού και καθαρισμού πρέπει να υποβάλλονται σε επικύρωση αξιοπιστίας ως προς την αποτελεσματικότητά τους και να ελέγχονται σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου της αξιοπιστίας. Όπου απαιτείται, οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να περιλαμβάνουν συνεχείς ποιοτικούς ελέγχους για την παρακολούθηση της διαδικασίας. Η συντήρηση και η αντικατάσταση αναλώσιμων εξαρτημάτων του εξοπλισμού, π.χ. των φίλτρων καθαρισμού, πρέπει να βασίζονται στα αποτελέσματα της παρακολούθησης και του ελέγχου της αξιοπιστίας.

18. Εφόσον εφαρμόζονται, τα όρια θερμοκρασιών της διαδικασίας πρέπει να τεκμηριώνονται και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της παραγωγής πρέπει να περιλαμβάνει και μέτρηση της θερμοκρασίας.

19. Τα μηχανογραφημένα συστήματα που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες ελέγχου ή παρακολούθησης πρέπει να υπόκεινται σε επικύρωση της αξιοπιστίας τους.

20. Για συνεχείς παραγωγές, η παρτίδα πρέπει να ορίζεται τεκμηριωμένα και να συσχετίζεται με το δελτίο ελέγχου του χύμα αερίου.

21. Η παρασκευή αερίου πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς ως προς την ποιότητα και τις προσμείξεις.

22. Η μικροβιολογική ποιότητα του νερού που χρησιμοποιείται για την ψύξη κατά τη διάρκεια της συμπίεσης του αέρα πρέπει να παρακολουθείται σε περίπτωση που το νερό έρχεται σε επαφή με το ιατρικό αέριο.

23. Όλες οι εργασίες μεταφοράς, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων προ της μεταφοράς υγροποιημένου αερίου από το χώρο αρχικής αποθήκευσης, πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες σχεδιασμένες για την αποφυγή τυχόν επιμόλυνσης. Η γραμμή μεταφοράς πρέπει να είναι εξοπλισμένη με βαλβίδα αντεπιστροφής ή άλλη κατάλληλη εναλλακτική λύση. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στον καθαρισμό των εύκαμπτων συνδέσεων και στις συζεύξεις ελαστικών σωληνώσεων και συνδέσμων.

24. Οι παραδόσεις αερίων μπορούν να προστίθενται σε δεξαμενές αποθήκευσης χύμα που περιέχουν το ίδιο αέριο από προηγούμενες παραδόσεις. Τα αποτελέσματα ανάλυσης του δείγματος πρέπει να αποδεικνύουν ότι η ποιότητα του παραδιδόμενου αερίου είναι αποδεκτή. Το δείγμα μπορεί να λαμβάνεται από

- το παραδιδόμενο αέριο πριν από την προσθήκη του στη δεξαμενή, ή
- από τη δεξαμενή αποθήκευσης χύμα μετά την προσθήκη και την ανάμειξη.

25. Τα χύμα αέρια που προορίζονται για ιατρικές χρήσεις πρέπει να προσδιορίζονται ως προς την παρτίδα τους, να ελέγχονται σύμφωνα με τις

σχετικές μονογραφίες της Φαρμακοποιίας και να απελευθερώνονται για εμφιάλωση.

Εμφιάλωση και επισήμανση

26. Κατά την εμφιάλωση των ιατρικών αερίων πρέπει να προσδιορίζεται η παρτίδα.

27. Οι περιέκτες των ιατρικών αερίων πρέπει να πληρούν τις κατάλληλες τεχνικές προδιαγραφές. Οι βαλβίδες εξόδου πρέπει να φέρουν σφραγίδα αποτροπής τυχόν παραβιάσεων μετά την πλήρωση. Οι οβίδες πρέπει κατά προτίμηση να διαθέτουν βαλβίδες κατακράτησης ελάχιστης πίεσης ώστε να υπάρχει επαρκής προστασία από επιμόλυνση.

28. Οι κατανεμητές εμφιάλωσης ιατρικών αερίων και οι οβίδες πρέπει να προορίζονται αποκλειστικά για συγκεκριμένο ιατρικό αέριο ή για συγκεκριμένο μείγμα ιατρικών αερίων (βλέπε επίσης 8). Πρέπει να εφαρμόζεται ένα σύστημα που να εξασφαλίζει την ιχνηλασιμότητα των οβίδων και των βαλβίδων.

29. Ο καθαρισμός του εξοπλισμού εμφιάλωσης και των σωληνώσεων πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Ο καθαρισμός αυτός είναι ιδιαίτερα σημαντικός μετά από εργασίες συντήρησης ή ύστερα από ρήξη της ακεραιότητας του συστήματος. Έλεγχοι για την απουσία επιμολυντών πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την απελευθέρωση της γραμμής προς πλήρωση. Πρέπει να τηρούνται αρχεία αυτών των ελέγχων..

30. Οι οβίδες πρέπει να υπόκεινται σε οπτικό έλεγχο του εσωτερικού τους

- όταν πρόκειται για νέες οβίδες
- στο πλαίσιο δοκιμής υδροστατικής πίεσης ή ισοδύναμης δοκιμής.

Μετά την προσαρμογή της βαλβίδας, αυτή πρέπει να παραμένει κλειστή για την αποφυγή επιμόλυνσης στο εσωτερικό της οβίδας.

31. Οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται πριν από την πλήρωση πρέπει να περιλαμβάνουν:

- έλεγχο για τον καθορισμό της εναπομένουσας πίεσης (>3 έως 5 bar) ώστε να εξασφαλίζεται ότι η οβίδα δεν είναι άδεια·
- οι οβίδες χωρίς εναπομένουσα πίεση πρέπει να απομονώνονται ώστε να λαμβάνονται πρόσθετα μέτρα για να εξασφαλίζεται ότι δεν έχουν μολυνθεί από νερό ή άλλους επιμολυντές. Τα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν καθαρισμό με επικυρωμένες αξιόπιστες μεθόδους ή με οπτικό έλεγχο, ανάλογα με την περίπτωση·
- να εξασφαλίζεται ότι έχουν απομακρυνθεί όλες οι ετικέτες παρτίδας και οι άλλες ετικέτες εφόσον έχουν καταστραφεί.
- εξωτερικός οπτικός έλεγχος κάθε βαλβίδας και περιέκτη για χαραγές, σημάδια από ηλεκτροσυγκόλληση, σκόνες, άλλη ζημιά και μόλυνση από λάδια

ή λιπαντικά. Οι οβίδες πρέπει να καθαρίζονται, να ελέγχονται και να διατηρούνται με τον κατάλληλο τρόπο.

- έλεγχο κάθε βαλβίδας σύνδεσης οβίδων ή κρυογονικών δοχείων ώστε να εξασφαλίζεται ότι πρόκειται για το σωστό τύπο για το συγκεκριμένο ιατρικό αέριο.

- έλεγχο του «κωδικού ημερομηνίας ελέγχου» της οβίδας ώστε να βεβαιώνεται ότι πραγματοποιήθηκε δοκιμή υδροστατικής πίεσης ή ισοδύναμη δοκιμή και ότι η δοκιμή αυτή εξακολουθεί να ισχύει, όπως απαιτείται από τις εθνικές ή διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές.

- έλεγχο ότι κάθε περιέκτης είναι χρωματικά κωδικοποιημένος σύμφωνα με το σχετικό πρότυπο.

32. Οι οβίδες που επιστρέφονται για επαναπλήρωση πρέπει να προετοιμάζονται πολύ προσεκτικά ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Για τα συμπιεσμένα αέρια πρέπει να επιτυγχάνεται ανώτατη θεωρητική περιεκτικότητα σε προσμείξεις 500 ppm v/v για πίεση πλήρωσης 200 bar (και ισοδύναμη για άλλες πιέσεις πλήρωσης).

Οι οβίδες μπορούν να προετοιμάζονται ως εξής:

- τα εναπομένοντα αέρια πρέπει να αφαιρούνται από τις οβίδες με εκκένωση του περιέκτη [ελάχιστη εναπομένουσα απόλυτη πίεση 150 millibar] ή με πλήρες άδειασμα κάθε περιέκτη και στη συνέχεια με καθαρισμό με χρήση επικυρωμένων αξιόπιστων μεθόδων (εφαρμογή μερικής πίεσης μέχρι τουλάχιστον 7 bar και μετά πάλι πλήρες άδειασμα περιέκτη)

Για τις οβίδες που έχουν βαλβίδες εναπομένουσας (θετικής) πίεσης, μία εκκένωση υπό κενό αέρος στα 150 millibar είναι επαρκής εφόσον η πίεση είναι θετική. Ως εναλλακτική λύση, θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης ανάλυση του εναπομένουστος αερίου σε κάθε περιέκτη.

33. Πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλοι έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι περιέκτες έχουν πληρωθεί. Μια ένδειξη ότι η πλήρωση πραγματοποιείται σωστά, μπορεί να είναι η διαπίστωση ότι κατά τη διάρκεια της πλήρωσης το εξωτερικό της οβίδας είναι ζεστό.

34. Κάθε οβίδα πρέπει να επισημαίνεται και να κωδικοποιείται χρωματικά. Ο αριθμός παρτίδας και/ή η ημερομηνία πλήρωσης και η ημερομηνία λήξης μπορούν να αναγράφονται σε ξεχωριστή ετικέτα.

ΣΤ. Έλεγχος ποιότητας

35. Το νερό που χρησιμοποιείται για δοκιμή υδροστατικής πίεσης πρέπει να είναι ποιότητας τουλάχιστον αντίστοιχης του πόσιμου νερού και να παρακολουθείται τακτικά για μικροβιολογική επιμόλυνση.

36. Κάθε ιατρικό αέριο πρέπει να ελέγχεται και να απελευθερώνεται σύμφωνα με τις προδιαγραφές του. Επιπλέον, κάθε ιατρικό αέριο πρέπει να ελέγχεται

σε επαρκή συχνότητα ως προς όλες τις σχετικές απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής συμμόρφωση προς αυτές.

37. Το χύμα ιατρικό αέριο πρέπει να απελευθερώνεται για πλήρωση. (Βλέπε σημείο 25)

38. Στην περίπτωση εμφιάλωσης ενός είδους ιατρικού αερίου μέσω κατανεμητή πολλαπλής πλήρωσης που προορίζεται για περισσότερες οβίδες (σε συστοιχία), πρέπει να ελέγχεται η ταυτότητα, η περιεκτικότητα και, όπου χρειάζεται, η περιεκτικότητα σε νερό τουλάχιστον μίας οβίδας για κάθε κατανεμητή πλήρωσης, κάθε φορά που αλλάζονται οι οβίδες στον κατανεμητή.

39. Στην περίπτωση εμφιάλωσης ενός είδους ιατρικού αερίου με ξεχωριστή πλήρωση μιας οβίδας τη φορά, πρέπει να ελέγχεται η ταυτότητα και η περιεκτικότητα τουλάχιστον μίας οβίδας για κάθε συνεχή (αδιάκοπτο) κύκλο πλήρωσης. Ως συνεχής κύκλος πλήρωσης νοείται, για παράδειγμα, η παραγωγή μιας βάρδιας όπου χρησιμοποιείται το ίδιο προσωπικό, ο ίδιος εξοπλισμός και η ίδια παρτίδα αερίου χύμα.

40. Στην περίπτωση ιατρικού αερίου που παρασκευάζεται με ανάμιξη δύο ή περισσότερων διαφορετικών αερίων σε οβίδα από τον ίδιο κατανεμητή, πρέπει να ελέγχεται η ταυτότητα, η περιεκτικότητα και, όπου χρειάζεται, η περιεκτικότητα σε νερό όλων των συστατικών αερίων καθώς και η ταυτότητα των αερίων του μείγματος σε ισορροπία για τουλάχιστον μία οβίδα από κάθε κύκλο πλήρωσης του κατανεμητή. Όταν οι οβίδες πληρώνονται μία-μία, σε κάθε οβίδα πρέπει να ελέγχεται η ταυτότητα και η περιεκτικότητα όλων των συστατικών αερίων και σε τουλάχιστον μια οβίδα από κάθε συνεχή κύκλο πλήρωσης πρέπει να ελέγχεται η ταυτότητα των αερίων του μείγματος σε ισορροπία.

41. Όταν τα αέρια αναμειγνύονται εν σειρά πριν την εμφιάλωση (π.χ. μείγμα υποξειδίου του αζώτου/οξυγόνου), απαιτείται συνεχής ανάλυση του μείγματος που εμφιαλώνεται.

42. Όταν μία οβίδα πληρώνεται με περισσότερα του ενός αερίου, η διαδικασία πλήρωσης πρέπει να εξασφαλίζει ότι τα αέρια αναμειγνύονται σωστά σε κάθε οβίδα και κατά ομοιογενή τρόπο.

43. Κάθε γεμάτη οβίδα πρέπει να ελέγχεται για στεγανότητα (αποφυγή διαρροής) με μία κατάλληλη μέθοδο πριν από την εφαρμογή της σφραγίδας που αποτρέπει τυχόν παραβιάσεις. Όταν πραγματοποιείται δειγματοληψία και έλεγχος, τότε ο έλεγχος στεγανότητας πρέπει να ολοκληρώνεται μετά τον ποιοτικό έλεγχο.

44. Στην περίπτωση που κρουγονικό αέριο εμφιαλώνεται σε οικιακά κρουγονικά δοχεία για να παραδοθεί σε χρήστες, πρέπει να ελέγχεται η ταυτότητα και περιεκτικότητα κάθε δοχείου.

45. Από τα κρουγονικά δοχεία που παραμένουν στους χρήστες και πληρούνται επιτόπου από ειδικές αποκλειστικές φορητές δεξαμενές διανομής δεν χρειάζεται να ληφθεί δείγμα μετά την πλήρωση, εφόσον η επιχείρηση που

προβαίνει στην πλήρωση χορηγεί πιστοποιητικό ανάλυσης δείγματος που έχει ληφθεί από τη φορητή δεξαμενή διανομής. Τα κρυογονικά δοχεία που διατηρούνται από πελάτες πρέπει να ελέγχονται περιοδικά, ώστε να βεβαιώνεται ότι το περιεχόμενο πληροί τις απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας..

46. Η διατήρηση δειγμάτων δεν είναι απαραίτητη, εκτός αν προβλέπεται διαφορετικά.

Z. Αποθήκευση και απελευθέρωση

47. Οι γεμάτες οβίδες πρέπει να φυλάσσονται σε каранτίνα έως ότου απελευθερωθούν από το ειδικευμένο πρόσωπο.

48. Οι οβίδες αερίου πρέπει να αποθηκεύονται σε στεγασμένο μέρος και να μην εκτίθενται σε ακραίες θερμοκρασίες. Οι χώροι αποθήκευσης πρέπει να είναι καθαροί, ξηροί, καλά αεριζόμενοι και χωρίς εύφλεκτα υλικά ώστε οι οβίδες να διατηρούνται καθαρές έως τη χρήση τους.

49. Η διεύθυνση του αποθηκευτικού χώρου πρέπει να επιτρέπει το διαχωρισμό των διαφορετικών αερίων και των γεμάτων και άδειων οβίδων και να επιτρέπει την εναλλαγή των αποθεμάτων με βάση τη μέθοδο "πρώτο εισαχθέν, πρώτο εξαντληθέν" (Fi-Fo).

50. Οι οβίδες αερίου πρέπει να προφυλάσσονται από ακραία καιρικά φαινόμενα κατά τη διάρκεια της μεταφοράς. Ειδικές συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς πρέπει να εφαρμόζονται για μείγματα αερίων τα οποία υφίστανται διαχωρισμό φάσεων κατά την ψύξη.

Η. Επεξήγηση όρων

Εγκατάσταση διαχωρισμού του ατμοσφαιρικού αέρα

Οι εγκαταστάσεις αυτές λαμβάνουν ατμοσφαιρικό αέρα και μέσω διαδικασιών καθαρισμού, συμπίεσης, ψύξης, υγροποίησης και απόσταξης διαχωρίζουν τον ατμοσφαιρικό αέρα σε οξυγόνο, άζωτο και αργό.

Περιοχή

Τμήμα των εγκαταστάσεων που προορίζεται για την παρασκευή ιατρικών αερίων.

Πλήρες άδειασμα φιάλης

Ενέργεια που αποσκοπεί στη μείωση της πίεσης σε επίπεδα ατμοσφαιρικής πίεσης

Αέριο χύμα

Αέριο που προορίζεται για ιατρική χρήση και το οποίο έχει διέλθει όλα τα στάδια της παρασκευής, εκτός από την τελική συσκευασία

Αέριο Συμπιεσμένο

Αέριο το οποίο όταν συσκευάζεται υπό πίεση είναι πλήρως σε αέρια μορφή στους -500 C. (ISO 10286)

Περιέκτης

Ο περιέκτης είναι ένα κρυογονικό δοχείο, δεξαμενή, βυτίο, οβίδα, συστοιχία οβίδων ή κάθε άλλο είδος συσκευασίας που έρχεται σε άμεση επαφή με το ιατρικό αέριο.

Κρυογονικό αέριο

Αέριο που υγροποιείται σε πίεση 1.013 bar και θερμοκρασία κάτω των -1500°C .

Κρυογονικό δοχείο

Ένας στατικός ή κινητός θερμικά μονωμένος περιέκτης σχεδιασμένος να περιέχει αεριοποιημένα ή κρυογονικά αέρια. Το αέριο εξάγεται σε αέρια ή υγρή μορφή.

Οβίδα

Μεταφερόμενος περιέκτης πίεσης, χωρητικότητας σε νερό που δεν υπερβαίνει τα 150 λίτρα. Στο παρόν έγγραφο, όταν χρησιμοποιείται ο όρος οβίδα εννοείται επίσης συστοιχία οβίδων, ανάλογα με την περίπτωση.

Συστοιχία οβίδων

Σύνολο οβίδων που είναι προσαρτημένες σε ένα πλαίσιο και συνδέονται με κατανεμητή, μεταφέρονται και χρησιμοποιούνται ως μονάδα.

Εκκένωση

Αφαίρεση του εναπομένου αερίου σε περιέκτη με τη δημιουργία κενού στον περιέκτη.

Αέριο

Ουσία ή μείγμα ουσιών σε απολύτως αέρια κατάσταση υπό πίεση 1,013 bar (101,325 kPa) και θερμοκρασία $+15^{\circ}\text{C}$ ή με τάση ατμών που υπερβαίνει τα 3 bar (300 kPa) στους $+50^{\circ}\text{C}$. (ISO 10286)11

Έλεγχος υδροστατικής πίεσης

Έλεγχος που πραγματοποιείται για λόγους ασφάλειας όπως προβλέπουν εθνικές ή διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές ώστε να βεβαιώνεται ότι οι οβίδες ή οι δεξαμενές μπορούν να αντέξουν υψηλές πιέσεις.

Υγροποιημένο αέριο

Αέριο το οποίο όταν συσκευάζεται υπό πίεση είναι εν μέρει υγρό (αέριο πάνω από υγρό) στους -50°C .

Κατανεμητής

Εξοπλισμός ή μηχανισμός που επιτρέπει ταυτόχρονο άδειασμα και γέμισμα ενός ή περισσοτέρων περιεκτών αερίου.

Μέγιστη θεωρητική εναπομένουσα περιεκτικότητα σε προσμείξεις

Η περιεκτικότητα σε αέριες προσμείξεις που οφείλεται σε πιθανή επαναμόλυνση και παραμένει μετά την αρχική επεξεργασία των οβίδων πριν την πλήρωση. Ο υπολογισμός της μέγιστης θεωρητικής εναπομένουσας

περιεκτικότητας σε προσμείξεις έχει σημασία μόνο για τα συμπιεσμένα αέρια και υποθέτει ότι τα αέρια αυτά ενεργούν ως ιδανικά αέρια.

Ιατρικό αέριο

Κάθε αέριο ή μείγμα αερίων που προορίζεται να χορηγηθεί σε ασθενείς για θεραπευτικούς, διαγνωστικούς ή προφυλακτικούς σκοπούς με φαρμακολογική δράση και το οποίο κατατάσσεται στα φαρμακευτικά προϊόντα.

Βαλβίδα κατακράτησης ελάχιστης πίεσης

Βαλβίδα που διαθέτει σύστημα μη επιστροφής που διατηρεί καθορισμένη πίεση (περίπου 3 έως 5 bar πάνω από την ατμοσφαιρική πίεση) ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση κατά τη χρήση.

Βαλβίδα αντεπιστροφής

Βαλβίδα που επιτρέπει τη ροή προς μία κατεύθυνση μόνο.

Καθαρισμός

Άδειασμα και καθαρισμός οβίδας με

_ πλήρες άδειασμα και εκκένωση ή

_ πλήρες άδειασμα, εφαρμογή μερικής πίεσης με το συγκεκριμένο αέριο και εκ νέου πλήρες άδειασμα .

Δεξαμενή

Στατικός περιέκτης για την αποθήκευση υγροποιημένου ή κρυογονικού αερίου.

Βυτίο

Περιέκτης που προσαρμόζεται σε όχημα για τη μεταφορά υγροποιημένου ή κρυογονικού αερίου.

Βαλβίδα

Μηχανισμός για το άνοιγμα και το κλείσιμο των περιεκτών.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΥΤΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

A. Αρχή

1. Λόγω του συχνά σύνθετου και μεταβλητού χαρακτήρα τους καθώς και του αριθμού και των μικρών ποσοτήτων των καθορισμένων δραστικών συστατικών, ο έλεγχος των πρώτων υλών, η αποθήκευση και η επεξεργασία τους αποκτούν ιδιαίτερη σημασία προκειμένου για την παρασκευή φυτοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

B. Εγκαταστάσεις

Αποθηκευτικοί χώροι

2. Τα ακατέργαστα φυτά πρέπει να φυλάσσονται σε χωριστά σημεία. Οι αποθηκευτικοί χώροι πρέπει να αερίζονται καλά και να έχουν κατάλληλο εξοπλισμό, ώστε να προστατεύονται από την είσοδο εντόμων ή άλλων ζώων, ιδίως τρωκτικών. Θα πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα για να εμποδίζεται η εξάπλωση τυχόν τέτοιων ζώων και μικροοργανισμών που έχουν παρεισφρήσει με το ανεπεξέργαστο φυτό και για να αποτρέπεται η διασταυρούμενη μόλυνση. Οι περιέκτες πρέπει να τοποθετούνται με τρόπο που να επιτρέπει την ελεύθερη κυκλοφορία του αέρα.
3. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην καθαριότητα και στη σωστή συντήρηση των αποθηκευτικών χώρων, ιδίως όταν σ' αυτούς δημιουργείται σκόνη.
4. Η αποθήκευση φυτών, εκχυλισμάτων, βαμμάτων και άλλων παρασκευασμάτων μπορεί να απαιτεί ειδικές συνθήκες υγρασίας, θερμοκρασίας ή προστασίας από το φως, οι οποίες πρέπει να εξασφαλίζονται και να παρακολουθούνται.

Χώρος παραγωγής

5. Αν κατά τη δειγματοληψία, τη ζύγιση, την ανάμιξη και την κατεργασία ακατέργαστων φυτών δημιουργείται σκόνη, πρέπει να λαμβάνονται συγκεκριμένα μέτρα για να διευκολύνεται ο καθαρισμός και να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση, π.χ. με συλλέκτες σκόνης, εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως κλπ.

Γ. Τεκμηρίωση

Προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες

6. Εκτός από τα δεδομένα που αναφέρονται στο γενικό μέρος του Παραρτήματος, στις προδιαγραφές για τα ακατέργαστα φαρμακευτικά φυτά πρέπει να περιλαμβάνονται, κατά το μέτρο του δυνατού, τα εξής:

- η βοτανική ονομασία (συνοδευόμενη κατά περίπτωση από το όνομα του δημιουργού της συστηματικής κατάταξης, π.χ. Λινναίου)
- λεπτομερή στοιχεία για την πηγή του φυτού (χώρα ή περιφέρεια καταγωγής και, όπου έχουν εφαρμογή, καλλιέργεια, περίοδος συγκομιδής, διαδικασίες συλλογής, γεωργικά φάρμακα που έχουν ενδεχομένως χρησιμοποιηθεί κλπ.)
- αν χρησιμοποιείται ολόκληρο το φυτό ή μόνο ένα μέρος του
- στις περιπτώσεις προμήθειας αποξηραμένων φυτών, πρέπει να προσδιορίζεται το σύστημα ξηράνσεως
- περιγραφή του φυτού, μακρο-ή/και μικροσκοπική εξέταση
- κατάλληλες δοκιμές ταυτοποίησης, συμπεριλαμβανομένων κατά περίπτωση και δοκιμών για την ταυτοποίηση γνωστών δραστικών συστατικών ή χαρακτήρων-δεικτών. Θα πρέπει να διατηρείται ένα γνήσιο δείγμα αναφοράς για τους σκοπούς της ταυτοποίησης
- κατά περίπτωση, δοκιμασίες για τα συστατικά γνωστής θεραπευτικής δράσης ή τους χαρακτήρες-δείκτες
- κατάλληλη μέθοδος για τον προσδιορισμό της πιθανής μόλυνσης από γεωργικά φάρμακα με τα αντίστοιχα αποδεκτά όρια
- δοκιμές για τον προσδιορισμό της μυκητιακής ή/και της μικροβιακής μόλυνσης, συμπεριλαμβανομένων των αφλατοξινών και της προσβολής από παράσιτα, με τα αντίστοιχα αποδεκτά όρια
- δοκιμές για τοξικά μέταλλα και πιθανούς παράγοντες νόθευσης και αλλοίωσης
- δοκιμές για την παρουσία ξένων υλών.

Θα πρέπει να υπάρχει τεκμηρίωση σχετική με οποιαδήποτε κατεργασία για τη μείωση της μυκητιακής ή/και της μικροβιακής μόλυνσης ή της προσβολής από άλλους οργανισμούς. Για τις σχετικές διαδικασίες πρέπει να υπάρχουν προδιαγραφές με τις λεπτομέρειες των διεργασιών, τις δοκιμές και τις οριακές τιμές για τα κατάλοιπα.

Οδηγίες για την επεξεργασία

7. Στις οδηγίες για την επεξεργασία θα πρέπει να περιγράφονται οι διάφορες εργασίες που εκτελούνται με το ακατέργαστο φυτό, όπως ξήρανση, λειοτρίβηση και κοσκίνισμα ασφαλείας ή άλλη μέθοδος για την απομάκρυνση των ξένων υλών, συμπεριλαμβανομένων του χρόνου και της θερμοκρασίας ξήρανσης και των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για ρύθμιση των κομματιών ή του μεγέθους των σωματιδίων.

Στην οδηγία για την παραγωγή ενός φυτοφαρμακευτικού σκευάσματος θα πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς η βάση, ή ο διαλύτης, ο χρόνος και οι θερμοκρασίες εκχύλισης καθώς και οι τυχόν βαθμίδες συμπυκνώσεως και οι σχετικές μέθοδοι.

Δειγματοληψία

8. Λόγω του ότι οι ακατέργαστες δρόγες αποτελούν άθροισμα διαφόρων επιμέρους φυτών και ενέχουν ένα στοιχείο, ετερογένειας, η δειγματοληψία πρέπει να εκτελείται με ιδιαίτερη επιμέλεια από εξαιρετικά έμπειρο προσωπικό. Κάθε παρτίδα θα πρέπει να αναγνωρίζεται από την οικεία τεκμηρίωση.

Δ. Ποιοτικός έλεγχος

9. Το προσωπικό που απασχολείται στον ποιοτικό έλεγχο θα πρέπει να έχει ιδιαίτερη πείρα στα φυτοθεραπευτικά προϊόντα για να είναι σε θέση να εκτελεί τις δοκιμές ταυτοποίησης και να διαπιστώνει τις αλλοιώσεις, την ανάπτυξη μυκήτων, την προσβολή από παράσιτα, την τυχόν ανομοιομορφία ενός φορτίου ακατέργαστων φυτών κλπ.
10. Η ποιότητα και η ταυτότητα των φυτοφαρμακευτικών σκευασμάτων και των τελικών προϊόντων θα πρέπει να ελέγχονται όπως περιγράφεται στις καθοδηγητικές σημειώσεις «Ποιότητα των φυτοφαρμακευτικών φαρμάκων» («Οι κανόνες που διέπουν στα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», Τόμος ΙΙΙ).

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΧ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΩΝ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΥΠΟ ΠΙΕΣΗ ΓΙΑ ΕΙΣΠΝΟΕΣ

Α. Αρχή

1. Η παρασκευή αερολυμάτων υπό πίεση για εισπνοές που φέρουν βαλβίδες μετρήσεως σταθερών δόσεων απαιτεί την τήρηση ορισμένων ειδικών διατάξεων εξαιτίας της ιδιαίτερης φύσης της φαρμακοτεχνικής αυτής μορφής. Πρέπει να διεξάγεται υπό συνθήκες, που περιορίζουν στο ελάχιστο την μικροβιολογική μόλυνση και τη μόλυνση από σωματίδια. Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η διασφάλιση της ποιότητας των στοιχείων της βαλβίδας και στην περίπτωση των εναιωρημάτων, της ομοιογένειας.

Β. Γενικά

2. Δύο είναι οι συνήθεις μέθοδοι που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την παρασκευή και την πλήρωση:

(α) Σύστημα δύο σταδίων (πλήρωση υπό πίεση). Σχηματίζεται εναιώρημα του δραστικού συστατικού σε προωθητικό υψηλού σημείου ζέσεως, ο περιέκτης πληρούται με την επιθυμητή δόση, στερεώνεται η βαλβίδα και το προωθητικό χαμηλότερου σημείου ζέσεως εγχέεται μέσω του στελέχους της βαλβίδας προκειμένου να ληφθεί το τελικό προϊόν. Το εναιώρημα του δραστικού συστατικού στο προωθητικό διατηρείται υπό ψύξη, προκειμένου να περιοριστούν οι απώλειες λόγω εξατμήσεως.

(β) Διαδικασία ενός σταδίου (ψυχρή πλήρωση). Σχηματίζεται εναιώρημα του δραστικού συστατικού σε μείγμα προωθητικών και κρατείται είτε υπό υψηλή πίεση και/ή σε χαμηλή θερμοκρασία. Στη συνέχεια ο περιέκτης πληρούται απευθείας με το εναιώρημα.

Γ. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

3. Η παρασκευή και η πλήρωση διεξάγονται κατά το δυνατό σε κλειστό σύστημα.
4. Σε περίπτωση που προϊόντα ή καθαρά στοιχεία εκτίθενται στον αέρα, ο χώρος πρέπει να τροφοδοτείται με διηθημένο αέρα, να πληροί τις απαιτήσεις που προβλέπονται για περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας D και η πρόσβαση σ' αυτόν να γίνεται μέσω αεροφρακτών.

Δ. Παραγωγή και Ποιοτικός έλεγχος

5. Οι βαλβίδες σταθερών δόσεων για αερολύματα είναι πολυπλοκότερες από μηχανική άποψη απ' ότι τα περισσότερα εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική. Για την περίπτωση αυτή θα

πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες προδιαγραφές και μέθοδοι δειγματοληψίας και δοκιμής. Ιδιαίτερη σημασία έχει το σύστημα ελέγχου και διασφάλισης της ποιότητας που ακολουθεί ο κατασκευαστής της βαλβίδας.

6. Όλα τα ρευστά (π.χ. προωθητικά υγρά ή αέρια) πρέπει να διηθούνται για την απομάκρυνση των σωματιδίων που υπερβαίνουν τα 0,2 μικρόμετρα. Συνιστάται μια ακόμη διήθηση αμέσως πριν από την πλήρωση εφ' όσον αυτό είναι δυνατόν.
7. Οι περιέκτες και οι βαλβίδες καθαρίζονται με διαδικασία της οποίας η καταλληλότητα έχει ελεγχθεί (αξιολογηθεί) για τη χρήση του προϊόντος προκειμένου να εξασφαλιστεί η απουσία ανεπιθύμητων προσμίξεων όπως βοηθητικών μέσων παρασκευής (π.χ. λιπαντικών) ή αδικαιολόγητων μικροβιακών μολυσματικών παραγόντων. Μετά τον καθαρισμό τους, οι βαλβίδες φυλάσσονται μέσα σε καθαρά, κλειστά δοχεία και λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή μόλυνσής τους κατά τους μετέπειτα χειρισμούς όπως π.χ. κατά τη λήψη δειγμάτων. Οι περιέκτες διοχετεύονται καθαροί στην αλυσίδα πληρώσεως ή καθαρίζονται στην αλυσίδα αμέσως πριν από την πλήρωσή τους.
8. Λαμβάνονται μέτρα για την εξασφάλιση της ομοιογένειας των εναιωρημάτων στο σημείο πληρώσεως καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας πλήρωσης.
9. Όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος πληρώσεως σε δύο στάδια επαληθεύεται ότι το βάρος είναι ορθό και στα δύο στάδια προκειμένου να επιτευχθεί σωστή σύνθεση. Για το σκοπό αυτό, συνιστάται συχνά έλεγχος του βάρους κατά 100% σε κάθε στάδιο.
10. Οι έλεγχοι μετά την πλήρωση πρέπει να επιβεβαιώνουν την απουσία αδικαιολόγητης διαρροής. Οι έλεγχοι για τη διαπίστωση διαρροών εκτελούνται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση μικροβιακών μόλυνσεων ή καταλοίπων υγρασίας.

ΥΠΟΓΙΑΡΤΗΜΑ Χ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Α. Εισαγωγή

1. Κατά τη διαδικασία παρασκευής μπορούν να χρησιμοποιηθούν ιονίζουσες ακτινοβολίες για ποικίλους σκοπούς, μεταξύ άλλων για τη μείωση της βιοεπιβάρυνσης και την αποστείρωση πρώτων υλών, μερών της συσκευασίας ή προϊόντων καθώς και για την κατεργασία παραγώγων του αίματος. Υπάρχουν δύο τύποι διεργασιών ακτινοβόλησης: η ακτινοβόληση με ακτίνες γ από ραδιενεργό πηγή και η ακτινοβόληση με ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας (ακτινοβολία β) από επιταχυντή ηλεκτρονίων.

Ακτινοβόληση με ακτίνες γ: χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές μέθοδοι επεξεργασίας:

- (i) Ασυνεχής μέθοδος (Batch mode): το προϊόν διατάσσεται σε σταθερές θέσεις γύρω από την πηγή της ακτινοβολίας και οι περιέκτες του δεν μπορούν να πληρωθούν ή να εκκενωθούν ενώ εκτίθενται στην πηγή ακτινοβολίας.
- (ii) Συνεχής μέθοδος: ένα αυτόματο σύστημα μεταφέρει το προϊόν στο θάλαμο της ακτινοβολίας, το κινεί μπροστά από την εκτεθειμένη πηγή ακτινοβολίας κατά μήκος καθορισμένης διαδρομής και με κατάλληλη ταχύτητα και το εξάγει από το θάλαμο.

Ακτινοβόληση με ηλεκτρόνια: το προϊόν μεταφέρεται μπροστά από μια συνεχή ή παλμική δέσμη ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας (ακτινοβολία Β), η οποία εκτελεί παλινδρομική σάρωση επί της διαδρομής του προϊόντος.

(Σημείωση: Ο κάτοχος αδειών κυκλοφορίας στην αγορά ή όσοι έχουν υποβάλει σχετική αίτηση για προϊόντα, των οποίων η επεξεργασία συνεπάγεται ακτινοβόληση, πρέπει επίσης να ανατρέξουν στις καθοδηγητικές σημειώσεις της Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων με τίτλο «Οι ιονίζουσες ακτινοβολίες στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων».)

Β. Ευθύνη

2. Η κατεργασία με ακτινοβόληση μπορεί να γίνει είτε από τον ίδιο τον παρασκευαστή φαρμακευτικών προϊόντων ή από έναν φορέα εκμετάλλευσης μονάδας ακτινοβόλησης βάσει συμβολαίου ("συμβεβλημένος παρασκευαστής"), πρέπει δε και οι δύο να κατέχουν κατάλληλη άδεια παρασκευής.
3. Ο παρασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων είναι υπεύθυνος για την ποιότητα του προϊόντος, στην οποία εμπεριέχεται η επίτευξη των στόχων της ακτινοβόλησης. Ο συμβεβλημένος φορέας εκμετάλλευσης

της μονάδας ακτινοβολήσης αναλαμβάνει την ευθύνη να εξασφαλίσει ότι η απαιτούμενη από τον παρασκευαστή δόση ακτινοβολίας πράγματι παρέχεται στο δοχείο ακτινοβολήσης (δηλαδή στον εξώτατο περιέκτη, μέσα στον οποίο ακτινοβολούνται τα προϊόντα).

4. Η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας μαζί με αιτιολογημένες οριακές τιμές αναφέρεται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Γ. Δοσιμετρία

5. Η δοσιμετρία ορίζεται σαν η μέτρηση της απορροφώμενης δόσης με τη βοήθεια δοσιμέτρων. Τόσο η γνώση όσο και η ορθή χρήση της τεχνικής είναι απαραίτητες για τον έλεγχο καταλληλότητας, τη δοκιμαστική λειτουργία και τον έλεγχο της διαδικασίας.
6. Κάθε παρτίδα δοσιμέτρων ρουτίνας πρέπει να βαθμονομείται σύμφωνα με εθνικό ή διεθνές πρότυπο. Η περίοδος ισχύος της βαθμονόμησης θα πρέπει να αναφέρεται, να αιτιολογείται και να τηρείται.
7. Κατά κανόνα πρέπει να χρησιμοποιείται το ίδιο όργανο για τη χάραξη της καμπύλης βαθμονόμησης των δοσιμέτρων ρουτίνας και για τη μέτρηση της μεταβολής στην απορρόφησή τους μετά την ακτινοβολήση. Σε περίπτωση χρήσης διαφορετικών οργάνων, πρέπει να προσδιορίζεται η απόλυτη απορρόφηση του καθενός.
8. Ανάλογα με τον τύπο των χρησιμοποιούμενων δοσιμέτρων, πρέπει να λαμβάνονται δεόντως υπόψη τα πιθανά αίτια σφαλμάτων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η μεταβολή της περιεκτικότητας σε υγρασία, η μεταβολή της θερμοκρασίας, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την ακτινοβολήση μέχρι τη μέτρηση και η δόση ανά μονάδα χρόνου.
9. Το μήκος κύματος του οργάνου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των μεταβολών στην απορρόφηση των δοσιμέτρων και του οργάνου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του πάχους τους, πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο βαθμονόμησης σε τακτά χρονικά διαστήματα, τα οποία καθορίζονται με βάση τη σταθερότητα, το σκοπό και τη χρήση.

Δ. Έλεγχος καταλληλότητας της διαδικασίας (αξιολόγηση)

10. Έλεγχος καταλληλότητας είναι η διαδικασία με την οποία αποδεικνύεται ότι η διαδικασία, δηλαδή παροχή στο προϊόν της δόσης που επιδιώκεται να απορροφηθεί, θα οδηγήσει στην επίτευξη των αναμενόμενων αποτελεσμάτων. Οι σχετικές με τον έλεγχο καταλληλότητας απαιτήσεις εκτίθενται πληρέστερα στις καθοδηγητικές σημειώσεις για τη χρήση ιονιζουσών ακτινοβολιών στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.
11. Ο έλεγχος καταλληλότητας πρέπει να περιλαμβάνει δοσολογική χαρτογράφηση για τον προσδιορισμό της κατανομής της απορροφώμενης δόσης στο δοχείο ακτινοβολήσης, όταν αυτό πληρούται με προϊόν σε καθορισμένη διάταξη.

12. Οι προδιαγραφές για τις διαδικασίες ακτινοβολήσης πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- (α) Λεπτομερή στοιχεία για την συσκευασία του προϊόντος
- (β) τον ή τους τύπους φορτώσεως του προϊόντος στο δοχείο ακτινοβολήσης. Όταν το δοχείο ακτινοβολήσης πληρούται με μίγμα προϊόντων, πρέπει να καταβάλλεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποκλείεται η υποαπορρόφηση δόσης από τα πυκνά προϊόντα ή η σκίαση άλλων προϊόντων από αυτά. Για κάθε διάταξη μίγματος προϊόντων απαιτούνται προδιαγραφές και έλεγχος καταλληλότητας
- (γ) Το σχήμα τοποθέτησης των δοχείων ακτινοβολήσης γύρω από την πηγή ακτινοβολίας (ασυνεχής μέθοδος) ή τη διαδρομή του προϊόντος διαμέσου του θαλάμου ακτινοβολήσης (συνεχής μέθοδος)
- (δ) Τις μέγιστες και τις ελάχιστες οριακές τιμές απορροφώμενης δόσης στο προϊόν (και τη σχετική δοσιμετρία ρουτίνας)
- (ε) τις μέγιστες και τις ελάχιστες οριακές τιμές απορροφώμενης δόσης στο δοχείο ακτινοβολήσης καθώς και τη σχετική δοσιμετρία ρουτίνας για την παρακολούθηση της εν λόγω απορροφώμενης δόσης
- (στ) άλλες παραμέτρους της διαδικασίας, όπως η δόση ανά μονάδα χρόνου, ο μέγιστος χρόνος έκθεσης, ο αριθμός των περιόδων έκθεσης κλπ.

Όταν η ακτινοβολήση εκτελείται βάσει συμβολαίου, τουλάχιστον τα μέρη (δ) και (ε) των προδιαγραφών της διαδικασίας ακτινοβολήσης πρέπει να αποτελούν τμήμα του εν λόγω συμβολαίου.

Ε. Δοκιμαστική λειτουργία (commissioning) της μονάδας ακτινοβολήσης

Γενικά

13. Δοκιμαστική λειτουργία είναι η διαδικασία συγκέντρωσης και τεκμηρίωσης των στοιχείων που αποδεικνύουν ότι η μονάδα ακτινοβολήσης έχει σταθερές επιδόσεις εντός των προκαθορισμένων ορίων όταν λειτουργεί σύμφωνα με τις προδιαγραφές της διαδικασίας. Στο πλαίσιο του παρόντος παραρτήματος, προκαθορισμένα όρια είναι οι μέγιστες και οι ελάχιστες τιμές δόσης που επιδιώκεται να απορροφηθούν από το δοχείο ακτινοβολήσης. Δεν πρέπει να σημειώνονται διακυμάνσεις στη λειτουργία της μονάδας, που να έχουν ως αποτέλεσμα την παροχή δόσης στο δοχείο ακτινοβολήσης εκτός των παραπάνω οριακών τιμών, εν αγνοία του φορέα εκμετάλλευσης.

14. Η δοκιμαστική λειτουργία πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής στοιχεία:

- (α) Σχεδιασμό
- (β) Δοσολογική χαρτογράφηση
- (γ) Τεκμηρίωση

(δ) Ανάγκη για επαναληπτική δοκιμαστική λειτουργία.

ΣΤ. Διατάξεις ακτινοβολήσης με ακτίνες γ

Σχεδιασμός

15. Η απορροφώμενη δόση που δέχεται ένα δεδομένο μέρος του δοχείου ακτινοβολήσης σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο σημείο της διάταξης ακτινοβολήσης εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τους εξής παράγοντες:

- α) τη ραδιενέργεια και το σχήμα της πηγής
- β) την απόσταση μεταξύ της πηγής και του δοχείου ακτινοβολήσης
- γ) τη διάρκεια ακτινοβολήσης, που ελέγχεται από τη ρύθμιση του χρονοδιακόπτη ή την ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς
- δ) τη σύσταση και την πυκνότητα του υλικού, συμπεριλαμβανομένων των υπολοίπων προϊόντων, που παρεμβάλλεται μεταξύ της πηγής και του δεδομένου μέρους του δοχείου ακτινοβολήσης.

16. Η συνολική απορροφώμενη δόση εξαρτάται επιπλέον από τη διαδρομή των δοχείων ακτινοβολήσης διαμέσου των διατάξεων ακτινοβολήσης συνεχούς λειτουργίας ή το σχήμα τοποθέτησης των δοχείων προκειμένου για τη διάταξη ακτινοβολήσης ασυνεχούς λειτουργίας, καθώς και από τον αριθμό των κύκλων έκθεσης.

17. Για διάταξη ακτινοβολήσης συνεχούς λειτουργίας με καθορισμένη διαδρομή των δοχείων ακτινοβολήσης ή διάταξη ακτινοβολήσης ασυνεχούς λειτουργίας με καθορισμένο σχήμα τοποθέτησης των δοχείων και με δεδομένη ισχύ πηγής και δεδομένο τύπο προϊόντος, η καθοριστική παράμετρος της μονάδας, που ελέγχεται από το φορέα εκμετάλλευσης, είναι η ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς ή η ρύθμιση του χρονοδιακόπτη.

Δοσολογική χαρτογράφηση

18. Για τη δοσολογική χαρτογράφηση, στη διάταξη ακτινοβολήσης πρέπει να τοποθετούνται δοχεία ακτινοβολήσης γεμάτα με δοκιμαστικά ομοιώματα προϊόντων ή με αντιπροσωπευτικά προϊόντα ομοιόμορφης πυκνότητας. Τα δοσίμετρα πρέπει να τοποθετούνται σε τρία τουλάχιστον γεμάτα δοχεία ακτινοβολήσης, που κινούνται διαμέσου της διάταξης ακτινοβολήσης περιβαλλόμενα από όμοια δοχεία ή δοκιμαστικά ομοιώματα προϊόντων. Αν το φορτίο του προϊόντος στα δοχεία ακτινοβολήσης δεν είναι ομοιόμορφο, πρέπει να τοποθετούνται δοσίμετρα σε περισσότερα δοχεία.

19. Η τοποθέτηση των δοσιμέτρων εξαρτάται από το μέγεθος του δοχείου ακτινοβολήσης. Προκειμένου π.χ. για δοχεία διαστάσεων μέχρι 1x1x0,5m, κατάλληλος είναι σχηματισμός σε τρισευδιάστατο κάναβο (grid) των 20cm από το ένα άκρος το άλλο του δοχείου, συμπεριλαμβανομένων των εξωτερικών επιφανειών του. Αν οι αναμενόμενες θέσεις της ελάχιστης και της μέγιστης τιμής δόσης είναι γνωστές από προηγούμενο χαρακτηρισμό των επιδόσεων της διάταξης

ακτινοβόλησης, μπορούν να αφαιρεθούν δοσίμετρα από σημεία μέσης τιμής δόσης και να επανατοποθετηθούν με τρόπο ώστε να σχηματίζουν κάναβο (grid) των 10cm στα σημεία ακραίων τιμών δόσης.

20. Η διαδικασία αυτή καταλήγει στον καθορισμό ελάχιστων και μέγιστων τιμών απορροφώμενης δόσης στο προϊόν και στην επιφάνεια του δοχείου ακτινοβόλησης για δεδομένη σειρά παραμέτρων της μονάδας ακτινοβόλησης, πυκνότητα του προϊόντος και σχήμα φορτώσεως.
21. Για τη δοσολογική χαρτογράφηση πρέπει θεωρητικά να χρησιμοποιούνται δοσίμετρα αναφοράς, επειδή έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια. Η χρήση δοσιμέτρων ρουτίνας είναι αποδεκτή αλλά συνιστάται να τοποθετούνται, εκτός από αυτά, και δοσίμετρα αναφοράς στις αναμενόμενες θέσεις ελάχιστης και μέγιστης τιμής δόσης και στη συνήθη θέση παρακολούθησης, σε κάθε ένα από τα πανομοιότυπα δοχεία ακτινοβόλησης. Οι μετρώμενες τιμές δόσης θα εμφανίζουν ανάλογη τυχαία αβεβαιότητα, η οποία μπορεί να υπολογιστεί από τις διακυμάνσεις των τιμών που προκύπτουν από πολλαπλές μετρήσεις.
22. Η ελάχιστη μετρώμενη δόση, όπως καταμετρείται από τα δοσίμετρα ρουτίνας, η οποία είναι αναγκαία για να εξασφαλιστεί ότι όλα τα δοχεία ακτινοβόλησης δέχονται την ελάχιστη απαιτούμενη δόση, καθορίζεται με γνώση της τυχαίας μεταβλητότητας που παρουσιάζουν τα χρησιμοποιούμενα δοσίμετρα ρουτίνας.
23. Στη διάρκεια της δοσολογικής χαρτογράφησης οι παράμετροι λειτουργίας της διάταξης ακτινοβόλησης πρέπει να διατηρούνται σταθερές, να παρακολουθούνται και να καταγράφονται. Όλα τα έγγραφα, μαζί με τα αποτελέσματα της δοσιμετρίας και κάθε άλλη καταγραφή, πρέπει να φυλάσσονται.

Ζ. Διατάξεις ακτινοβόλησης με δέσμη ηλεκτρονίων

Σχεδιασμός

24. Η απορροφώμενη δόση που δέχεται ένα συγκεκριμένο τμήμα του ακτινοβολούμενου προϊόντος εξαρτάται κατά πρώτο λόγο από τους εξής παράγοντες:
 - (α) τα χαρακτηριστικά της δέσμης, που είναι: η ενέργεια των ηλεκτρονίων, η μέση ένταση ρεύματος της δέσμης, το εύρος της σάρωσης και η ομοιομορφία της σάρωσης
 - (β) την ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς
 - (γ) την σύσταση και την πυκνότητα του προϊόντος
 - (δ) τη σύσταση, την πυκνότητα και το πάχος του υλικού που παρεμβάλλεται ανάμεσα στη θυρίδα εξόδου της δέσμης και στο συγκεκριμένο τμήμα του προϊόντος
 - (ε) την απόσταση μεταξύ της θυρίδας εξόδου και του δοχείου ακτινοβόλησης.

25. Οι καθοριστικές παράμετροι που ελέγχονται από το φορέα εκμετάλλευσης είναι τα χαρακτηριστικά της δέσμης και η ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς.

Δοσολογική χαρτογράφηση

26. Για τη δοσολογική χαρτογράφηση πρέπει να τοποθετούνται δοσίμετρα ανάμεσα σε στρώματα φύλλων από ομοιογενές απορροφητικό υλικό, που σχηματίζουν ένα δοκιμαστικό ομοίωμα προϊόντος, ή ανάμεσα σε στρώματα αντιπροσωπευτικών προϊόντων ομοιόμορφης πυκνότητας, με τρόπο ώστε να εκτελούνται τουλάχιστον δέκα μετρήσεις μέσα στη μέγιστη εμβέλεια των ηλεκτρονίων. Έχουν επίσης εφαρμογή τα σημεία 19 ως 22.
27. Στη διάρκεια της δοσολογικής χαρτογράφησης οι παράμετροι λειτουργίας της διάταξης ακτινοβολήσης πρέπει να διατηρούνται σταθερές, να παρακολουθούνται και να καταγράφονται. Τα σχετικά πρακτικά, μαζί με τα αποτελέσματα της δοσιμετρίας και κάθε άλλη καταγραφή, πρέπει να φυλάσσονται.

Η. Επαναληπτική δοκιμαστική λειτουργία (Re-commissioning)

28. Η δοκιμαστική λειτουργία πρέπει να επαναλαμβάνεται όταν στη διαδικασία ή στη διάταξη ακτινοβολήσης επέρχεται μεταβολή που θα μπορούσε να επηρεάσει την κατανομή της δόσης στο δοχείο ακτινοβολήσης (π.χ. αλλαγή της δέσμης της πηγής). Η έκταση της επανάληψης εξαρτάται από την έκταση της μεταβολής που έχει επέλθει στη διάταξη ακτινοβολήσης ή στο φορτίο. Σε περίπτωση αμφιβολίας η δοκιμαστική λειτουργία πρέπει να επαναλαμβάνεται.

Θ. Εγκαταστάσεις

29. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και να λειτουργούν με τρόπο ώστε τα ακτινοβολημένα δοχεία να χωρίζονται από τα μη ακτινοβολημένα για να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση τους. Όταν ακτινοβολούνται υλικά σε κλειστά δοχεία ακτινοβολήσης, ενδέχεται να μην απαιτείται διαχωρισμός των φαρμακευτικών από τα μη φαρμακευτικά υλικά, με την προϋπόθεση να μην υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης των πρώτων από τα δεύτερα.

Πρέπει να αποκλείεται οποιαδήποτε πιθανότητα μόλυνσης των προϊόντων με ραδιονουκλείδια από την πηγή.

I. Επεξεργασία

30. Τα δοχεία ακτινοβολήσης πρέπει να πληρούνται σύμφωνα με τον ή τους τύπους φορτίου που έχουν καθοριστεί κατά τον έλεγχο καταλληλότητας.
31. Στη διάρκεια της διαδικασίας πρέπει να παρακολουθείται η δόση ακτινοβολίας στα δοχεία ακτινοβολήσης με δοσιμετρικές διαδικασίες ελεγχμένης καταλληλότητας. Η σχέση μεταξύ της δόσης αυτής και της δόσης που απορροφά το προϊόν μέσα στο δοχείο ακτινοβολήσης πρέπει να έχει προσδιοριστεί κατά τον έλεγχο της καταλληλότητας της διεργασίας και τη δοκιμαστική λειτουργία της μονάδας.
32. Οι δείκτες ακτινοβολίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως βοηθητικό μέσο για τη διάκριση των ακτινοβολημένων από τα μη ακτινοβολημένα δοχεία και όχι ως το μοναδικό μέσο διαφοροποίησης ή ως δείκτης ικανοποιητικής επεξεργασίας.
33. Στο θάλαμο ακτινοβολήσης μπορούν να υφίστανται επεξεργασία μίγματα φορτίων δοχείων ακτινοβολήσης, μόνον εφόσον είναι γνωστό, από τη δοκιμαστική λειτουργία ή από άλλα στοιχεία, ότι η δόση ακτινοβολίας που δέχονται τα επιμέρους δοχεία παραμένει μέσα στα όρια των προδιαγραφών.
34. Όταν η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας παρέχεται σκόπιμα με περισσότερους από έναν κύκλους έκθεσης ή διέλευσης από τη μονάδα ακτινοβολήσης, αυτό θα πρέπει να γίνεται με τη συγκατάθεση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά και μέσα σε προκαθορισμένη χρονική περίοδο. Κάθε απρογραμματίστη διακοπή λειτουργίας κατά την ακτινοβολήση θα πρέπει να γνωστοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, αν αυτή έχει παρατείνει τη διάρκεια της διαδικασίας της ακτινοβολήσης πέραν του προσυμφωνημένου χρονικού διαστήματος.
35. Τα μη ακτινοβολημένα προϊόντα πρέπει να διαχωρίζονται σε μόνιμη βάση από τα ακτινοβολημένα. Στις μεθόδους για το σκοπό αυτό συγκαταλέγονται η χρήση δεικτών ακτινοβολίας (32) και ο κατάλληλος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων (29).

K. Διατάξεις ακτινοβολήσης με ακτίνες γ

36. Για τις μεθόδους συνεχούς επεξεργασίας, τα δοσίμετρα πρέπει να τοποθετούνται με τρόπο ώστε δύο τουλάχιστον να εκτίθενται μόνιμα στην ακτινοβολία.
37. Για τις μεθόδους ασυνεχούς επεξεργασίας πρέπει να εκτίθενται στην ακτινοβολία δύο τουλάχιστον δοσίμετρα, σε θέσεις συνδεόμενες με τη θέση ελάχιστης τιμής δόσης.
38. Στις συνεχείς διεργασίες πρέπει να υπάρχει συγκεκριμένη ένδειξη για την ορθή θέση της πηγής καθώς και διάταξη μανδάλωσης (interlock) της θέσης της πηγής ως προς την κίνηση του συστήματος μεταφοράς. Η ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς και να καταγράφεται.

39. Στις ασυνεχείς διεργασίες θα πρέπει να παρακολουθούνται και να καταγράφονται η κίνηση της πηγής και οι χρόνοι έκθεσης για κάθε παρτίδα.
40. Για δεδομένη επιθυμητή δόση, η ρύθμιση του χρονοδιακόπτη ή η ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς απαιτεί προσαρμογές για να λαμβάνονται υπόψη, η ραδιενεργός διάσπαση της πηγής και οι προσθήκες σ' αυτήν. Η περίοδος ισχύος της παραπάνω ρύθμισης ή ταχύτητας θα πρέπει να καταγράφεται και να τηρείται.

Λ. Διατάξεις ακτινοβολήσης με δέσμη ηλεκτρονίων

41. Πρέπει να τοποθετείται δοσίμετρο σε κάθε δοχείο ακτινοβολήσης.
42. Πρέπει να καταγράφονται συνεχώς η μέση ένταση ρεύματος της δέσμης, η ενέργεια των ηλεκτρονίων, το εύρος της σάρωσης και η ταχύτητα του μεταφορικού συστήματος. Είναι αναγκαίο να ελέγχεται κατά πόσον οι μεταβλητές αυτές, εκτός από την ταχύτητα του συστήματος μεταφοράς, παραμένουν μέσα στα όρια που έχουν καθοριστεί κατά τη δοκιμαστική λειτουργία, δεδομένου ότι μπορούν να εμφανίζουν στιγμιαίες μεταβολές.

Μ. Τεκμηρίωση

43. Οι αριθμοί δοχείων ακτινοβολήσης που παραλαμβάνονται, ακτινοβολούνται και παραδίδονται, πρέπει να επαληθεύονται (reconciled) μεταξύ τους και με τη σχετική τεκμηρίωση. Οποιαδήποτε διαφορά πρέπει να αναφέρεται και να εξηγείται.
44. Ο φορέας εκμετάλλευσης της μονάδας ακτινοβολήσης πρέπει να πιστοποιεί εγγράφως το εύρος των τιμών δόσης που έχει δεχθεί κάθε ακτινοβολημένο δοχείο σε μια παρτίδα ή ένα παραδοθέν φορτίο.
45. Τα έγγραφα κάθε παρτίδας ακτινοβολήσης, τα οποία αφορούν τη διαδικασία και τους ελέγχους, πρέπει να ελέγχονται και να υπογράφονται από διορισμένο υπεύθυνο και να φυλάσσονται. Ο τρόπος και ο τόπος φύλαξης καθορίζονται κατόπιν συμφωνίας του φορέα εκμετάλλευσης της μονάδας με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά.
46. Η τεκμηρίωση που αφορά τον έλεγχο καταλληλότητα και τη δοκιμαστική λειτουργία της μονάδας πρέπει να φυλάσσεται για έναν χρόνο μετά την ημερομηνία λήξεως των προϊόντων ή για πέντε τουλάχιστον χρόνια μετά την αποδέσμευση στην αγορά και του τελευταίου προϊόντος που έχει υποβληθεί σε επεξεργασία στη μονάδα, ανάλογα με το ποιά από τις δύο περιόδους είναι μεγαλύτερη.

Ν. Μικροβιολογική παρακολούθηση

47. Υπεύθυνος για τη μικροβιολογική παρακολούθηση είναι ο παρασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων. Η διαδικασία αυτή μπορεί να περιλαμβάνει παρακολούθηση του περιβάλλοντος στο χώρο παρασκευής του προϊόντος και παρακολούθηση του προϊόντος πριν από την ακτινοβολήση, όπως καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας στην αγορά.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΧΙ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Α. Αρχή

1. Στο παρόν στάδιο δεν υπάρχει κοινοτική νομοθεσία για την παραγωγή και εμπορία των φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για δοκιμές έρευνας και ανάπτυξης. Κατά την έγκριση, όμως της οδηγίας 91/356/ΕΕC σχετικά με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, αποφασίστηκε να περιληφθεί σ' αυτή αιτιολογική σκέψη σύμφωνα με την οποία τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν συμμόρφωση με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική κατά την παραγωγή προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε κλινικές δοκιμές. Επίσης σε κοινοτικό έγγραφο εργασίας τον Ιανουάριο 1991 (III/3044/91), είχε αναφερθεί ότι δεν ήταν λογικό τα υπό έρευνα προϊόντα να μην υπόκεινται στους ελέγχους που ισχύουν για τις συνθέσεις των οποίων αποτελούν πρότυπα. Τα σχόλια που διατυπώθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη ως επί το πλείστον συμφωνούσαν με την παρατήρηση αυτή.
2. Το υποπαράρτημα αυτό είναι σύμφωνο με το παράρτημα 13 του κοινοτικού οδηγού για την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, έτσι ώστε τα κράτη μέλη που καθιερώνουν ελέγχους εθελοντικά και οι παραγωγοί των υπό έρευνα προϊόντων να έχουν ένα σημείο αναφοράς για την καθιέρωση κοινών προτύπων σε όλα τα κράτη μέλη.
3. Παρόλο που τα υπό έρευνα κτηνιατρικά φάρμακα θα πρέπει να παράγονται με τις κατάλληλες συνθήκες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, τα περισσότερα στοιχεία του παραρτήματος αυτού απορρέουν από τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής και απευθύνονται ειδικά στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν από τον άνθρωπο.
4. Οι αρχές και πολλές λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής για τα φαρμακευτικά προϊόντα (*Volume IV of the series The rules governing medicinal products in the European Community*) καθώς και άλλες κατευθυντήριες γραμμές που έχουν δημοσιευθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (π.χ αξιολόγηση της αδρανοποίησης / απομάκρυνσης των ιών) είναι κατάλληλες για να εφαρμόζονται στην παρασκευή προϊόντων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε κλινικές δοκιμές.
5. Το υποπαράρτημα αυτό αφορά ειδικότερα τις πρακτικές εκείνες που μπορεί να διαφέρουν για τα υπό έρευνα προϊόντα, τα οποία συνήθως δεν παράγονται μαζικά και πιθανώς δεν έχουν ακόμη χαρακτηριστεί πλήρως στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης της κλινικής δοκιμής. Επίσης περιλαμβάνει οδηγίες σχετικά με την παραγγελία, αποστολή και επιστροφή των προμηθειών για κλινικές δοκιμές, οι οποίες είναι κοινές

με τις κατευθυντήριες γραμμές για την Ορθή Κλινική Πρακτική (αναθεώρηση της 1^{ης} Ιανουαρίου 1997).

Β. Διαχείριση Ποιότητας

6. Για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας, ο έλεγχος της καταλληλότητας ορισμένων παραγωγικών διαδικασιών ενδέχεται να μην είναι αναγκαίος στο βαθμό που απαιτείται για την εν συνεχεία μαζική παραγωγή. Για στείρα προϊόντα, ο έλεγχος της καταλληλότητας των διαδικασιών αποστείρωσης πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις που ισχύουν για τα προϊόντα που έχουν άδεια κυκλοφορίας. Οι προδιαγραφές του προϊόντος και οι οδηγίες παρασκευής μπορεί να ποικίλλουν κατά την ανάπτυξη του προϊόντος. Αυτή η αυξημένη πολυπλοκότητα στις διαδικασίες παραγωγής απαιτεί ένα σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας υψηλής αποτελεσματικότητας.
7. Το Σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας, το οποίο σχεδιάζεται, διαμορφώνεται και επιβεβαιώνεται από τον κατασκευαστή, πρέπει να περιγράφεται σε γραπτές διαδικασίες που φυλάγονται από το χορηγό της έρευνας αφού ληφθούν υπόψη οι αρχές της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής που ισχύουν για τα υπό έρευνα προϊόντα.
8. Οι διαδικασίες της συσκευασίας και της επισήμανσης εκτελούνται συνήθως αφού αποδεσμευτεί το "χύμα" προϊόν, σε συνδυασμό με τις ειδικές απαιτήσεις των διαφόρων δοκιμών. Αυτές οι διαδικασίες είναι υψίστης σημασίας για την ακεραιότητα των κλινικών δοκιμών. Οι αυτοεπιθεωρήσεις ή οι επιθεωρήσεις από ανεξάρτητα άτομα, όπως προβλέπονται στις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές για την Ορθή Κλινική Πρακτική καθώς και στην παράγραφο 9.3 του οδηγού της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, είναι αναπόσπαστο μέρος του συστήματος Διασφάλισης Ποιότητας.

Γ. Προσωπικό

9. Παρόλο που είναι πιθανόν ο αριθμός του προσωπικού που εμπλέκεται να είναι περιορισμένος, εντούτοις οι υπεύθυνοι παραγωγής πρέπει να διαφέρουν από τους υπεύθυνους του ελέγχου ποιότητας. Όλες οι διαδικασίες παραγωγής πρέπει να διεξάγονται υπό τον έλεγχο υπεύθυνου προσώπου. Το προσωπικό που εμπλέκεται στην αποδέσμευση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να είναι κατάλληλα καταρτισμένο στα συστήματα διασφάλισης της ποιότητας, στην Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική και στις ειδικές απαιτήσεις αυτών των προϊόντων. Πρέπει να είναι ανεξάρτητοι από το προσωπικό που έχει την ευθύνη για την παραγωγή.

Δ. Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

10. Κατά τη διάρκεια της παραγωγής των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, υπάρχει πιθανότητα στις ίδιες εγκαταστάσεις κατά την ίδια

χρονική στιγμή να διακινούνται διαφορετικά προϊόντα. Αυτό ενισχύει την ανάγκη ελαχιστοποίησης του κινδύνου επιμόλυνσης περιλαμβανομένης και της διασταυρωμένης επιμόλυνσης και της σύγχυσης των προϊόντων, με την εφαρμογή κατάλληλων διαδικασιών.

11. Για την παραγωγή των ειδικών προϊόντων που προβλέπονται στην παράγραφο 3.6 του Οδηγού για την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική μπορεί να είναι αποδεκτό οι διεργασίες να γίνονται σε κοινές εγκαταστάσεις παρά σε ιδιαίτερες και αυτόνομες εγκαταστάσεις. Λόγω του ότι η τοξικότητα των υλικών δεν είναι εντελώς γνωστή, η καθαριότητα είναι υψίστης σημασίας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαλυτότητα του προϊόντος και των εκδόχων σε διάφορους διαλύτες καθαρισμού.
12. Ο έλεγχος της καταλληλότητας των άσηπτων διαδικασιών παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα όταν το μέγεθος της παρτίδας είναι μικρό. Στις περιπτώσεις αυτές ο αριθμός των μονάδων που γεμίζονται, μπορεί να ταυτίζεται με το μέγιστο αριθμό των μονάδων που γεμίζεται κατά την παραγωγή. Η πλήρωση και το σφράγισμα είναι συχνά διαδικασίες που γίνονται με το χέρι, πράγμα το οποίο παρουσιάζει μεγάλη αμφισβήτηση για την στεριότητα. Για το λόγο αυτό πρέπει να δίνεται αυξημένη προσοχή στην παρακολούθηση του περιβάλλοντος.

Ε. Τεκμηρίωση

8. Οι προδιαγραφές (για τις πρώτες ύλες, πρωτογενή υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα προϊόντα, τα προϊόντα χύμα και τα τελικά προϊόντα), οι μέθοδοι παρασκευής και οι οδηγίες για την επεξεργασία και συσκευασία μπορούν να αλλάξουν κατά την πορεία ανάπτυξης του προϊόντος. Κάθε νέα έκδοση πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα τελευταία δεδομένα, την τρέχουσα τεχνολογία που χρησιμοποιείται, τις απαιτήσεις των νομοθετικών ρυθμίσεων και της φαρμακοποιίας και να γίνεται αναφορά στην προηγούμενη έκδοση, ώστε να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα. Όλες οι δικαιολογίες για τις αλλαγές πρέπει να τεκμηριώνονται.
9. Μπορεί να μην είναι αναγκαία η δημιουργία "Κύριου Τύπου Παραγωγής" (Master Formula) και "Οδηγιών Παραγωγής", αλλά για κάθε διαδικασία παραγωγής ή προμήθειας υλικών πρέπει να υπάρχουν σαφείς και επαρκείς γραπτές οδηγίες και να τηρούνται αρχεία. Τα αρχεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την διαμόρφωση της τελικής έκδοσης των γραπτών οδηγιών που θα χρησιμοποιηθούν στην μαζική παραγωγή.
10. Τα αρχεία μιας παρτίδας παραγωγής πρέπει να τηρούνται τουλάχιστο για 2 χρόνια μετά τη συμπλήρωση της κλινικής δοκιμής ή τουλάχιστο για 2 χρόνια μετά την επίσημη διακοπή ή σύμφωνα με τις νομοθετικές ρυθμιστικές απαιτήσεις που εφαρμόζονται.

Παραγγελία

11. Μια παραγγελία μπορεί να απαιτεί την επεξεργασία ή/και την συσκευασία συγκεκριμένου αριθμού τεμαχίων και/ή την αποστολή τους και δίνεται μόνο από τον χορηγό στον κατασκευαστή του υπό έρευνα προϊόντος. Πρέπει να δίνεται γραπτώς (μπορεί και να δοθεί μέσω ηλεκτρονικών μέσων) και με αρκετή ακρίβεια, χωρίς περιθώρια για

ασάφειες. Η παραγγελία πρέπει να έχει εγκριθεί επισήμως και να κάνει αναφορά στον εγκριθέντα φάκελο των Προδιαγραφών του Προϊόντος.

Φάκελος Προδιαγραφών Προϊόντος

12. Όλες οι πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την κατάρτιση των γραπτών οδηγιών που αφορούν την επεξεργασία, τη συσκευασία, τις δοκιμές ελέγχου ποιότητας, την αποδέσμευση των παρτίδων, τις συνθήκες αποθήκευσης και/ή την αποστολή του προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνονται στον Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος. Αυτός ο Φάκελος πρέπει να είναι συνεχώς ενημερωμένος, με τρόπο που να εξασφαλίζεται η αναδρομή στις προηγούμενες μορφές του.

Σύνθεση και οδηγίες παραγωγής

13. Οποδήποτε αλλαγές γίνονται, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με γραπτή διαδικασία στην οποία λαμβάνονται υπόψη οι επιπτώσεις στη σταθερότητα και βιοϊσοδυναμία. Οι αλλαγές πρέπει να εγκρίνονται από υπεύθυνο πρόσωπο και να καταγράφονται με σαφήνεια.

Οδηγίες συσκευασίας

14. Η συσκευασία και η επισήμανση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, είναι πιθανό να είναι πολύπλοκες και πιο επιρρεπείς σε λάθη (που είναι δύσκολο να εντοπισθούν) από τα προϊόντα, που έχουν άδεια κυκλοφορίας όταν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες ετικέτες. Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες που επιτρέπουν την εποπτεία, όπως διαδικασία επαλήθευσης των ετικετών, καθάρισμα της γραμμής κτλ και να εντείνονται οι ανεξάρτητοι έλεγχοι από το προσωπικό του ποιοτικού ελέγχου.
15. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συσκευάζονται ατομικά για κάθε ένα από τους ασθενείς που λαμβάνει μέρος στην κλινική δοκιμή. Οι οδηγίες συσκευασίας είναι σύμφωνες με την παραγγελία. Αντίθετα με το τι γίνεται με μεγάλης κλίμακας παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια, οι παρτίδες των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων μπορούν να υποδιαιρεθούν σε διάφορες παρτίδες συσκευασίας και να συσκευαστούν σε διάφορα στάδια εντός συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.
16. Ο αριθμός των μονάδων που θα συσκευαστούν πρέπει να καθορίζεται πριν την έναρξη της διαδικασίας συσκευασίας, λαμβάνοντας υπόψη και τον αριθμό των μονάδων που χρειάζονται για την εκτέλεση του ελέγχου ποιότητας καθώς και τον αριθμό των δειγμάτων που θα κρατηθούν. Στο τέλος της συσκευασίας και της επισήμανσης πρέπει να γίνεται επαλήθευση των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν.

Οδηγίες για την επισήμανση

17. Οι ετικέτες πρέπει να περιλαμβάνουν:
 - α. το όνομα του χορηγού

- β. τη φαρμακοτεχνική μορφή, οδό χορήγησης, δοσολογία (και όνομα/ταυτότητα του προϊόντος και τη δύναμη του σε περίπτωση ανοικτής δοκιμής)
 - γ. την παρτίδα και/ή τον κωδικό αριθμό για ταυτοποίηση του περιεχομένου και της διαδικασίας συσκευασίας.
 - δ. όπου είναι εφαρμόσιμο τον αριθμό ταυτοποίησης του συμμετέχοντος στην δοκιμή
 - ε. οδηγίες χρήσεως
 - στ. την ένδειξη : "για χρήση μόνο σε κλινική δοκιμή"
 - ζ. το όνομα του ερευνητή (αν δεν περιλαμβάνεται σαν κωδικός στον κωδικό αναφοράς της δοκιμής)
 - η. τον κωδικό αναφοράς της δοκιμής, επιτρέποντας έτσι την ταυτοποίηση της δοκιμής και του ερευνητή.
 - θ. τις συνθήκες αποθήκευσης
 - ι. την διάρκεια της περιόδου χρήσης σε μήνα / χρόνο (κατά περίπτωση, ημερομηνία χρήσης, ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία επανάληψης της δοκιμής).
 - ια. την ένδειξη : "να φυλάσσεται μακριά από παιδιά" εκτός αν το προϊόν προορίζεται για νοσοκομειακή χρήση μόνο.
18. Η εξωτερική συσκευασία μπορεί να περιέχει σύμβολα ή εικόνες για τη διευκρίνιση πληροφοριών που αναφέρονται πιο πάνω και την ένδειξη: "να επιστραφεί η άδεια συσκευασία και το προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί". Επιπρόσθετες πληροφορίες, για παράδειγμα οποιεσδήποτε προφυλάξεις και οδηγίες χρήσης, όπου δεν μπορούν να παρουσιάζονται σύμφωνα με την παραγγελία. Ένα αντίγραφο κάθε τύπου ετικέτας πρέπει να καταχωρείται στο αρχείο της παρτίδας.
19. Στην άμεση συσκευασία, όταν η εξωτερική συσκευασία περιέχει τις ενδείξεις που αναφέρονται στην παράγραφο 17,(α-(ια)), πρέπει να περιέχονται αυτά που δίνονται στην παράγραφο 17(α-στ).
20. Όταν η εξωτερική συσκευασία περιέχει τα σημεία που αναφέρονται στην παράγραφο 17(α-ια) και η άμεση συσκευασία είναι σε μορφή κυψελίδων ή είναι μικρές μονάδες όπως φύσιγγες όπου δεν μπορούν να περιληφθούν αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 17(α-στ), πρέπει τουλάχιστο να περιέχονται τα σημεία που αναφέρονται στην παράγραφο 17 (α, γ, δ) και η οδός χορήγησης στη περίπτωση που πρόκειται για φύσιγγες.
21. Σε περίπτωση παράτασης στην διάρκεια χρήσης, πρέπει να τοποθετηθεί στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, επιπρόσθετη ετικέτα. Αυτή η επιπρόσθετη ετικέτα πρέπει να περιέχει την καινούργια ημερομηνία χρήσης και επανάληψη του αριθμού της παρτίδας. Μπορεί να μπει πάνω από την προηγούμενη ημερομηνία χρήσης, αλλά για λόγους ποιοτικού ελέγχου, όχι πάνω στον αρχικό αριθμό παρτίδας. Αυτή η διεργασία μπορεί να γίνει από το άτομο που παρακολουθεί την κλινική δοκιμή ή το φαρμακοποιό που βρίσκεται στο χώρο της κλινικής δοκιμής σε συνδυασμό με ειδικές τυποποιημένες διαδικασίες και βάσει συμβάσεως, κατά περίπτωση. Η διαδικασία πρέπει να ελέγχεται από

δεύτερο πρόσωπο. Τεκμηριωμένη ένδειξη της επιπρόσθετης αυτής επικέτας πρέπει να υπάρχει στα αρχεία της δοκιμής και στα έγγραφα της παρτίδας.

Αρχεία παραγωγής και συσκευασίας της παρτίδας

22. Τα αρχεία της παραγωγής και της συσκευασίας πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή ώστε να επιτρέπεται η ακριβής αναδρομή στη σειρά των εργασιών που εκτελέστηκαν. Πρέπει να περιέχουν σχετικές παρατηρήσεις που ενισχύουν την υπάρχουσα γνώση για το προϊόν και συμβάλλουν στη βελτίωση των διαδικασιών παραγωγής δικαιολογώντας όλες τις χρησιμοποιούμενες διαδικασίες

Στ. Παραγωγή

Πρώτες Ύλες

23. Η συνοχή της παραγωγής μπορεί να επηρεαστεί από την ποιότητα των πρώτων υλών. Για το λόγο αυτό πρέπει να καθορίζονται οι φυσικές και χημικές ιδιότητες τους οι οποίες θα αναφέρονται στις προδιαγραφές τους και θα ελέγχονται. Οι προδιαγραφές των δραστικών πρώτων υλών πρέπει να είναι όσο το δυνατό πληρέστερες. Οι προδιαγραφές των δραστικών πρώτων υλών και των εκδόχων πρέπει να επανεξετάζονται περιοδικά κατά την πορεία της ανάπτυξης και να προσαρμόζονται στα σύγχρονα δεδομένα εφόσον είναι αναγκαίο.
24. Λεπτομερείς πληροφορίες για την ποιότητα των δραστικών πρώτων υλών και των εκδόχων πρέπει να δίνονται για να μπορούν να εντοπίζονται τυχόν διακυμάνσεις της παραγωγής και εφόσον απαιτείται, να λαμβάνονται υπόψη.

Διαδικασίες Παραγωγής

25. Κατά τη διάρκεια της φάσης της ανάπτυξης του προϊόντος, δεν είναι πάντοτε διαθέσιμες διαδικασίες ελεγμένης καταλληλότητας. Αυτό καθιστά δύσκολο να γνωρίζουμε εκ των προτέρων τις κρίσιμες παραμέτρους και τους ελέγχους που πρέπει να γίνονται κατά την διάρκεια μιας παραγωγικής διαδικασίας που θα επέτρεπαν την παρακολούθηση των παραμέτρων αυτών. Στις περιπτώσεις αυτές ανάλογα με την εμπειρία με ανάλογα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν προσωρινές παραγωγικές παράμετροι και έλεγχοι κατά την παραγωγική διαδικασία. Προσεκτικές εκτιμήσεις πρέπει να γίνονται για να διατυπώνονται οι απαιτούμενες οδηγίες και να προσαρμόζονται συνεχώς στην εμπειρία που κερδίζεται κατά την παραγωγική διαδικασία.
26. Η παραβολή των αποτελεσμάτων είναι βασικό τμήμα του ελέγχου των διαδικασιών της παραγωγής. Οι πραγματικές και θεωρητικές απόδοσεις πρέπει να επιβεβαιώνονται (παραβάλλονται) και να διερευνάται οποιαδήποτε μη-φυσιολογική διακύμανση.
27. Όταν εκτελείται, αδράνεια / αφαίρεση ιών και/ή άλλων ουσιών βιολογικής προέλευσης δεν πρέπει να θεωρούνται λιγότερο σημαντικά από αυτά των προϊόντων που έχουν άδεια κυκλοφορίας. Οι διαδικασίες

καθαρισμού πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρές και να σχεδιάζονται λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι γνώσεις σχετικά με την τοξικότητα του υπό έρευνα προϊόντος είναι ελλιπείς. Όταν για κάποιες διαδικασίες δεν έχει αξιολογηθεί η καταλληλότητα τους όπως π.χ. αναμίξεις, είναι αναγκαίο να γίνονται επιπρόσθετοι έλεγχοι ποιότητας.

Αρχές που εφαρμόζονται στο προϊόν σύγκρισης

28. Σε μελέτες όπου το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν συγκρίνεται με ένα προϊόν που έχει άδεια κυκλοφορίας, πρέπει να δίνεται προσοχή στην εξασφάλιση της ακεραιότητας και της ποιότητας του προϊόντος συγκρίσεως (τελική φαρμακοτεχνική μορφή, υλικά συσκευασίας, συνθήκες αποθήκευσης κ.λ.π). Αν θα γίνουν σημαντικές αλλαγές στο προϊόν, πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες (π.χ. για τη σταθερότητα, τη συγκριτική διαλυτοποίηση, τη βιοδιαθεσιμότητα) που να αποδεικνύουν ότι οι αλλαγές αυτές δεν αλλάζουν σημαντικά τα αρχικά χαρακτηριστικά ποιότητας του προϊόντος.
29. Επειδή η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην αρχική συσκευασία καθορίστηκε για τη συγκεκριμένη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος και μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη όταν το προϊόν επανασυσκευάζεται σε διαφορετικό περιέκτη, ο χορηγός έχει ευθύνη λαμβάνοντας υπόψη τη φύση του προϊόντος, τα χαρακτηριστικά του περιέκτη και τις συνθήκες αποθήκευσης στις οποίες αναφέρεται το άρθρο, να καθορίσει κατάλληλη ημερομηνία λήξης, η οποία θα αναγραφεί στην ετικέτα. Η ημερομηνία αυτή δεν πρέπει να είναι μεταγενέστερη από την ημερομηνία λήξης της αρχικής συσκευασίας. Σε περίπτωση μη ύπαρξης πληροφοριών για τη σταθερότητα ή αν η σταθερότητα δεν παρακολουθείται κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής, η ημερομηνία αυτή δεν πρέπει να υπερβαίνει το 25% του χρόνου που υπολείπεται, μεταξύ της ημερομηνίας επανασυσκευασίας και της ημερομηνίας λήξης που αναγράφεται στον αρχικό περιέκτη του χύμα προϊόντος ή για περίοδο έξι μηνών από την ημερομηνία επανασυσκευασίας του φαρμακευτικού προϊόντος, ανάλογα με το ποια από τις ημερομηνίες αυτές είναι προγενέστερη.

Τυχαία Κωδικοποίηση

30. Για οποιαδήποτε τυχαία κωδικοποίηση η οποία χρησιμοποιείται στην συσκευασία των υπό έρευνα προϊόντων, πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες που να περιγράφουν τη δημιουργία, κυκλοφορία, χρήση και τη φύλαξη της.

Εργασίες τυφλού χειρισμού

31. Πρέπει να εφαρμόζεται ένα κατάλληλο σύστημα που να προσφέρει την ορθή ταυτοποίηση των "τυφλών" προϊόντων. Το σύστημα, μαζί με την τυχαία κωδικοποίηση και τον κατάλογο τυχαίας επιλογής, πρέπει να επιτρέπει την ορθή ταυτοποίηση του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης κάθε απαραίτητης εξακρίβωσης της προέλευσης των κωδικών και αριθμών παρτίδας του προϊόντος πριν από την εργασία τυφλού χειρισμού.
32. Πρέπει να τηρούνται δείγματα από τα "τυφλά" υπό έρευνα προϊόντα.

Ζ. Έλεγχος Ποιότητας

33. Καθώς οι διαδικασίες δεν μπορούν να τυποποιηθούν ή να αξιολογηθούν πλήρως, ο έλεγχος του τελικού προϊόντος έχει ιδιαίτερη σημασία για να εξασφαλίσει ότι κάθε παρτίδα πληρεί τις προδιαγραφές της.
34. Κατά τον ποιοτικό έλεγχο πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές που αφορούν την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και συγκεκριμένα :
- Ακρίβεια της θεραπευτικής δόσης, ή δοσολογικής μονάδας: ομοιογένεια, ομοιομορφία περιεχομένου.
 - Αποδέσμευση των δραστικών ουσιών: διαλυτότητα, χρόνος διαλυτοποίησης κ.λ.π.
 - Εκτίμηση της σταθερότητας, αν είναι αναγκαίο σε επιταχυνόμενες και ακραίες καταστάσεις, καθορισμός των προκαταρκτικών συνθηκών αποθήκευσης και του χρόνου ζωής του προϊόντος.
- Όταν είναι αναγκαίο, κατά τον ποιοτικό έλεγχο, εξακριβώνεται η ομοιότητα στην εμφάνιση, οσμή και γεύση των "τυφλών" φαρμακευτικών προϊόντων.
35. Δείγματα από κάθε παρτίδα του προϊόντος πρέπει να φυλάσσονται υπό την ευθύνη του κατασκευαστή ή του εισαγωγέα ο οποίος αποδεσμεύει την παρτίδα για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Τα δείγματα αυτά διατηρούνται στον αρχικό περιέκτη ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη ή σε κατάλληλο περιέκτη για τουλάχιστο ένα χρόνο πέρα από τον τελικό χρόνο ζωής ή 2 χρόνια μετά τη συμπλήρωση της κλινικής δοκιμής, ανάλογα με το ποιο χρονικό διάστημα είναι μεγαλύτερο. Αν το δείγμα δεν φυλαχτεί στον περιέκτη που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη, πρέπει να υπάρχουν πληροφορίες για τη σταθερότητα που να δικαιολογούν το χρόνο ζωής στον περιέκτη που χρησιμοποιήθηκε.

Η. Αποδέσμευση των Παρτίδων

36. Η αποδέσμευση του προϊόντος πραγματοποιείται συνήθως σε δυο στάδια, πριν και μετά την τελική συσκευασία:
- Εκτίμηση του "χύμα" προϊόντος: καλύπτει όλους τους σχετικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται οι συνθήκες παραγωγής, τα αποτελέσματα των ελέγχων που γίνονται κατά την διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, η αναθεώρηση των εγγράφων που τηρούνται κατά τη διαδικασία της παραγωγής και η συμμόρφωση με το Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος και την Παραγγελία.
 - Εκτίμηση του τελικού προϊόντος: καλύπτει επιπρόσθετα από την εκτίμηση του "χύμα" προϊόντος, όλους τους σχετικούς παράγοντες, περιλαμβάνοντας τις συνθήκες συσκευασίας, τα αποτελέσματα των ελέγχων που γίνονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της συσκευασίας, την αναθεώρηση των εγγράφων που τηρούνται κατά τη διαδικασία της συσκευασίας και τη συμμόρφωση με το Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος και την Παραγγελία.

Ελεύθερη διακίνηση

37. Δεδομένου ότι η αποδέσμευση των υπό έρευνα προϊόντων (τεχνικό πράσινο φως) διεξάγεται από κατάλληλα καταρτισμένο προσωπικό, δεν δικαιολογείται νέα ανάλυση μετά την αποστολή σε άλλο κράτος μέλος, εφόσον διατίθενται στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το προϊόν υποβλήθηκε σε κατάλληλο αναλυτικό έλεγχο και ότι η αποδέσμευση του πραγματοποιήθηκε στον ΕΟΧ.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟΥ

38. Το συμβόλαιο πρέπει να δηλώνει με σαφήνεια, μεταξύ άλλων διατάξεων, ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα θα χρησιμοποιηθούν σε κλινικές δοκιμές. Απαιτείται στενή συνεργασία μεταξύ των συμβαλλομένων μερών.

ΠΑΡΑΠΟΝΑ

39. Τα πορίσματα κάθε έρευνας που διεξάγεται σε σχέση με παράπονα, πρέπει να αποτελούν αντικείμενο συζήτησης μεταξύ του κατασκευαστή και του χορηγού (αν διαφέρουν) ή μεταξύ του προσώπου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή και αυτών που είναι υπεύθυνοι για τη σχετική κλινική δοκιμή για να προσδιοριστούν οποιεσδήποτε επιπτώσεις στη δοκιμή και στην ανάπτυξη του προϊόντος.

ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ

40. Πρέπει να υπάρχουν τεκμηριωμένες διαδικασίες για την ανάκτηση πειραματικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. για ελαττωματικά προϊόντα που ανακαλούνται, για επιστροφές μετά τη συμπλήρωση της δοκιμής, για επιστροφές ληγμένων προϊόντων). Εκτός από το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τις ανακλήσεις, πρέπει οι διαδικασίες αυτές να έχουν γίνει κατανοητές και από το χορηγό, τον ερευνητή και το άτομο που παρακολουθεί την κλινική δοκιμή.

ΑΠΟΣΤΟΛΗ – ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ – ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ

41. Η αποστολή, οι επιστροφές και η καταστροφή των αχρησιμοποίητων προϊόντων πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες.

Αποστολή

42. Η αποστολή των υπό έρευνα προϊόντων διεξάγεται σύμφωνα με την παραγγελία η οποία έχει δοθεί από το χορηγό.
43. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα αποστέλλονται στον ερευνητή μόνο μετά τη διαδικασία αποδέσμευσης που περιλαμβάνει δυο στάδια: την αποδέσμευση του προϊόντος μετά τον ποιοτικό έλεγχο ("τεχνικό πράσινο φως") και την εξουσιοδότηση για χρήση του προϊόντος που δίνεται από το χορηγό ("ρυθμιστικό πράσινο φως"). Και οι δυο αποδεσμεύσεις του προϊόντος πρέπει να καταγράφονται και να τηρούνται αρχεία.

44. Η συσκευασία πρέπει να εξασφαλίζει ότι το φαρμακευτικό προϊόν παραμένει σε καλή κατάσταση κατά τη διάρκεια της μεταφοράς και της αποθήκευσης του σε ενδιάμεσους προορισμούς. Οποιοδήποτε άνοιγμα ή αλλοίωση της εξωτερικής συσκευασίας κατά τη μεταφορά πρέπει να γίνεται αντιληπτό αμέσως.
45. Ο χορηγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι η αποστολή θα παραληφθεί στην απαιτούμενη κατάσταση και στη σωστή διεύθυνση.
46. Ο κατασκευαστής πρέπει να τηρεί λεπτομερείς καταγραφές των αποστολών. Πρέπει συγκεκριμένα να αναφέρονται τα στοιχεία των παραληπτών.
47. Μεταφορά των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων από μια κλινική δοκιμή σε άλλη αποτελεί εξαίρεση και επιτρέπεται μόνο σε περιπτώσεις ακριβών προϊόντων, περιορισμένων ποσοτήτων για κλινικές δοκιμές ή σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Οι μεταφορές αυτές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τυποποιημένες διαδικασίες, οι οποίες διαφέρουν ανάλογα με τον τρόπο αποθήκευσης του προς μεταφορά προϊόντος (από την αποθήκη υπό τον έλεγχο του χορηγού, από το Φαρμακείο που βρίσκεται στο σημείο της κλινικής δοκιμής ή από τον χώρο εργασίας του ερευνητή). Όταν το προϊόν που μεταφέρθηκε φυλάχτηκε από τον ερευνητή, όχι στο φαρμακείο, πριν να χρησιμοποιηθεί σε άλλη κλινική δοκιμή, πρέπει να λαμβάνονται οι απαραίτητες προφυλάξεις και έλεγχοι. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το προϊόν χρειάζεται να επιστραφεί στο χορηγό για να επανασημανθεί και για πλήρη έλεγχο των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος, προκειμένου να εξακριβωθεί ότι είναι ακόμα κατάλληλο για την προβλεπόμενη χρήση και για νέα αποδέσμευση.

Επιστροφές

48. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιστρέφονται στην κατάσταση που έχει καθοριστεί από το χορηγό, η οποία καθορίζεται με γραπτές διαδικασίες και εγκρίνεται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.
49. Τα επιστρεφόμενα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να φέρουν σαφή διακριτικά στοιχεία και να αποθηκεύονται σε ειδικό γι' αυτά χώρο. Για τα προϊόντα αυτά πρέπει να τηρούνται αρχεία απογραφής.

Καταστροφή

50. Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για την καταστροφή των χρησιμοποιήτων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Τα προϊόντα αυτά δεν πρέπει να καταστρέφονται από τον κατασκευαστή πριν να πάρει γραπτή έγκριση από τον χορηγό.
51. Η καταγραφή των διαδικασιών καταστροφής πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε όλες οι διαδικασίες να μπορούν να ληφθούν υπόψη. Τα αρχεία αυτά πρέπει να φυλάσσονται από τον χορηγό. Η καταστροφή πρέπει να γίνεται μόνο μετά τη ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής και τη σύνταξη της τελικής έκθεσης.
52. Αν ζητηθεί από τον κατασκευαστή να καταστρέψει το προϊόν, πρέπει να παραδώσει στο χορηγό πιστοποιητικό καταστροφής ή απόδειξη για την καταστροφή. Αυτά τα έγγραφα πρέπει να καθορίζουν με σαφήνεια τις παρτίδες και/ή τον αριθμό των ασθενών που εμπλέκεται και την ακριβή ποσότητα που καταστράφηκε.

Θ. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΟΡΩΝ

Τυφλή δοκιμή

Η διαδικασία κατά την οποία ένας ή περισσότεροι από τους συμμετέχοντες στη δοκιμή αγνοούν την καθορισθείσα αγωγή.

Η "απλή τυφλή δοκιμή" συνήθως αναφέρεται στο γεγονός ότι τα άτομα στα οποία διεξάγεται η δοκιμή αγνοούν την αγωγή ενώ κατά τη "διπλή τυφλή δοκιμή" και το άτομο στο οποίο διεξάγεται η δοκιμή και οι ερευνητές και ο υπεύθυνος παρακολούθησής και σε ορισμένες περιπτώσεις οι αναλυτές δεδομένων αγνοούν την καθορισθείσα αγωγή.

Κλινική Δοκιμή

Οποιαδήποτε έρευνα σε ανθρώπους προκειμένου να εξακριβωθούν οι κλινικές, φαρμακολογικές και/ή άλλες φαρμακοδυναμικές ενέργειες του υπό έρευνα προϊόντος και/ή να εντοπιστούν τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σ' αυτό, και/ή να μελετηθούν η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του υπό έρευνα προϊόντος με σκοπό την εξακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας του.

Προϊόν Σύγκρισης

Ένα υπό έρευνα ή κυκλοφορούν προϊόν ή ένα εικονικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται σαν προϊόν αναφοράς στην κλινική δοκιμή.

Υπό Έρευνα Φαρμακευτικό Προϊόν

Μια φαρμακοτεχνική μορφή ενός δραστικού συστατικού ή εικονικού φαρμάκου που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται σαν αναφορά σε κλινική δοκιμή περιλαμβανομένου και προϊόντος με άδεια κυκλοφορίας όταν χρησιμοποιείται ή διαμορφώνεται (σε φαρμακοτεχνική μορφή ή συσκευασία) με διαφορετικό τρόπο από εκείνο που έχει εγκριθεί ή όταν προορίζεται για ένδειξη που δεν έχει εγκριθεί ή όταν χρησιμοποιείται για να αποκτηθούν περισσότερες πληροφορίες για τις ενδείξεις που έχουν εγκριθεί.

Ερευνητής

Το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σε μονάδα δοκιμών. Αν η δοκιμή διεξάγεται από μια ομάδα ατόμων, ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος επικεφαλής της ομάδας και μπορεί να αποκαλείται σαν ο κύριος ερευνητής.

Παραγγελία

Οδηγίες για την επεξεργασία, συσκευασία και/ή αποστολή συγκεκριμένου αριθμού τεμαχίων του υπό έρευνα προϊόντος.

Φάκελλος Προδιαγραφών Προϊόντος

Φάκελος αναφοράς που περιέχει όλες τις πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την σύνταξη των λεπτομερών γραπτών οδηγιών που αφορούν την επεξεργασία, συσκευασία, τις δοκιμές του ποιοτικού ελέγχου, την αποδέσμευση της παρτίδας και την αποστολή της.

Αποστολή

Η διαδικασία συσκευασίας για την αποστολή και η αποστολή του φαρμακευτικού προϊόντος που θα χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές, όπως έχει καθοριστεί από την παραγγελία.

Χορηγός

Ένα άτομο, εταιρεία, ινστιτούτο ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, διαχείριση και/ή χρηματοδότηση της κλινικής δοκιμής.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΧΙΙ

**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΑΙΜΑ Η ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**

A. Αρχή

1. Σύμφωνα με την Οδηγία 75/318/ΕΟΚ2, για βιολογικά ιατρικά προϊόντα που προέρχονται από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, συμπεριλαμβάνουν πρώτες ύλες όπως έμμορφα συστατικά ή υγρά συμπεριλαμβανομένου του αίματος ή του πλάσματος αίματος. Τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα αίματος έχουν ορισμένα ειδικά στοιχεία που προκύπτουν από τη βιολογική φύση των πρώτων υλών. Π.χ. παράγοντες που μεταδίδουν νοσήματα, ειδικά ιοί, είναι δυνατόν να μολύνουν τις πρώτες ύλες. Η ασφάλεια αυτών των προϊόντων εναπόκειται ως εκ τούτου στον έλεγχο των πρώτων υλών και της προέλευσής τους καθώς και στις ενδεχόμενες διαδικασίες παρασκευής, συμπεριλαμβανόμενης της αφαίρεσης και αδρανοποίησης ιών.

Τα γενικά κεφάλαια του οδηγού Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής ισχύουν για τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη. Ισχύουν επίσης ορισμένα από τα παραρτήματα, π.χ. παραγωγή στείρων φαρμάκων, χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας στην παρασκευή φαρμάκων, την Παρασκευή βιολογικών φαρμάκων και συστημάτων μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Στο βαθμό κατά τον οποίο η ποιότητα των τελικών προϊόντων επηρεάζεται από όλες τις φάσεις στην παρασκευή τους, συμπεριλαμβανόμενης της συλλογής αίματος ή πλάσματος αίματος, όλες οι λειτουργίες θα πρέπει ως εκ τούτου να πραγματοποιηθούν σύμφωνα με ένα κατάλληλο σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας και Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής. Βάση της οδηγίας 89/381/ΕΟΚ, θα ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα για την αποφυγή της μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων και θα εφαρμόζονται οι απαιτήσεις και πρότυπα των μονογραφιών ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας όσον αφορά το πλάσμα για κλασματικόδιαχωρισμό και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα αίματος. Τα μέτρα αυτά θα συμπεριλαμβάνουν επίσης τη Σύσταση Συμβουλίου της 29 Ιουνίου 1998 "για την καταλληλότητα των δοτών αίματος και πλάσματος και τον έλεγχο αιμοδοσίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα"3 (98/463/ΕΚ), τις συστάσεις του Συμβουλίου της Ευρώπης (βλέπε "οδηγό για την παρασκευή και χρήση της διασφάλισης ποιότητας των συστατικών του αίματος", Council of Europe Press) και η .ιεθνής Οργάνωση Υγείας (βλέπε έκθεση της Επιτροπής Εμπειρογνομώνων της ΠΟΥ για την Βιολογική Τυποποίηση, Σειρά Τεχνικών Εκθέσεων 840, 1994 της ΠΟΥ).

Το παράρτημα αυτό θα πρέπει επίσης να ερμηνευθεί υπό το φως των κατευθυντηρίων γραμμών που εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (ΕΦΙ), ιδιαίτερα "τις επεξηγηματικές σημειώσεις για φάρμακα με βάση το πλάσμα αίματος (CPMP/BWP/269/95 αναθ.2)", "μελέτες επικύρωσης: ο σχεδιασμός, η συμβολή και η ερμηνεία των μελετών επικύρωσης των μεθόδων αδρανοποίησης και αφαίρεσης ιών" που δημοσιεύθηκε στον τόμο 3Α της σειράς "κανόνες που διέπουν τα φάρμακα

εντός της Ευρωπαϊκής Κοινότητας") και "Συμβολή στο μέρος II της δομής του φακέλου για υποβολή αιτήσεων για άδεια εμπορίας - έλεγχος των πρώτων υλών για την παρασκευή παραγώγων αίματος"(III/5272/94).

Τα έγγραφα αυτά αναθεωρούνται τακτικά και θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις τελευταίες εκδόσεις που αντιστοιχούν στις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές.

Οι διατάξεις του παρόντος παραρτήματος ισχύουν για τα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση το ανθρώπινο αίμα και το πλάσμα αίματος. Δεν καλύπτουν τα συστατικά αίματος που χρησιμοποιούνται στις μεταγγίσεις, εφόσον, επί του παρόντος, τα προϊόντα αυτά δεν καλύπτονται από τις κοινοτικές νομοθεσίες. Εντούτοις, ένας μεγάλος αριθμός διατάξεων είναι δυνατόν να ισχύουν για παρόμοια συστατικά και οι αρμόδιες αρχές ενδέχεται να απαιτούν την τήρηση αυτών.

B. Διαχείριση ποιότητας

2. Η διασφάλιση ποιότητας θα πρέπει να καλύπτει όλα τα στάδια που καταλήγουν στο τελικό προϊόν, από τη συλλογή (συμπεριλαμβανομένης της επιλογής δοτών, ασκών αίματος, αντιπηκτικών διαλυμάτων και συστημάτων δοκιμών) μέχρι της αποθήκευσης, μεταφοράς, επεξεργασίας, ελέγχου ποιότητας και διανομής του τελικού προϊόντος, το σύνολο σύμφωνα με τα κείμενα που αναφέρονται στον τίτλο στην αρχή αυτού του παραρτήματος.

3. Το αίμα ή το πλάσμα που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να συλλέγεται από τα κέντρα και να ελέγχεται σε εργαστήρια που υπόκεινται σε έλεγχο και εγκρίνονται από αρμόδια αρχή.

4. Οι διαδικασίες για τον καθορισμό της καταλληλότητας των δοτών αίματος και πλάσματος, που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, και τα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών των αιμοδοσιών θα πρέπει να τεκμηριώνονται από το κέντρο συλλογής και να είναι διαθέσιμα στον παρασκευαστή του φαρμακευτικού προϊόντος.

5. Ο έλεγχος της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τρόπο ώστε οποιαδήποτε απομάκρυνση από τις προδιαγραφές ποιότητας να είναι δυνατόν να εντοπιστεί.

6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και που έχουν επιστραφεί δεν θα πρέπει κανονικά να διατίθενται εκ νέου στην αγορά.

Γ. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

7. Οι εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή αίματος ή πλάσματος θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, κατασκευής και σε τοποθεσία που να διευκολύνει την εκμετάλλευσή τους, τον καθαρισμό και τη συντήρησή τους. Η συλλογή, επεξεργασία και πραγματοποίηση δοκιμών αίματος και πλάσματος δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται στον ίδιο χώρο.

Θα πρέπει να προβλέπονται κατάλληλοι χώροι συνέντευξης με τους δότες ώστε αυτές να πραγματοποιούνται ιδιωτικώς.

8. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την παρασκευή, συλλογή και δοκιμή θα πρέπει να καθορίζεται, να πιστοποιείται και να συντηρείται κατά τρόπο ώστε να αρμόζει στην προβλεπόμενη χρήση, και δεν θα πρέπει να παρουσιάζει κανένα κίνδυνο. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται μια τακτική συντήρηση και βαθμονόμηση και να πραγματοποιείται έκθεση σύμφωνα με τις προβλεπόμενες διαδικασίες.

9. Για την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων με βάση το πλάσμα, χρησιμοποιούνται οι διαδικασίες αφαίρεσης ή αδρανοποίησης των ιών και πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ επεξεργασμένων και μη επεξεργασμένων προϊόντων· οι χώροι και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται θα πρέπει να είναι συγκεκριμένα και να διακρίνονται από εκείνα που χρησιμοποιούνται για τα μη επεξεργασμένα προϊόντα.

Δ. Συλλογή αίματος και πλάσματος

10. Απαιτείται η κατάρτιση τυποποιημένης σύμβασης μεταξύ του κατασκευαστή του ιατρικού προϊόντος με βάση τον ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα και του κέντρου ή οργανισμού υπεύθυνου για τη συλλογή του αίματος ή πλάσματος. Πληροφορίες για το περιεχόμενο αυτής της τυποποιημένης σύμβασης παρέχονται στο έγγραφο "Συμβολή στο II μέρος της δομής του φακέλου για υποβολή αιτήσεων για άδεια διάθεσης στην αγορά - έλεγχος των πρώτων υλών για παραγωγή παραγώγων αίματος"(III/5272/94).

11. Κάθε δότης θα πρέπει να αναγνωρίζεται σαφώς κατά την υποδοχή και εκ νέου πριν από την φλεβοκέντηση· βλέπε επίσης Σύσταση Συμβουλίου της 29 Ιουνίου 1998 για την καταλληλότητα των δοτών αίματος και πλάσματος και έλεγχο της αιμοδοσίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα4 (98/463/ΕΚ).

12. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την απολύμανση του δέρματος του δότη θα πρέπει να διευκρινίζεται σαφώς και να αποδεικνύεται αποτελεσματική. Κατόπιν, θα πρέπει να εφαρμοστεί η μέθοδος αυτή.

13. Οι αριθμημένες ετικέτες αιμοδοσίας θα πρέπει να ελέγχονται εκ νέου, ανεξάρτητα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι ο ίδιος αριθμός περιλαμβάνεται στον φάκελο των ασκών αίματος, στους σωλήνες δειγμάτων και στον φάκελο του δότη.

14. Οι ασκοί αίματος και τα συστήματα αφαίρεσης θα πρέπει να ελέγχονται για την επαλήθευση της απουσίας βλάβης ή μόλυνσης, πριν χρησιμοποιηθούν για τη συλλογή αίματος ή πλάσματος. Για την εξασφάλιση της δυνατότητας ανίχνευσης, θα πρέπει να σημειώνεται ο αριθμός της παρτίδας των ασκών αίματος και τα συστήματα αφαίρεσης.

Ε. Η ανιχνευσιμότητα και τα μέτρα που εφαρμόζονται μετά τη συλλογή

15. Θα πρέπει να υπάρχει εγγύηση για την εμπιστευτικότητα, αλλά θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που θα επιτρέπει την παρακολούθηση κάθε

αιμοδοσίας, τόσο από μέρους του δότη και πίσω στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν αφενός, όσο και από το τελικό προϊόν και τον πελάτη (νοσοκομειακό ίδρυμα ή επαγγελματίας του τομέα της υγείας), αφετέρου. Γενικά, αναπόκειται στην ευθύνη του πελάτη να εντοπίσει τον αποδέκτη.

16. Μέτρα που λαμβάνονται μετά τη συλλογή: θα πρέπει να εφαρμοστεί μια τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας για την περιγραφή του μηχανισμού αμοιβαίας ενημέρωσης, που προβλέπεται μεταξύ του κέντρου συλλογής του αίματος / πλάσματος και του χώρου παρασκευής / κλασματικού διαχωρισμού, ώστε να καταστεί δυνατή η αμοιβαία ενημέρωση, στην περίπτωση κατά την οποία μετά από μια αιμοδοσία:

- _ προκύπτει ότι ο δότης δεν ανταποκρινόταν στα σχετικά κριτήρια υγείας·
- _ μια μεταγενέστερη αιμοδοσία από δότη που προηγουμένως ήταν αρνητική για ιικούς δείκτες, αποδείχθηκε θετική για κάποιον από τους ιικούς δείκτες·
- _ φαίνεται ότι η έρευνα των ιικών δεικτών δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις συμφωνηθείσες διαδικασίες·
- _ ο δότης εμφάνισε λοιμώδες νόσημα που προκλήθηκε από παράγοντα που μεταδίδεται μέσω των προϊόντων βάση πλάσματος (HBV, HCV, HAV και άλλους ιούς ηπατίτιδας που δεν είναι A, B, ή C, HIV 1 και 2 και άλλους παράγοντες ανάλογα με την εξέλιξη των γνώσεων)·
- _ ο δότης εμφανίζει την ασθένεια του Creutzfeldt-Jakob (CJD ή vCJD)·
- _ ο αποδέκτης αίματος ή συστατικού αίματος αναπτύσσει μετά την μετάγγιση /έγχυση, λοίμωξη που εμπλέκει τον δότη ή της οποίας η προέλευση μπορεί να ανιχνευθεί.

17. Οι διαδικασίες που πρέπει να ακολουθηθούν σε περίπτωση κάποιας από τις παραπάνω υποθέσεις θα πρέπει να τεκμηριώνονται στα πλαίσια της τυποποιημένης λειτουργικής διαδικασίας. Η αναδρομή θα πρέπει να αφορά τουλάχιστον τις αιμοδοσίες που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια των έξι μηνών που προηγήθηκαν της τελευταίας αρνητικής αιμοδοσίας. Στην περίπτωση κατά την οποία παρουσιαστεί οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις, θα πρέπει οπωσδήποτε να υπάρξει επανεκτίμηση της εν λόγω παρτίδας. Η ανάγκη απόσυρσης της δεδομένης παρτίδας θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια όπως ο μεταδοτικός παράγοντας, το μέγεθος δεξαμενής, η χρονική περίοδος μεταξύ αιμοδοσίας και ορομετατροπής, η φύση του προϊόντος και η μέθοδος παρασκευής του. Όπου φαίνεται ότι μια αιμοδοσία που χρησίμευσε για τη δημιουργία δεξαμενής πλάσματος, ήταν πράγματι μολυσμένη με τον ιό του HIV ηπατίτιδας A, B ή C, θα πρέπει να ειδοποιηθούν οι αρμόδιες αρχές επιφορτισμένες με την παροχή άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου, και η επιχείρηση θα πρέπει να γνωστοποιήσει την πρόθεσή της να συνεχίσει την παρασκευή με βάση την δεδομένη δεξαμενή ή εάν σκοπεύει να αποσύρει ένα από τα σχετικά προϊόντα. Πιο συγκεκριμένες ενδείξεις παρέχονται στην παρούσα έκδοση επεξηγηματικών σημειώσεων της ΕΦΙ για τα φάρμακα με βάση το πλάσμα.

ΣΤ. Έλεγχος της παραγωγής και της ποιότητας

18. Πριν διανεμηθεί και/ή υποστεί κλασματικό διαχωρισμό, κάθε αιμοδοσία αίματος ή πλάσματος ή κάθε προϊόντος που προκύπτει από αυτά, θα πρέπει να υπάρξει έλεγχος, μέσω μιας επικυρωμένης μεθόδου, για την κατάλληλη

ευαισθησία και ειδικότητα, για τους ακόλουθους δείκτες συγκεκριμένων λοιμογόνων παραγόντων:

- _ HBsAg·
- _ Αντισώματα στον HIV 1 και HIV 2·
- _ Αντισώματα στον HCV.

Στην περίπτωση που προκύψει επαναλαμβανόμενο θετικό αποτέλεσμα σε οποιαδήποτε από αυτές τις δοκιμές, η αιμοδοσία δεν γίνεται δεκτή (Ενδέχεται να απαιτηθούν άλλες δοκιμές σε εθνικό επίπεδο).

19. Οι ειδικές θερμοκρασίες αποθήκευσης αίματος, πλάσματος και ενδιάμεσων προϊόντων όταν αποθηκεύονται και κατά τη διάρκεια της μεταφοράς από κέντρα συλλογής στους παρασκευαστές, ή ανάμεσα στις διάφορες εγκαταστάσεις παρασκευής, θα πρέπει να ελέγχονται και να επικυρώνονται. Το ίδιο ισχύει και για την παράδοση αυτών των προϊόντων.

20. Η πρώτη ομογενής δεξαμενή πλάσματος (π.χ. μετά τον διαχωρισμό του κρυσταλλικού) θα πρέπει να ελέγχεται με τη βοήθεια μιας επικυρωμένης μεθόδου, κατάλληλης ευαισθησίας και ειδικότητας και τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι αρνητικά για τους δείκτες των συγκεκριμένων λοιμογόνων παραγόντων:

- _ HBsAg·
- _ Αντισώματα σε HIV 1 και HIV 2·
- _ Αντισώματα σε HCV.

Οι δεξαμενές για τις οποίες λαμβάνονται θετικά αποτελέσματα θα πρέπει να απορρίπτονται.

21. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν, μόνο παρτίδες που προκύπτουν από δεξαμενές πλάσματος που έχουν ελεγχθεί και έχουν αποδειχθεί αρνητικές για το RNA του HCV με τη νουκλεϊκή μέθοδο πολλαπλασιασμού (ΝΜΠ), με την βοήθεια επικυρωμένης μεθόδου κατάλληλης ειδικότητας.

22. Οι απαιτήσεις ελέγχου για την ανίχνευση ιών ή άλλων λοιμωδών παραγόντων, θα πρέπει να καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις νέες γνώσεις στον τομέα των λοιμωδών παραγόντων και τη διαθεσιμότητα των κατάλληλων μεθόδων ελέγχου.

23. Τα σήματα που υπάρχουν σε κάθε μονάδα πλάσματος που έχει αποθηκευθεί με στόχο τη δημιουργία δεξαμενών και τον κλασματικό διαχωρισμό, θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις διατάξεις της μονογραφίας Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας "πλάσμα ανθρώπινου αίματος για κλασματικό διαχωρισμό" και να αναγράφουν τουλάχιστον τον αριθμό αναγνώρισης της αιμοδοσίας, το όνομα και τη διεύθυνση του κέντρου συλλογής ή τις αναφορές της υπηρεσίας μετάγγισης αίματος που είναι υπεύθυνη για την προετοιμασία, τον αριθμό της παρτίδας του περιέκτη, τη θερμοκρασία αποθήκευσης, τον συνολικό όγκο βάρους του πλάσματος, τον τύπου αντιπηκτικού που χρησιμοποιείται και την ημερομηνία συλλογής και/ή διαχωρισμού.

24. Με στόχο την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μικροβιολογικής μόλυνσης του πλάσματος που προορίζεται για κλασματικό διαχωρισμό ή την εισαγωγή ξένου υλικού, η απόψυξη και δημιουργία δεξαμενών, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε έναν καθαρό χώρο κλάσης D, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο ένδυμα και επιπλέον μάσκα προσώπου και γάντια. Οι μέθοδοι που

χρησιμοποιούνται για το άνοιγμα των ασκών, τη δημιουργία δεξαμενών και την απόψυξη θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά, π.χ. με τον έλεγχο για βιολογικό φορτίο. Οι απαιτήσεις ασηψίας για όλες τις άλλες εργασίες διάνοιξης θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις του παραρτήματος 1 του οδηγού της ΕΕ Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

25. Θα πρέπει να προβλεφθούν μέθοδοι για την σαφή διάκριση μεταξύ προϊόντων ή ενδιάμεσων που έχουν υποστεί την διαδικασία αφαίρεσης ή αδρανοποίησης του ιού, από εκείνα που δεν έχουν υποστεί αυτή τη διαδικασία.

26. Η επικύρωση των χρησιμοποιούμενων μεθόδων για την αφαίρεση και αδρανοποίηση των ιών δεν πρέπει να πραγματοποιείται στις εγκαταστάσεις παραγωγής, ώστε να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος μόλυνσης της τρέχουσας παρασκευής από τους ιούς που χρησιμοποιούνται για την επικύρωση.

Ζ. Διατήρηση των δειγμάτων

27. Εφόσον είναι δυνατόν, τα δείγματα των μεμονωμένων αιμοδοσιών θα πρέπει να διατηρούνται ώστε να διευκολύνεται οποιαδήποτε απαραίτητη διαδικασία αναδρομικού ελέγχου. Αυτό θα εμπίπτει, κανονικά, στην ευθύνη του κέντρου συλλογής. Τα δείγματα κάθε δεξαμενής πλάσματος θα πρέπει να αποθηκεύονται υπό κατάλληλες συνθήκες για ένα έτος τουλάχιστον μετά την ημερομηνία λήξης ισχύος του τελικού προϊόντος με τη μεγαλύτερη διάρκεια διατήρησης.

Η. Απόρριψη του αίματος, πλάσματος ή ενδιάμεσων προϊόντων που δεν έχουν γίνει αποδεκτά

28. Θα πρέπει να προβλεφθεί μια τυποποιημένη λειτουργική διαδικασία για την απόρριψη, κατά ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο του αίματος, πλάσματος ή ενδιάμεσων προϊόντων.

Θ. Επεξήγηση όρων

Αίμα: Το ολικό αίμα που συλλέγεται από έναν δότη και αποτελεί αντικείμενο επεξεργασίας είτε για μετάγγιση είτε για περαιτέρω παρασκευή

Συστατικά αίματος: Θεραπευτικά συστατικά του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, πλάσμα) που μπορεί να παρασκευαστούν με φυγοκέντριση, διήθηση και κατάψυξη με τη χρήση της παραδοσιακής μεθοδολογίας των τραπεζών αίματος.

Φαρμακευτικά προϊόντα με Βάση ανθρώπινο αίμα ή Πλάσμα: Ίδια έννοια που δίνεται στην οδηγία 89/381/ΕΟΚ

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XIII

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

A. ΑΡΧΗ

1. Το παρόν παράρτημα περιγράφει τις αρχές ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της αξιοπιστίας που διέπουν την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σύμφωνα με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, οι παρασκευαστές υποχρεούνται να προσδιορίζουν τις εργασίες επικύρωσης αξιοπιστίας που απαιτούνται προκειμένου να αποδείξουν ότι ελέγχουν τις κρίσιμες πτυχές των διαδικασιών παραγωγής που εφαρμόζουν. Οι σημαντικές αλλαγές στις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό και τις παραγωγικές διαδικασίες, αλλαγές που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος, πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους. Για τον προσδιορισμό του πεδίου εφαρμογής και της έκτασης της επικύρωσης της αξιοπιστίας πρέπει να εφαρμόζεται μια προσέγγιση αξιολόγησης κινδύνου.

B. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

2. Όλες οι δραστηριότητες επικύρωσης αξιοπιστίας πρέπει να προγραμματίζονται. Τα βασικά στοιχεία ενός προγράμματος επικύρωσης αξιοπιστίας πρέπει να καθορίζονται με σαφήνεια και να τεκμηριώνονται σε ένα Κύριο Σχέδιο Επικύρωσης αξιοπιστίας (ΚΣΕ) (Validation Master Plan VMD) ή σε ισοδύναμο έγγραφο.

3. Το ΚΣΕ πρέπει να είναι ένα συνοπτικό έγγραφο που να χαρακτηρίζεται από σύντομια, ακρίβεια και σαφήνεια.

4. Το ΚΣΕ πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- (α) πολιτική επικύρωσης αξιοπιστίας
- (β) οργανωτική δομή των δραστηριοτήτων επικύρωσης της αξιοπιστίας
- (γ) συνοπτική περιγραφή των εγκαταστάσεων, συστημάτων, εξοπλισμών και παραγωγικών διαδικασιών των οποίων πρόκειται να επικυρωθεί η αξιοπιστία.
- (δ) τυποποιημένη μορφή εντύπων τεκμηρίωσης: τυποποιημένη μορφή που θα χρησιμοποιείται για τα πρωτόκολλα και τις εκθέσεις
- (ε) προγραμματισμός και χρονοδιάγραμμα
- (στ) έλεγχος αλλαγών
- (ζ) παραπομπή σε υπάρχοντα έγγραφα.

5. Σε περίπτωση μεγάλων σχεδίων, ενδέχεται να απαιτηθεί η κατάρτιση χωριστών Κύριων Σχεδίων Επικύρωσης της αξιοπιστίας.

Γ. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

6. Πρέπει να καταρτίζεται γραπτό πρωτόκολλο, το οποίο θα διευκρινίζει τον τρόπο διεξαγωγής των δραστηριοτήτων ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της αξιοπιστίας. Το πρωτόκολλο πρέπει να αναθεωρείται και να

εγκρίνεται. Το πρωτόκολλο πρέπει να διευκρινίζει τα κρίσιμα στάδια της διαδικασίας και τα κριτήρια αποδοχής.

7. Πρέπει να καταρτίζεται έκθεση που να συσχετίζει το πρωτόκολλο ελέγχου καταλληλότητας και/ή το πρωτόκολλο επικύρωσης της αξιοπιστίας. Η έκθεση αυτή πρέπει να συνοψίζει τα ληφθέντα αποτελέσματα, να διατυπώνει παρατηρήσεις σχετικά με κάθε διαπιστωθείσα παρέκκλιση και να εξάγει τα αναγκαία συμπεράσματα, περιλαμβανομένης της διατύπωσης συστάσεων για τις αλλαγές που πρέπει να γίνουν προκειμένου να διορθωθούν τα διαπιστωθέντα προβλήματα. Οποιαδήποτε τροποποίηση του σχεδίου, όπως ορίζεται στο πρωτόκολλο, πρέπει να τεκμηριώνεται με την κατάλληλη αιτιολόγηση.

8. Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση ενός ελέγχου καταλληλότητας, πρέπει να δίνεται επίσημη έγκριση, υπό μορφή γραπτής άδειας, για τη μετάβαση στο επόμενο στάδιο της διαδικασίας ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της αξιοπιστίας.

Δ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ

Έλεγχος Καταλληλότητας Σχεδιασμού

9. Το πρώτο στοιχείο της διαδικασίας επικύρωσης της αξιοπιστίας νέων εγκαταστάσεων, συστημάτων ή εξοπλισμών θα μπορούσε να είναι ο έλεγχος Καταλληλότητας Σχεδιασμού (DQ – Design qualification).

10. Πρέπει να αποδεικνύεται και να τεκμηριώνεται η συμμόρφωση του σχεδιασμού με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.

Έλεγχος Καταλληλότητας της Εγκατάστασης

11. Για τις νέες ή τις τροποποιηθείσες εγκαταστάσεις, συστήματα και εξοπλισμούς πρέπει να διενεργείται έλεγχος καταλληλότητας της εγκατάστασης (IQ – Installation qualification).

12. Ο έλεγχος καταλληλότητας της εγκατάστασης (IQ) πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- (α) εγκατάσταση εξοπλισμού, σωληνώσεων, υπηρεσιών και οργάνων σύμφωνα με τα ισχύοντα μηχανολογικά σχέδια και προδιαγραφές
- (β) συγκέντρωση και αντιπαραβολή των οδηγιών λειτουργίας και των απαιτήσεων συντήρησης που προβλέπει ο προμηθευτής
- (γ) απαιτήσεις βαθμονόμησης
- (δ) επάλθευση – έλεγχος των υλικών κατασκευής

Έλεγχος Καταλληλότητας της Λειτουργίας

13. Τον έλεγχο καταλληλότητας της εγκατάστασης πρέπει να ακολουθεί ο έλεγχος καταλληλότητας της λειτουργίας (OQ – Operational qualification).

14. Ο έλεγχος καταλληλότητας της λειτουργίας (OQ) πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

(α) Ελέγχους που έχουν αναπτυχθεί με βάση τη γνώση των παραγωγικών διαδικασιών, των συστημάτων και των εξοπλισμών

(β) Ελέγχους που περιλαμβάνουν μια κατάσταση ή ένα σύνολο καταστάσεων που περιλαμβάνουν ανώτατα και κατώτατα όρια λειτουργίας και που χαρακτηρίζονται ενίοτε ως συνθήκες που αντιπροσωπεύουν τη «χειρίστη περίπτωση».

15. Η επιτυχής ολοκλήρωση ενός ελέγχου καταλληλότητας της λειτουργίας πρέπει να επιτρέπει την ολοκλήρωση των διαδικασιών βαθμονόμησης, λειτουργίας και καθαρισμού, της κατάρτισης των χειριστών και του καθορισμού των απαιτήσεων προληπτικής συντήρησης. Πρέπει να καθιστά δυνατή την επίσημη «έγκριση» των εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμών.

Έλεγχος Καταλληλότητας της Συνολικής Απόδοσης

16. Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση του ελέγχου καταλληλότητας της εγκατάστασης και του ελέγχου καταλληλότητας της λειτουργίας πρέπει να ακολουθεί ο έλεγχος καταλληλότητας της συνολικής απόδοσης (PQ – Performance qualification).

17. Ο έλεγχος καταλληλότητας της συνολικής απόδοσης (PQ) πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

(α) Ελέγχους που έχουν αναπτυχθεί με βάση τη γνώση της παραγωγικής διαδικασίας και των εγκαταστάσεων, των συστημάτων ή των εξοπλισμών, με χρήση υλικών παραγωγής, εγκεκριμένων υποκατάστατων ή προσομοιωμένων προϊόντων

(β) Ελέγχους προκειμένου να συμπεριληφθεί μια κατάσταση ή ένα σύνολο καταστάσεων που περιλαμβάνουν ανώτατα και κατώτατα όρια λειτουργίας.

18. Παρά το γεγονός ότι ο Έλεγχος καταλληλότητας της συνολικής απόδοσης (PQ) περιγράφεται ως χωριστή δραστηριότητα, ενδέχεται, σε ορισμένες περιπτώσεις, να κριθεί σκόπιμη η διενέργειά του από κοινού με τον έλεγχο καταλληλότητας της λειτουργίας (OQ).

Έλεγχος Καταλληλότητας (εν λειτουργία) εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμών

19. Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία για την υποστήριξη και επαλήθευση των παραμέτρων και ορίων λειτουργίας για τις κρίσιμες μεταβλητές του εξοπλισμού λειτουργίας. Επιπροσθέτως, πρέπει να τεκμηριώνονται οι διαδικασίες βαθμονόμησης, καθαρισμού, προληπτικής συντήρησης, λειτουργίας, κατάρτισης των χειριστών και να τηρούνται αρχεία.

Ε. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Γενικές παρατηρήσεις

20. Οι απαιτήσεις και οι αρχές που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο έχουν εφαρμογή στην παρασκευή φαρμακοτεχνικών μορφών. Καλύπτουν την αρχική επικύρωση της αξιοπιστίας των νέων παραγωγικών διαδικασιών, τη

μεταγενέστερη επικύρωση αξιοπιστίας τροποποιημένων παραγωγικών διαδικασιών και την επάνα-επικύρωση της αξιοπιστίας.

21. Η επικύρωση αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει κανονικά να ολοκληρώνεται πριν από τη διανομή και την πώληση του φαρμακευτικού προϊόντος (εκ των προτέρων επικύρωση, *prospective validation*). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, ενδέχεται να χρειαστεί να γίνει επικύρωση αξιοπιστίας των παραγωγικών διαδικασιών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συνήθους παραγωγής (ταυτόχρονη επικύρωση – *concurrent validation*). Πρέπει επίσης να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους οι παραγωγικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται ήδη για κάποιο χρονικό διάστημα (αναδρομική επικύρωση – *retrospective validation*).

22. Οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και οι εξοπλισμοί που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν πρέπει να έχουν ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητα, και οι αναλυτικές μέθοδοι ελέγχων πρέπει να έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους. Το προσωπικό που συμμετέχει στις εργασίες επικύρωσης πρέπει να έχει εκπαιδευτεί κατάλληλα.

23. Οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα, οι εξοπλισμοί και οι παραγωγικές διαδικασίες πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά, ώστε να επαληθεύεται ότι εξακολουθούν να λειτουργούν με τον επικυρωμένο τρόπο.

Εκ των προτέρων Επικύρωση Αξιοπιστίας (Prospective validation)

24. Η εκ των προτέρων επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα τουλάχιστον στοιχεία:

- (α) σύντομη περιγραφή της παραγωγικής διαδικασίας
- (β) συνοπτική περιγραφή των κρίσιμων για την παραγωγή σταδίων που πρόκειται να ερευνηθούν
- (γ) κατάλογο των εξοπλισμών / εγκαταστάσεων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν (συμπεριλαμβανομένου του εξοπλισμού μέτρησής / παρακολούθησής / καταγραφής) μαζί με το καθεστώς βαθμονόμησής τους
- (δ) προδιαγραφές του τελικού προϊόντος για απελευθέρωση
- (ε) κατάλογο των αναλυτικών μεθόδων, κατά περίπτωση
- (στ) προτεινόμενους ελέγχους κατά τη διαδικασία παραγωγής, με κριτήρια αποδοχής
- (ζ) πρόσθετους ελέγχους που πρέπει να διεξαχθούν, με κριτήρια αποδοχής και επικύρωση αξιοπιστίας της ανάλυσης, κατά περίπτωση
- (η) σχέδιο δειγματοληψίας
- (θ) μέθοδοι καταγραφής και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων
- (ι) καθήκοντα και υπευθυνότητες
- (ια) προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα

25. Χρησιμοποιώντας αυτή την καθορισμένη παραγωγική διαδικασία (που περιλαμβάνει τα συγκεκριμένα συστατικά), είναι δυνατή η παραγωγή μιας σειράς παρτίδων του τελικού προϊόντος υπό συνθήκες συνήθους παραγωγής. Θεωρητικά, ο αριθμός των εφαρμογών της παραγωγικής διαδικασίας και των πραγματοποιούμενων παρατηρήσεων πρέπει να είναι επαρκής ώστε να επιτρέπει τον προσδιορισμό της συνήθους έκτασης των διακυμάνσεων και τάσεων και να παρέχει επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση. Γενικά, θεωρείται αποδεκτό ότι τρεις διαδοχικές παρτίδες/εφαρμογές της

παραγωγικής διαδικασίας που ανταποκρίνονται στις τελικά συμφωνηθείσες παραμέτρους συνιστούν επικύρωση αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας.

26. Οι παρτίδες που παράγονται για σκοπούς επικύρωσης αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να είναι του ίδιου μεγέθους με τις παρτίδες βιομηχανικής κλίμακας που πρόκειται να παραχθούν.

27. Αν οι παρτίδες που παράγονται για σκοπούς επικύρωσης της αξιοπιστίας πρόκειται να πωληθούν ή να διατεθούν, οι συνθήκες υπό τις οποίες παράγονται πρέπει να συμμορφώνονται απολύτως με τις απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, συμπεριλαμβανομένης της ικανοποιητικής έκβασης της διαδικασίας επικύρωσης της αξιοπιστίας, καθώς και με την άδεια κυκλοφορίας.

Ταυτόχρονη επικύρωση της αξιοπιστίας (Concurrent validation)

28. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορεί να γίνει αποδεκτή η μη ολοκλήρωση ενός προγράμματος επικύρωσης της αξιοπιστίας πριν από την έναρξη της συνήθους παραγωγής.

29. Η απόφαση για διενέργεια ταυτόχρονης επικύρωσης αξιοπιστίας πρέπει να είναι αιτιολογημένη, τεκμηριωμένη και εγκεκριμένη από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

30. Οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης σχετικά με την ταυτόχρονη επικύρωση αξιοπιστίας είναι οι ίδιες με εκείνες που καθορίζονται για την εκ των προτέρων επικύρωση της αξιοπιστίας.

Αναδρομική επικύρωση της αξιοπιστίας (Retrospective validation)

31. Αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας μπορεί να γίνει δεκτή μόνο για καθιερωμένες παραγωγικές διαδικασίες. Εν ενδείκνυται για περιπτώσεις πρόσφατων μεταβολών στη σύνθεση του προϊόντος, στις διαδικασίες παραγωγής ή στον εξοπλισμό.

32. Η επικύρωση αξιοπιστίας παραγωγικών διαδικασιών αυτού του είδους πρέπει να βασίζεται σε ιστορικά δεδομένα. Τα στάδια που απαρτίζουν τη διαδικασία αυτή απαιτούν την κατάρτιση ενός ειδικού πρωτοκόλλου και την καταγραφή των αποτελεσμάτων της εξέτασης των δεδομένων, που πρέπει να οδηγεί στην εξαγωγή ενός συμπεράσματος και στη διατύπωση μιας σύστασης.

33. Η πηγή δεδομένων για την εν λόγω διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα παρακάτω στοιχεία: αρχεία παραγωγής και συσκευασίας της παρτίδας, διαγράμματα ελέγχου της παραγωγικής διαδικασίας, «ημερολόγια» συντήρησης, αρχεία αλλαγών προσωπικού, μελέτες για τις δυνατότητες της παραγωγικής διαδικασίας, στοιχεία για το τελικό προϊόν, περιλαμβανομένων διαγραμμάτων τάσεων, και αποτελέσματα σταθερότητας κατά την αποθήκευση.

34. Οι παρτίδες που επιλέγονται για αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικές του συνόλου των παρτίδων που παρασκευάστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου εξέτασης, συμπεριλαμβανομένων όλων των παρτίδων που δεν πληρούσαν τις προδιαγραφές, και πρέπει να είναι επαρκείς σε αριθμό προκειμένου να καταδειχθεί η συνεκτικότητα της παραγωγικής διαδικασίας. Ενδέχεται να χρειαστεί να πραγματοποιηθούν πρόσθετοι έλεγχοι σε δείγματα που φυλάσσονται, προκειμένου να εξασφαλιστεί η αναγκαία ποσότητα ή το είδος των δεδομένων που απαιτούνται για την αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας.

35. Όσον αφορά στην αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας, πρέπει γενικά να εξετάζονται στοιχεία από 10 έως 30 διαδοχικές παρτίδες για την αξιολόγηση της συνεκτικότητας της παραγωγικής διαδικασίας. Ωστόσο, η εξέταση μπορεί να αφορά μικρότερο αριθμό παρτίδων, εφόσον αυτό δικαιολογείται.

ΣΤ. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ

36. Για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα μιας διαδικασίας καθαρισμού πρέπει να γίνεται επικύρωση αξιοπιστίας της διαδικασίας καθαρισμού. Τα κριτήρια επιλογής οριακών τιμών καταλοίπων προϊόντων, υλικών καθαρισμού και μικροβιακής μόλυνσης πρέπει λογικά να βασίζονται στα εμπλεκόμενα υλικά. Τα όρια πρέπει να είναι εφικτά και επαληθεύσιμα.

37. Πρέπει να χρησιμοποιούνται επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους αναλυτικές μέθοδοι, ευαίσθητες στην ανίχνευση καταλοίπων ή μολυσματικών παραγόντων. Το όριο ανίχνευσης για κάθε αναλυτική μέθοδο πρέπει να είναι επαρκώς ευαίσθητο ώστε να επιτρέπει την ανίχνευση του καθιερωμένου αποδεκτού επιπέδου καταλοίπου ή μολυσματικού παράγοντα.

38. Κανονικά, χρειάζεται να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους μόνο οι διαδικασίες καθαρισμού που αφορούν στις επιφάνειες του εξοπλισμού που έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και τα μέρη τα οποία δεν έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Πρέπει να επικυρώνονται τα μεσοδιαστήματα μεταξύ χρήσης και καθαρισμού, καθώς και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ καθαρισμού και επαναχρησιμοποίησης. Πρέπει να προσδιορίζονται τα μεσοδιαστήματα και οι μέθοδοι καθαρισμού.

39. Όσον αφορά στις διαδικασίες καθαρισμού για παρόμοια προϊόντα και παρόμοιες παραγωγικές διαδικασίες θεωρείται αποδεκτή η επιλογή μιας αντιπροσωπευτικής ομάδας παρόμοιων προϊόντων και παραγωγικών διαδικασιών. Μπορεί να πραγματοποιηθεί μια μόνον ενιαία μελέτη επικύρωσης αξιοπιστίας που να εφαρμόζει μια προσέγγιση του τύπου «χειρίστη περίπτωση» και να λαμβάνει υπόψη της τα κρίσιμα ζητήματα.

40. Γενικά, προκειμένου να θεωρηθεί ότι η μέθοδος έχει επικυρωθεί, πρέπει να γίνουν τρεις διαδοχικές εφαρμογές της διαδικασίας καθαρισμού με επιτυχή αποτελέσματα.

41. Η μέθοδος «έλεγγε μέχρι να είναι καθαρό» δεν θεωρείται κατάλληλη εναλλακτική λύση σε σχέση με τη επικύρωση αξιοπιστίας καθαρισμού.

42. Προϊόντα τα οποία προσομοιώνουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες των προς αφαίρεση ουσιών μπορούν, κατ' εξαίρεση, να χρησιμοποιούνται αντί των ίδιων των ουσιών, όταν οι ουσίες αυτές είναι είτε τοξικές είτε επικίνδυνες.

Ζ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΛΛΑΓΩΝ

43. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση που προτείνεται η αλλαγή μιας πρώτης ύλης, ενός συστατικού του προϊόντος, του εξοπλισμού παραγωγής, του περιβάλλοντος (ή του χώρου) παραγωγής, της μεθόδου παραγωγής ή ελέγχου ή κάθε άλλη μεταβολή η οποία ενδέχεται να επηρεάσει την ποιότητα του προϊόντος ή την αναπαραγωγιμότητα της παραγωγικής διαδικασίας. Οι διαδικασίες ελέγχου των αλλαγών πρέπει να εξασφαλίζουν ότι έχουν παραχθεί επαρκή δεδομένα ώστε να αποδεικνύεται ότι η τροποποιημένη παραγωγική διαδικασία θα οδηγήσει στην παραγωγή προϊόντων της επιθυμητής ποιότητας, ανταποκρινόμενων στις εγκεκριμένες προδιαγραφές.

44. Όλες οι αλλαγές που είναι δυνατόν να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος ή την αναπαραγωγιμότητα της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να αποτελούν αντικείμενο επίσημης αίτησης, να τεκμηριώνονται και να γίνονται αποδεκτές επίσημα. Πρέπει να αξιολογείται ο πιθανός αντίκτυπος της τροποποίησης των εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμών στο προϊόν, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης κινδύνου (risk analysis). Πρέπει να προσδιορίζεται η ανάγκη και η έκταση ενός εκ νέου ελέγχου καταλληλότητας και μιας εκ νέου επικύρωσης της αξιοπιστίας.

Η. ΕΚ ΝΕΟΥ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

45. Οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα, ο εξοπλισμός και οι παραγωγικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου του καθαρισμού, πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά, ώστε να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν επικυρωμένες. Όταν δεν έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές στην ήδη επικυρωμένη κατάσταση, μία τεκμηριωμένη εξέταση που πιστοποιεί ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα, ο εξοπλισμός και οι παραγωγικές διαδικασίες πληρούν τις προβλεπόμενες απαιτήσεις ικανοποιεί την ανάγκη για εκ νέου επικύρωση.

Θ. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΟΡΩΝ

Στη συνέχεια παρέχονται οι ορισμοί των όρων των σχετικών με τις διαδικασίες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της αξιοπιστίας οι οποίοι δεν περιλαμβάνονται στο γλωσσάριο του ισχύοντος κοινοτικού οδηγού Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής φαρμακευτικών προϊόντων, αλλά χρησιμοποιούνται στο παρόν παράρτημα.

Έλεγχος αλλαγών

Επίσημο σύστημα με το οποίο ειδικευμένοι εκπρόσωποι των κατάλληλων επιστημονικών κλάδων εξετάζουν τις προτεινόμενες ή πραγματοποιηθείσες τροποποιήσεις οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν το καθεστώς επικύρωσης των εγκαταστάσεων, συστημάτων, εξοπλισμών ή παραγωγικών διαδικασιών. Ο στόχος είναι να προσδιορισθεί η ανάγκη για λήψη μέτρων που θα διασφαλίζουν και θα τεκμηριώνουν ότι το σύστημα διατηρείται στην επικυρωμένη κατάσταση αξιοπιστίας.

Επικύρωση αξιοπιστίας διαδικασίας καθαρισμού

Τεκμηριωμένη απόδειξη από την οποία προκύπτει ότι η εφαρμογή μιας εγκεκριμένης διαδικασίας καθαρισμού θα παρέχει εξοπλισμό κατάλληλο για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.

Ταυτόχρονη επικύρωση αξιοπιστίας

Επικύρωση αξιοπιστίας που διενεργείται κατά τη διάρκεια της συνήθους παραγωγής προϊόντων προοριζόμενων για πώληση.

Έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού (DQ)

Τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμών είναι κατάλληλος για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (IQ)

Τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, συμμορφώνονται με τον εγκεκριμένο σχεδιασμό και τις συστάσεις του κατασκευαστή.

Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (OQ)

Τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, λειτουργούν όπως προβλέπεται καθ' όλο το αναμενόμενο εύρος λειτουργίας.

Έλεγχος καταλληλότητας συνολικής απόδοσης (PQ)

Τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως έχουν συνδεθεί μεταξύ τους, είναι σε θέση να λειτουργούν με αποτελεσματικό και αναπαραγωγίσιμο τρόπο, σύμφωνα με την εγκεκριμένη μέθοδο παραγωγής και τις προδιαγραφές του προϊόντος.

Επικύρωση αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας

Τεκμηριωμένη απόδειξη από την οποία προκύπτει ότι η παραγωγική διαδικασία, εφαρμοζόμενη στα πλαίσια καθιερωμένων παραμέτρων, είναι σε θέση να λειτουργεί με αποτελεσματικό και αναπαραγωγίσιμο τρόπο για την παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο ανταποκρίνεται στις προκαθορισμένες προδιαγραφές και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του.

Εκ των προτέρων επικύρωση αξιοπιστίας

Επικύρωση αξιοπιστίας που διενεργείται πριν από τη συνήθη παραγωγή προϊόντων προοριζόμενων για πώληση.

Αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας

Επικύρωση αξιοπιστίας μιας παραγωγικής διαδικασίας για ένα προϊόν το οποίο έχει διατεθεί στο εμπόριο, με βάση στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί για την παραγωγή, τους ελέγχους και τα δεδομένα από τον έλεγχο παρτίδων του προϊόντος αυτού.

Εκ νέου επικύρωση αξιοπιστίας

Επανάληψη της επικύρωσης αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας προκειμένου να αποδειχθεί ότι οι αλλαγές που έχουν γίνει στη παραγωγική διαδικασία/στον εξοπλισμό σύμφωνα με τις διαδικασίες ελέγχου αλλαγών δεν

επηρεάζουν αρνητικά τα χαρακτηριστικά της παραγωγικής διαδικασίας και την ποιότητα του προϊόντος.

Ανάλυση κινδύνου

Μέθοδος αξιολόγησης και χαρακτηρισμού των κρίσιμων για τη λειτουργικότητα ενός εξοπλισμού ή μιας παραγωγικής διαδικασίας παραμέτρων.

Προσομοιωμένο προϊόν

Υλικό που προσεγγίζει πολύ τα φυσικά και, κατά περίπτωση, τα χημικά χαρακτηριστικά (π.χ. ιξώδες, μέγεθος σωματιδίων, pH κλπ.) του υπό επικύρωση προϊόντος. Σε πολλές περιπτώσεις, τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να ικανοποιηθούν από μια παρτίδα εικονικού φαρμάκου (placebo).

Σύστημα

Μια ομάδα εξοπλισμών με κοινό σκοπό.

Χειρίστη περίπτωση

Κατάσταση ή σύνολο καταστάσεων που περικλείουν ανώτατα και κατώτατα όρια παραγωγής και περιστάσεις, στα πλαίσια των συνηθών διαδικασιών λειτουργίας, που εγκυμονούν τους μεγαλύτερους κινδύνους ακαταλληλότητας του προϊόντος ή της παραγωγικής διαδικασίας σε σύγκριση με τις ιδεώδεις συνθήκες. Οι συνθήκες αυτές δεν συνεπάγονται κατ' ανάγκην την ακαταλληλότητα του προϊόντος ή της παραγωγικής διαδικασίας.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΧΙΥ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΠΡΟΣΩΠΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ.

Α. Πεδίο εφαρμογής

1. Στο παρόν παράρτημα του Οδηγού για την Ορθή Παρασκευαστική Πράκτική φαρμακευτικών προϊόντων ("ο Οδηγός") παρέχονται οδηγίες σχετικά με την πιστοποίηση εκ μέρους Ειδικευμένου Προσώπου (Ε.Π.) και την απελευθέρωση παρτίδων εντός της Ευρωπαϊκής Κοινότητας (ΕΚ) ή του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) φαρμακευτικών προϊόντων που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας ή που έχουν παρασκευαστεί προς εξαγωγή. Οι οικείες νομοθετικές απαιτήσεις περιέχονται στο άρθρο 22 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου ή στο άρθρο 30 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου.

2 Το παράρτημα καλύπτει ειδικότερα τις περιπτώσεις όπου μια παρτίδα έχει περάσει από διάφορα στάδια παρασκευής ή ελέγχων τα οποία διενεργήθηκαν σε διαφορετικούς χώρους ή από διαφορετικούς παρασκευαστές, και όπου μια παρτίδα ενδιάμεσου ή χύμα προϊόντος κατανέμεται σε μία ή περισσότερες παρτίδες τελικού προϊόντος. Το παράρτημα καλύπτει επίσης την απελευθέρωση παρτίδων που έχουν εισαχθεί στην ΕΚ ή στον ΕΟΧ τόσο όταν έχει συναφθεί όσο και όταν δεν έχει συναφθεί συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της Κοινότητας και της τρίτης χώρας. Οι οδηγίες μπορούν επίσης να εφαρμοστούν στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, με την επιφύλαξη αντίθετων νομικών διατάξεων και ειδικότερων κατευθυντηρίων γραμμών στο παράρτημα 13 του Οδηγού.

3 Το παρόν παράρτημα δεν περιγράφει βεβαίως κάθε δυνατή ρύθμιση που είναι νομικώς αποδεκτή, ούτε καλύπτει την απελευθέρωση παρτίδων από επίσημη αρχή ελέγχου η οποία ενδέχεται να ορίζεται για ορισμένα προϊόντα αίματος και ανοσολογικά προϊόντα σύμφωνα με το άρθρο 3 των οδηγιών 89/342/ΕΟΚ και 89/381/ΕΟΚ.

4 Οι βασικές ρυθμίσεις για την απελευθέρωση παρτίδων ενός προϊόντος καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας του. Κανένα σημείο του παρόντος παραρτήματος δεν υποκαθιστά τις εν λόγω ρυθμίσεις.

Β. Αρχή

5. Κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να πιστοποιείται από ένα Ε.Π. εντός της ΕΚ/ΕΟΧ πριν απελευθερωθεί προς πώληση ή διάθεση σε ΕΚ/ΕΟΧ ή προς εξαγωγή.

6. Η απελευθέρωση παρτίδων ελέγχεται κατ' αυτόν τον τρόπο προκειμένου:

- να διασφαλίζεται ότι κάθε παρτίδα παρασκευάζεται και ελέγχεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος, τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές του οδηγού της ΕΕ για την Ορθή Παρασκευαστική Πράκτική ή την Ορθή Παρασκευαστική Πράκτική τρίτης χώρας που

αναγνωρίζεται ως ισοδύναμη δύναμη συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή σύμφωνα με οποιαδήποτε άλλη οικεία νομική απαίτηση πριν διατεθεί στην αγορά, και

- σε περίπτωση που κρίνεται σκόπιμο να διερευνηθεί η ύπαρξη ελαττώματος ή να ανακληθεί μια παρτίδα, να διασφαλίζεται ότι τόσο το Ε.Π. που πιστοποιήσει την παρτίδα, όσο και τα σχετικά έγγραφα μπορούν να εντοπισθούν άμεσα.

Γ. Εισαγωγή

7. Η παρασκευή μιας παρτίδας φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της ποιότητας, πραγματοποιείται κατά στάδια τα οποία μπορεί να συντελούνται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις και από διάφορους παρασκευαστές. Κάθε στάδιο πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τη σχετική άδεια κυκλοφορίας, την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική και τη νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα του τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή του στην αγορά.

8. Ωστόσο, στη βιομηχανική πραγματικότητα, είναι συνήθως αδύνατον για ένα και μόνο Ε.Π. να εμπλέκεται στενά σε κάθε στάδιο παρασκευής. Ως εκ τούτου, το Ε.Π. που πιστοποιεί μια παρτίδα τελικού προϊόντος ενδέχεται να χρειαστεί να βασιστεί εν μέρει στις συμβουλές και τις αποφάσεις άλλων. Προηγουμένως, πρέπει να εξασφαλίσει ότι η εμπιστοσύνη που επιδεικνύει είναι βάσιμη, είτε από προσωπική γνώση είτε λόγω της επιβεβαίωσης από άλλα Ε.Π. στο πλαίσιο ενός συστήματος ποιότητας το οποίο ο ίδιος έχει αποδεχθεί.

9. Σε περίπτωση που ορισμένα στάδια της παρασκευής συντελούνται σε τρίτη χώρα, εξακολουθεί να ισχύει η απαίτηση σύμφωνα με την οποία η παραγωγή και οι έλεγχοι πρέπει να είναι σύμφωνοι προς την άδεια κυκλοφορίας, ο παρασκευαστής να είναι συγκεκριμένος δύναμει της νομοθεσίας της οικείας χώρας και η παρασκευή να διενεργείται βάσει ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμης με της ΕΚ.

10. Σε ορισμένες λέξεις και φράσεις που χρησιμοποιούνται στο παρόν παράρτημα αποδίδεται συγκεκριμένη σημασία, όπως καθορίζεται στην επεξήγηση όρων.

Δ. Γενικές παρατηρήσεις

11. Μια παρτίδα τελικού προϊόντος, προτού απελευθερωθεί, μπορεί να περάσει από διάφορα στάδια παρασκευής, εισαγωγής, ελέγχων και αποθήκευσης, τα οποία διενεργούνται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις. Κάθε βιομηχανική εγκατάσταση πρέπει να εγκρίνεται δύναμει μίας ή περισσότερων αδειών παρασκευής και να έχει στη διάθεσή της τις υπηρεσίες τουλάχιστον ενός Ε.Π. Ωστόσο, η ορθή παρασκευή μιας συγκεκριμένης παρτίδας προϊόντος, ανεξαρτήτως του αριθμού των βιομηχανικών εγκαταστάσεων που εμπλέκονται, πρέπει να εμπίπτει στη συνολική μέριμνα του Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της.

12 Διαφορετικές παρτίδες ενός προϊόντος μπορούν να παρασκευαστούν ή να εισαχθούν και να απελευθερωθούν σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Παραδείγματος χάριν, μια Κοινοτική άδεια κυκλοφορίας μπορεί να αναφέρει βιομηχανικές εγκαταστάσεις απελευθέρωσης παρτίδων σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, και μια εθνική άδεια μπορεί επίσης να αναφέρει περισσότερες της μιας βιομηχανικές εγκαταστάσεις απελευθέρωσης. Στην προκειμένη περίπτωση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και κάθε βιομηχανική εγκατάσταση εγκεκριμένη για την απελευθέρωση παρτίδων του προϊόντος πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίζουν τη βιομηχανική εγκατάσταση στην οποία απελευθερώθηκε οποιαδήποτε συγκεκριμένη παρτίδα, καθώς και το Ε.Π. που ήταν υπεύθυνο για την πιστοποίηση της εν λόγω παρτίδας.

13. Το Ε.Π. που πιστοποιεί μια παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της μπορεί να το πράξει βασιζόμενο στην προσωπική γνώση του για κάθε εγκατάσταση και διεργασία που χρησιμοποιείται, στην εμπειρία των εμπλεκόμενων προσώπων και στο σύστημα ποιότητας στο πλαίσιο του οποίου λειτουργούν. Εναλλακτικά το Ε.Π. μπορεί να βασίζεται στην επιβεβαίωση εκ μέρους ενός ή περισσότερων Ε.Π. για τη συμμόρφωση των ενδιάμεσων σταδίων παρασκευής στο πλαίσιο ενός συστήματος ποιότητας το οποίο έχει αποδεχθεί. Η εν λόγω επιβεβαίωση εκ μέρους άλλων Ε.Π. πρέπει να είναι τεκμηριωμένη και να αναφέρει σαφώς τα στοιχεία που επιβεβαιώνονται. Οι συστηματικές διευθετήσεις για την επίτευξη τούτου πρέπει να καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία.

14. Η προαναφερόμενη συμφωνία είναι απαραίτητη κάθε φορά που το Ε.Π. επιθυμεί να βασιστεί στην επιβεβαίωση άλλου Ε.Π. Η συμφωνία πρέπει να είναι σε γενική συμμόρφωση προς το Παράρτημα, Κανονισμός 17, Μέρος VII. Το Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να διασφαλίζει ότι οι διατάξεις της συμφωνίας επαληθεύονται. Η μορφή μιας τέτοιας συμφωνίας πρέπει να κατάλληλη για τη σχέση που συνδέει τα μέρη π.χ., δύναται να είναι μια τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας στο πλαίσιο μιας εταιρείας ή επίσημο συμβόλαιο μεταξύ διαφόρων εταιρειών, ακόμη και εντός του ίδιου ομίλου.

15. Η συμφωνία πρέπει να περιλαμβάνει την υποχρέωση του προμηθευτή ενός χύμα ή ενδιάμεσου προϊόντος να κοινοποιεί στον παραλήπτη ή στους παραλήπτες οποιαδήποτε παρέκκλιση, οποιοδήποτε αποτέλεσμα εκτός προδιαγραφών, τυχόν έλλειψη συμμόρφωσης προς την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, έρευνες, παράπονα ή άλλα ζητήματα που πρέπει να συνυπολογιστούν από το Ε.Π. το οποίο είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος.

16. Όταν χρησιμοποιείται μηχανογραφημένο σύστημα για την καταχώριση της πιστοποίησης και της απελευθέρωσης παρτίδων, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερως υπόψη οι κατευθυντήριες γραμμές του Υπαρτήματος IV.

17. Η πιστοποίηση παρτίδας τελικού προϊόντος βάσει σχετικής άδειας κυκλοφορίας από ένα Ε.Π. εντός ΕΚ/ΕΟΧ δεν χρειάζεται να επαναληφθεί στην ίδια παρτίδα, υπό τον όρο ότι η παρτίδα παρέμεινε εντός ΕΚ/ΕΟΧ.

18. Ανεξαρτήτως των ιδιαίτερων ρυθμίσεων που τηρήθηκαν για την πιστοποίηση και την απελευθέρωση παρτίδων, πρέπει να υπάρχει πάντα η δυνατότητα εντοπισμού και ανάκλησης χωρίς καθυστέρηση όλων των προϊόντων που μπορεί να καταστούν επικίνδυνα λόγω ελαττώματος στην ποιότητα της παρτίδας.

Ε. Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων παρασκευασμένων εντός της ΕΚ/ΕΟΧ

19. Το σύνολο της παρασκευής πραγματοποιείται σε μία και μόνη εγκεκριμένη βιομηχανική εγκατάσταση

Όταν όλα τα στάδια παρασκευής και ελέγχου συντελούνται σε μία μόνο βιομηχανική εγκατάσταση, η διενέργεια ορισμένων επαληθεύσεων και ελέγχων μπορεί να ανατίθεται σε άλλους, αλλά το Ε.Π. της εν λόγω βιομηχανικής εγκατάστασης το οποίο πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος παραμένει, κατά κανόνα, προσωπικά υπεύθυνο για τους ελέγχους αυτούς στο πλαίσιο ενός καθορισμένου συστήματος ποιότητας. Ωστόσο, δύναται, εναλλακτικώς, να λάβει υπόψη τη βεβαίωση των ενδιάμεσων σταδίων εκ μέρους άλλων Ε.Π. στη βιομηχανική εγκατάσταση τα οποία είναι υπεύθυνα για τα συγκεκριμένα στάδια.

20. Διαφορετικά στάδια παρασκευής πραγματοποιούνται σε διαφορετικές βιομηχανικές εγκαταστάσεις εντός της ίδιας εταιρείας

Όταν διάφορα στάδια της παρασκευής μιας παρτίδας πραγματοποιούνται σε διαφορετικές βιομηχανικές εγκαταστάσεις εντός της ίδιας εταιρείας (τα οποία ενδέχεται να καλύπτονται ή να μην καλύπτονται από την ίδια άδεια παραγωγής), ένα Ε.Π. πρέπει να είναι υπεύθυνο για κάθε στάδιο. Η πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος πρέπει να διενεργείται από ένα Ε.Π. του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας που είναι υπεύθυνο για τη διάθεση της παρτίδας στην αγορά, το οποίο δύναται να αναλάβει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια ή να λάβει υπόψη του τη επιβεβαίωση των προηγούμενων σταδίων από τα οικεία Ε.Π. που είναι υπεύθυνα για τα εν λόγω στάδια.

21. Ορισμένα ενδιάμεσα στάδια παρασκευής ανατίθενται με συμβόλαιο σε διαφορετική εταιρεία.

Ένα ή περισσότερα στάδια ενδιάμεσης παραγωγής ή ελέγχου μπορεί να ανατίθενται σε κάτοχο άδειας παραγωγής άλλης εταιρείας. Το Ε.Π. της αναθέτουσας εταιρείας δύναται να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση του σχετικού σταδίου εκ μέρους ενός Ε.Π. του αναδόχου, αλλά εναπόκειται σ' εκείνον η ευθύνη να διασφαλίσει ότι το εν λόγω έργο διενεργείται σύμφωνα με τους όρους γραπτής συμφωνίας. Η παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να πιστοποιείται από ένα Ε.Π. του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας που είναι υπεύθυνο για τη διάθεση της παρτίδας στην αγορά.

22. Μια παρτίδα χύμα προϊόντος συσκευάζεται, σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις, σε περισσότερες παρτίδες τελικού προϊόντος οι οποίες απελευθερώνονται βάσει ενιαίας άδειας κυκλοφορίας.

Τούτο μπορεί να συμβεί, π.χ., βάσει μιας εθνικής άδειας κυκλοφορίας όταν όλες οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις συσκευασίας βρίσκονται σε ένα κράτος μέλος, ή στο πλαίσιο μιας κοινοτικής άδειας κυκλοφορίας όταν οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις βρίσκονται σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη.

22.1 Σύμφωνα με μία εναλλακτική λύση, το Ε.Π. του κατόχου της άδειας παρασκευής που παράγει την παρτίδα χύμα προϊόντος δύναται να πιστοποιεί όλες τις παρτίδες τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή τους. Προς τούτο, δύναται είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής είτε να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση της συσκευασίας εκ μέρους των Ε.Π. των βιομηχανικών εγκαταστάσεων συσκευασίας.

22.2 Μια άλλη εναλλακτική λύση είναι να πιστοποιείται κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από τη απελευθέρωσή της στην αγορά από ένα Ε.Π. του παρασκευαστή που διενήργησε την τελική εργασία. Προς τούτο, μπορεί είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής ή να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση της παρτίδας χύμα προϊόντος εκ μέρους ενός Ε.Π. του παρασκευαστή της παρτίδας χύμα προϊόντος.

22.3 Σε όλες τις περιπτώσεις συσκευασίας σε διαφορετικές βιομηχανικές εγκαταστάσεις βάσει ενιαίας άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να υπάρχει ένα άτομο, κατά κανόνα ένα Ε.Π. του παρασκευαστή της παρτίδας χύμα προϊόντος, το οποίο να έχει τη συνολική ευθύνη για όλες τις παρτίδες τελικού προϊόντος που έχουν απελευθερωθεί οι οποίες προέρχονται από μία παρτίδα χύμα προϊόντος. Το καθήκον του εν λόγω προσώπου είναι να είναι ενήμερο για κάθε πρόβλημα ποιότητας που αναφέρεται σε οποιαδήποτε από τις παρτίδες του τελικού προϊόντος και να συντονίζει κάθε απαραίτητη ενέργεια που προκύπτει λόγω προβλήματος με την παρτίδα χύμα προϊόντος. Παρά το γεγονός ότι οι αριθμοί παρτίδας του χύμα και του τελικού προϊόντος δεν είναι απαιτητάς οι ίδιοι, πρέπει να υπάρχει τεκμηριωμένος σύνδεσμος μεταξύ των δύο αριθμών, ώστε να καθίσταται εφικτή η ανάχνυση από την επιθεώρηση.

23. Μια παρτίδα χύμα προϊόντος συσκευάζεται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις, σε περισσότερες παρτίδες τελικού προϊόντος οι οποίες απελευθερώνονται βάσει διαφορετικών αδειών κυκλοφορίας.

Τούτο μπορεί να συμβεί, π.χ., όταν ένας πολυεθνικός φορέας κατέχει εθνικές άδειες κυκλοφορίας για ένα προϊόν σε διάφορα κράτη μέλη ή όταν ένας παρασκευαστής φαρμάκων κοινόχρηστης ονομασίας αγοράζει χύμα προϊόντα και τα συσκευάζει και τα απελευθερώνει στη συνέχεια προς πώληση δυνάμει δικής του άδειας κυκλοφορίας.

23.1 Ένα Ε.Π. του παρασκευαστή που πραγματοποιεί τη συσκευασία η το οποίο πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος δύναται είτε να αναλάβει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής είτε να λάβει υπόψη την επιβεβαίωση της παρτίδας χύμα προϊόντος εκ μέρους ενός Ε.Π. του παρασκευαστή του χύμα προϊόντος.

23.2 Οποιοδήποτε πρόβλημα εντοπιστεί σε παρτίδα τελικού προϊόντος και το οποίο ενδέχεται να εμφανίστηκε στην παρτίδα χύμα προϊόντος πρέπει να κοινοποιείται στο Ε.Π. που είναι υπεύθυνο για την επιβεβαίωση της παρτίδας

χύμα προϊόντος. Αυτό το Ε.Π. πρέπει στη συνέχεια να αναλάβει κάθε απαραίτητη ενέργεια ως προς όλες τις παρτίδες τελικού προϊόντος που παρήχθησαν από την ύποπτη παρτίδα χύμα προϊόντος. Η εν λόγω ρύθμιση πρέπει να ορίζεται σε γραπτή συμφωνία.

24. Μια παρτίδα τελικού προϊόντος αγοράζεται και διατίθεται στην αγορά από κάτοχο άδειας παραγωγής σύμφωνα με τη δική του άδεια κυκλοφορίας.

Τούτο μπορεί να συμβεί, π.χ., εφόσον μια εταιρεία παροχής προϊόντων κοινόχρηστης ονομασίας κατέχει άδεια κυκλοφορίας για προϊόντα που παρασκευάζονται από άλλη εταιρεία, αγοράζει τελικά προϊόντα τα οποία δεν έχουν πιστοποιηθεί βάσει της άδειας κυκλοφορίας της και τα απελευθερώνει δυνάμει της δικής της άδειας παρασκευής σύμφωνα με τη δική της άδεια κυκλοφορίας.

Στην προκειμένη περίπτωση, ένα Ε.Π. του αγοραστή πρέπει να πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της. Προς τούτο, μπορεί είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής είτε να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση της παρτίδας από το Ε.Π. του πωλητή-παρασκευαστή.

25 Το εργαστήριο ελέγχου της ποιότητας και οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις παραγωγής είναι εγκεκριμένες με διαφορετικές άδειες παραγωγής.

Ένα Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος μπορεί είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για τους εργαστηριακούς ελέγχους είτε να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση εκ μέρους άλλου Ε.Π. για τους ελέγχους και τα αποτελέσματα. Το άλλο εργαστήριο και το Ε.Π. δεν είναι απαραίτητο να βρίσκονται στο ίδιο κράτος μέλος με τον κάτοχο της άδειας παραγωγής ο οποίος απελευθερώνει την παρτίδα. Ελλείψει τέτοιας επιβεβαίωσης, το Ε.Π. πρέπει να έχει ίδια γνώση του εργαστηρίου και των οικείων διαδικασιών του σχετικά με το προς πιστοποίησή τελικό προϊόν.

ΣΤ. Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που εισάγονται από τρίτη χώρα

26 Γενικές παρατηρήσεις

(α) Η εισαγωγή τελικών προϊόντων πρέπει να διενεργείται από εισαγωγέα, όπως ορίζεται στην επεξήγηση όρων του παρόντος παραρτήματος.

(β). Κάθε παρτίδα εισαγόμενου τελικού προϊόντος πρέπει να πιστοποιείται από ένα Ε.Π. του εισαγωγέα πριν από την απελευθέρωσή της προς πώληση εντός ΕΚ/ΕΟΧ.

(γ). Με την επιφύλαξη συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της Κοινότητας και της τρίτης χώρας δείγματα από κάθε παρτίδα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο εντός ΕΚ/ΕΟΧ πριν από την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος από ένα Ε.Π. Η εισαγωγή και οι έλεγχοι δεν είναι απαραίτητο να διενεργούνται στο ίδιο κράτος μέλος.

(δ) Οι κατευθυντήριες γραμμές που παρέχονται στο παρόν τμήμα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται, όπως προβλέπεται, στην εισαγωγή μερικών παρασκευασμένων προϊόντων.

27. Εισαγωγή πλήρους παρτίδας ή του πρώτου μέρους παρτίδας φαρμακευτικού προϊόντος

Η παρτίδα ή το τμήμα παρτίδας πρέπει να πιστοποιούνται από ένα Ε.Π. του εισαγωγέα πριν από την απελευθέρωσή τους. Το εν λόγω Ε.Π. δύναται να λαμβάνει υπόψη τη βεβαίωση της επαλήθευσης, της δειγματοληψίας ή των ελέγχων της εισαγόμενης παρτίδας εκ μέρους ενός Ε.Π. άλλου κατόχου άδειας παραγωγής (πχ. εντός της ΕΚ/ΕΟΧ).

28. Μέρος μιας παρτίδας τελικού προϊόντος εισάγεται αφού έχει προηγουμένως εισαχθεί άλλο μέρος της ίδιας παρτίδας στο ίδιο ή σε άλλο μέρος.

(α) Ένα Ε.Π. του εισαγωγέα που παραλαμβάνει μεταγενέστερο μέρος της παρτίδας μπορεί να λαμβάνει υπόψη τους ελέγχους και την πιστοποίηση εκ μέρους Ε.Π. του πρώτου μέρους της παρτίδας. Στην προκειμένη περίπτωση, το Ε.Π. πρέπει να διασφαλίζει, βάσει αποδείξεων, ότι τα δύο μέρη προέρχονται πράγματι από την ίδια παρτίδα, ότι το μεταγενέστερο μέρος μεταφέρθηκε υπό τις ίδιες συνθήκες με το πρώτο μέρος και ότι τα δείγματα που ελέγχθηκαν είναι αντιπροσωπευτικά της όλης παρτίδας.

(β) Οι συνθήκες της παραγράφου (α) είναι πιθανότερο να τηρούνται εφόσον ο παρασκευαστής στην τρίτη χώρα και ο εισαγωγέας ή οι εισαγωγείς στην ΕΚ ή στον ΕΟΧ ανήκουν στον ίδιο φορέα που λειτουργεί στο πλαίσιο εταιρικού συστήματος διασφάλισης της ποιότητας. Εάν το Ε.Π. δεν είναι σε θέση να εγγυηθεί την τήρηση των συνθηκών της παραγράφου (α), κάθε μέρος της παρτίδας πρέπει να εξετάζεται ως ξεχωριστή παρτίδα.

(γ). Εφόσον διαφορετικά μέρη της παρτίδας απελευθερώνονται βάσει της ίδιας άδειας κυκλοφορίας, ένα άτομο, κατά κανόνα ένα Ε.Π. του εισαγωγέα του πρώτου μέρους της παρτίδας, πρέπει να αναλάβει πλήρη ευθύνη προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τηρούνται αρχεία σχετικά με την εισαγωγή όλων των μερών της παρτίδας και ότι η διανομή όλων των μερών της παρτίδας είναι ανιχνεύσιμη εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Το Ε.Π. πρέπει να λαμβάνει γνώση οποιουδήποτε προβλήματος ποιότητας αναφερθεί για οποιοδήποτε μέρος της παρτίδας και πρέπει να συντονίζει κάθε απαραίτητη ενέργεια σχετικά με τα εν λόγω προβλήματα και την επίλυσή τους. Τούτο πρέπει να εξασφαλίζεται με γραπτή συμφωνία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων εισαγωγέων.

29. Τόπος διεξαγωγής της δειγματοληψίας για τη διενέργεια ελέγχων εντός ΕΚ/ΕΟΧ

(α) Τα δείγματα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας και να υποβάλλονται σε ελέγχους εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Για να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας ενδέχεται να είναι προτιμότερο, να λαμβάνονται ορισμένα δείγματα κατά την διαδικασία της παραγωγής στην τρίτη χώρα. Τα δείγματα για τη διενέργεια δοκιμής στεριότητας, π.χ., θα ήταν ίσως καλύτερο να λαμβάνονται

κατά τη διάρκεια της πλήρωσης. Ωστόσο, για να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας μετά την αποθήκευση και τη μεταφορά, ορισμένα δείγματα πρέπει επίσης να λαμβάνονται μετά την παράλαβή της παρτίδας στην ΕΚ ή στον ΕΟΧ.

(β) Σε περίπτωση που δείγματα λαμβάνονται σε τρίτη χώρα, πρέπει είτε να αποστέλλονται με την παρτίδα που αντιπροσωπεύουν και υπό τις ίδιες συνθήκες με αυτήν, είτε, εάν αποστέλλονται ξεχωριστά, να αποδεικνύεται ότι τα δείγματα εξακολουθούν να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας, π.χ. με τον καθορισμό και την παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης και αποστολής. Εφόσον το Ε.Π. επιθυμεί να βασιστεί στους ελέγχους των δειγμάτων που ελήφθησαν σε τρίτη χώρα, τούτο πρέπει να αιτιολογείται βάσει τεχνικών λόγων.

Ζ. Έλεγχοι παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που έχουν εισαχθεί από τρίτη χώρα με την οποία η ΕΚ έχει συνάψει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης (ΣΑΑ)

30. Με την επιφύλαξη αντίθετων διατάξεων της συμφωνίας, η ΣΑΑ δεν αίρει την απαίτηση για το Ε.Π. εντός της ΕΚ/ΕΟΧ να πιστοποιεί μια παρτίδα πριν από την απελευθέρωσή της προς πώληση ή διάθεση εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Ωστόσο, με την επιφύλαξη λεπτομερειών της συγκεκριμένης συμφωνίας, το Ε.Π. του εισαγωγέα δύναται να βασίζεται στην επιβεβαίωση του παρασκευαστή ότι η παρτίδα έχει παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας της και τους ΚΚΠ της τρίτης χώρας και, ως εκ τούτου, δεν κρίνεται απαραίτητη η επανάληψη του συνόλου των ελέγχων. Το Ε.Π. μπορεί να πιστοποιεί την προς απελευθέρωση παρτίδα εφόσον ικανοποιείται με την εν λόγω επιβεβαίωση και εφόσον η παρτίδα έχει μεταφερθεί με τις απαιτούμενες συνθήκες και έχει παραληφθεί και αποθηκευθεί εντός ΕΚ/ΕΟΧ από εισαγωγέα, όπως ορίζεται στο μέρος Η.

31 Άλλες διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών παραλαβής και πιστοποίησης των μερικών παρτίδων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και/ή σε διαφορετικά μέρη, πρέπει να είναι ίδιες όπως στο μέρος ΣΤ.

Η. Συνήθη καθήκοντα του Ειδικευμένου Προσώπου

32 Πριν πιστοποιήσει μια παρτίδα που πρόκειται να απελευθερωθεί, το Ε.Π. πρέπει να διασφαλίσει, με αναφορά στις παραπάνω κατευθυντήριες γραμμές, ότι τηρούνται τουλάχιστον οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) η παρτίδα και η παραγωγή της συμμορφώνονται προς τις προδιαγραφές της άδειας κυκλοφορίας (συμπεριλαμβανομένης και της άδειας εισαγωγής όπου απαιτείται)

β) η παραγωγή συντελέστηκε σύμφωνα με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική ή, σε περίπτωση παρτίδας που εισήχθη από τρίτη χώρα, σύμφωνα με τα πρότυπα Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με την κοινотική Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική

γ) οι κύριες διαδικασίες παραγωγής και ελέγχων έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους και έχουν ληφθεί υπόψη οι πραγματικές συνθήκες παραγωγής και τα έγγραφα τεκμηρίωσης σχετικά με την παραγωγή

δ) οποιοσδήποτε παρεκκλίσεις ή σχεδιασμένες αλλαγές στην παραγωγή ή στον έλεγχο της ποιότητας έχουν εγκριθεί από τα αρμόδια υπεύθυνα άτομα σύμφωνα με ένα καθορισμένο σύστημα. Οποιοσδήποτε αλλαγές που συνεπάγονται τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας ή της άδειας παραγωγής έχουν κοινοποιηθεί στην αρμόδια αρχή και έχουν λάβει την έγκρισή της·

ε) έχουν διενεργηθεί όλοι οι έλεγχοι και όλες οι δοκιμές που απαιτούνται, καθώς και κάθε επιπλέον δειγματοληψία, επιθεώρηση, δοκιμή ή έλεγχος λόγω παρεκκλίσεων ή προγραμματισμένων αλλαγών·

στ) έχουν συμπληρωθεί όλα τα απαραίτητα έγγραφα τεκμηρίωσης σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο της ποιότητας και έχουν εγκριθεί από το προς τούτο εξουσιοδοτημένο προσωπικό·

ζ) έχουν διενεργηθεί όλες οι επιθεωρήσεις, όπως απαιτείται από το σύστημα διασφάλισης της ποιότητας·

η) επιπροσθέτως, το Ε.Π. πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιονδήποτε άλλο παράγοντα που γνωρίζει και που αφορά στην ποιότητα της παρτίδας.

Το Ε.Π. δύναται να αναλαμβάνει επιπλέον καθήκοντα σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία ή τις διοικητικές διαδικασίες·

33. Το Ε.Π. που βεβαιώνει τη συμμόρφωση ενός ενδιάμεσου σταδίου της παραγωγής, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 13, έχει τις ίδιες υποχρεώσεις με τις προαναφερόμενες σε σχέση με το εν λόγω στάδιο, εκτός εάν άλλως ορίζεται στη συμφωνία μεταξύ των Ε.Π..

34. Το Ε.Π. πρέπει να ενημερώνει τις γνώσεις και την πείρα του υπό το φως της τεχνικής και επιστημονικής προόδου, καθώς και των αλλαγών στη διαχείριση της ποιότητας σχετικά με τα προϊόντα που καλείται να πιστοποιήσει.

35. Εάν το Ε.Π. κληθεί να πιστοποιήσει παρτίδα ενός τύπου προϊόντος με το οποίο δεν είναι εξοικειωμένο, π.χ. επειδή ο παρασκευαστής για τον οποίο εργάζεται εισάγει νέα σειρά προϊόντων ή επειδή αρχίζει να εργάζεται για διαφορετικό παρασκευαστή, πρέπει κατ' αρχάς να διασφαλίσει ότι έχει αποκτήσει τις απαιτούμενες γνώσεις και την απαραίτητη πείρα για να εκπληρώσει τα συγκεκριμένα καθήκοντά του.

Σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις, το Ε.Π. ενδέχεται να κληθεί να κοινοποιήσει στις αρχές τις αλλαγές αυτές και μπορεί να υποβληθεί σε ανανέωση της έγκρισής του.

Θ. Επεξήγηση όρων

Ορισμένες λέξεις και φράσεις στο παρόν παράρτημα χρησιμοποιούνται με την παρακάτω ιδιαίτερη σημασία.

Παρτίδα χύμα προϊόντος: παρτίδα προϊόντος, μεγέθους που περιγράφεται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, είτε έτοιμου προς συσκευασία σε τελικούς περιέκτες ή σε μεμονωμένους περιέκτες έτοιμους προς συσκευασία σε τελικές συσκευασίες. (Μία παρτίδα χύμα προϊόντος μπορεί, π.χ., να αποτελείται από χύμα ποσότητα υγρού προϊόντος, από στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές, όπως δισκία ή κάψουλες, ή από γεμισμένες φύσιγγες).

Πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος: η πιστοποίηση σε ένα μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο από ένα Ε.Π., όπως ορίζεται στο άρθρο 22 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ και στο άρθρο 30 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, πριν από την απελευθέρωση της παρτίδας προς πώληση ή διανομή.

Επιβεβαίωση: ενυπόγραφη δήλωση σύμφωνα με την οποία μια διεργασία ή ένας έλεγχος διενεργήθηκε σύμφωνα με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική και τη σχετική άδεια κυκλοφορίας, όπως συμφωνήθηκε γραπτώς με το αρμόδιο Ε.Π. για την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της. *Επιβεβαιώνω* και *επιβεβαιωθείσα* έχουν ισοδύναμη σημασία.

Παρτίδα τελικού προϊόντος: με αναφορά στον έλεγχο του τελικού προϊόντος, μια παρτίδα τελικού προϊόντος καθορίζεται στο μέρος 2, τμήμα Ε 1 των παραρτημάτων των οδηγιών 75/318/ΕΟΚ και 81/852/ΕΟΚ. Στο πλαίσιο του παρόντος παραρτήματος, ο όρος δηλώνει συγκεκριμένα την προς απελευθέρωση παρτίδα προϊόντος στην τελική συσκευασία της.

Εισαγωγέας: ο κάτοχος της άδειας που απαιτείται δυνάμει του άρθρου 16, παράγραφος 3, της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή του άρθρου 24, παράγραφος 3, της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ για την εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων από τρίτες χώρες.

Συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης (ΣΑΑ): η "ενδεικνυόμενη συμφωνία" μεταξύ της Κοινότητας και μιας τρίτης χώρας-εξαγωγέα που αναφέρεται στο άρθρο 22, παράγραφος 1, της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ και στο άρθρο 30 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

Ειδικευμένο πρόσωπο (Ε.Π.): το πρόσωπο που ορίζεται στο άρθρο 21 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή στο άρθρο 29 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XV**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ****A. Αρχή**

1. Ο ορισμός της "παραμετρικής αποδέσμευσης" που χρησιμοποιείται στο Υποπαράρτημα αυτό βασίζεται σ' αυτόν που προτάθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Ποιότητας: "Η παραμετρική αποδέσμευση είναι ένα σύστημα αποδέσμευσης που επιβεβαιώνει ότι το προϊόν έχει την επιθυμητή ποιότητα, η οποία βασίζεται σε πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας παραγωγής, που είναι συμμορφωμένη με τις ειδικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.
2. Η παραμετρική αποδέσμευση πρέπει να συμμορφώνεται με τις βασικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, με παραρτήματα που πρέπει να εφαρμόζονται καθώς και με τις οδηγίες αυτού του Υποπαραρτημάτος.

B. Παραμετρική Αποδέσμευση

3. Είναι αποδεκτό ότι ένα περιεκτικό σύνολο των δοκιμών και ελέγχων που γίνονται κατά τη διάρκεια μιας παραγωγικής διαδικασίας, δίνει μεγαλύτερη ασφάλεια ότι το τελικό προϊόν είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές του, από τον έλεγχο του τελικού προϊόντος.
4. Η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί να γίνεται για συγκεκριμένες παραμέτρους ως εναλλακτική λύση των δοκιμών ρουτίνας των τελικών προϊόντων. Η έγκριση για παραμετρική αποδέσμευση πρέπει να δίνεται, να απορρίπτεται ή αποσύρεται από τα υπεύθυνα άτομα για την αξιολόγηση προϊόντων μαζί με τους επιθεωρητές Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

Γ. Παραμετρική Αποδέσμευση για στείρα προϊόντα

5. Αυτό το τμήμα αφορά μόνο το μέρος της παραμετρικής αποδέσμευσης που ασχολείται με την αποδέσμευση ρουτίνας των τελικών προϊόντων χωρίς τη διεξαγωγή του ελέγχου στείρότητας. Η κατάργηση αυτή του ελέγχου στείρότητας είναι έγκυρη μόνο όταν έχει αποδειχθεί ότι οι προκαθορισμένες αξιολογημένες συνθήκες στείρότητας έχουν επιτευχθεί.
6. Ο έλεγχος στείρότητας δίνει μόνο τη δυνατότητα ανακάλυψης ενός μεγάλου σφάλματος του συστήματος διασφάλισης στείρότητας λόγω των στατιστικών περιορισμών της μεθόδου.
7. Η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί να επιτραπεί όταν οι πληροφορίες που αποδεικνύουν τη σωστή παρασκευή της παρτίδας, παρέχουν ικανοποιητική εξασφάλιση από μόνες τους, ότι η διαδικασία

που έχει σχεδιαστεί και αξιολογηθεί για να επιβεβαιώνει τη στειρότητα του προϊόντος, έχει επιτευχθεί.

8. Στο παρόν στάδιο η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί μόνο να εγκριθεί για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη.
9. Μέθοδοι αποστείρωσης που είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, οι οποίες χρησιμοποιούν ατμό, ξηρή θερμότητα ή ιονίζουσα ακτινοβολία μπορούν να εξετασθούν για παραμετρική αποδέσμευση.
10. Είναι απίθανο ένα εντελώς νέο προϊόν να θεωρηθεί κατάλληλο για παραμετρική αποδέσμευση, γιατί μια περίοδος με ικανοποιητικά αποτελέσματα του ελέγχου στειρότητας, είναι μέρος των κριτηρίων αποδοχής. Σε περιπτώσεις που ένα νέο προϊόν έχει μικρή διαφοροποίηση για τη διασφάλιση στειρότητας τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχετικές υπάρχουσες πληροφορίες από τον έλεγχο στειρότητας άλλων προϊόντων.
11. Πρέπει να γίνεται "ανάλυση κινδύνου" στα συστήματα διασφάλισης στειρότητας, η οποία να εστιάζεται στην εκτίμηση της αποδέσμευσης μη-στείρων προϊόντων.
12. Ο παρασκευαστής κατασκευαστής πρέπει να έχει καλό ιστορικό συμμόρφωσης με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.
13. Όταν αξιολογείται η συμμόρφωση με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το ιστορικό της μη-στειρότητας προϊόντων και των αποτελεσμάτων των ελέγχων στειρότητας που διεξήχθησαν στο συγκεκριμένο προϊόν και προϊόντων που παρουσιάζονται με όμοια ή παρόμοια συστήματα διασφάλισης στειρότητας.
14. Στο υποστατικό παρασκευής και αποστείρωσης πρέπει να είναι παρόντες ένας προσοντούχος πεπειραμένος στη διασφάλιση της στειρότητας μηχανικός και ένας προσοντούχος μικροβιολόγος.
15. Ο σχεδιασμός και η αρχική αξιολόγηση ενός προϊόντος, πρέπει να διασφαλίζουν ότι η ακεραιότητα διατηρείται υπό όλες τις σχετικές συνθήκες.
16. Το σύστημα ελέγχου των αλλαγών πρέπει να απαιτεί αναθεώρηση των αλλαγών από το προσωπικό που διασφαλίζει τη στειρότητα.
17. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που να ελέγχει τη μικροβιολογική μόλυνση του προϊόντος πριν την αποστείρωση.
18. Δεν πρέπει να υπάρχει πιθανότητα ανάμιξης των αποστειρωμένων και μη προϊόντων. Αυτή τη διαβεβαίωση μπορούν να μας την παρέχουν φυσικοί φραγμοί ή επικυρωμένα ηλεκτρονικά συστήματα.

19. Τα αρχεία των αποστειρώσεων πρέπει να ελέγχονται για τη συμμόρφωση τους με τις προδιαγραφές από δύο τουλάχιστο ανεξάρτητα συστήματα. Αυτά τα συστήματα μπορεί να αποτελούνται από δυο πρόσωπα ή από ένα επικυρωμένο ηλεκτρονικό υπολογιστή και ένα πρόσωπο.
20. Τα ακόλουθα επιπρόσθετα στοιχεία πρέπει να επιβεβαιώνονται πριν την αποδέσμευση κάθε παρτίδας προϊόντος:
- Όλοι οι προγραμματισμένοι έλεγχοι συντήρησης και δοκιμασίες ρουτίνας του αποστειρωτή έχουν ολοκληρωθεί
 - Όλες οι επιδιορθώσεις και τροποποιήσεις έχουν εγκριθεί από το μηχανικό υπεύθυνο για τη διασφάλιση της στειρότητας και το μικροβιολόγο.
 - Όλα τα όργανα είναι βαθμονομημένα.
 - Ο αποστειρωτής έχει πρόσφατα επικυρωθεί για το φορτίο του προϊόντος που αποστειρώνεται.
21. Όταν παραχωρηθεί παραμετρική αποδέσμευση, η απόφαση για την αποδέσμευση ή απόρριψη μιας παρτίδας πρέπει να βασίζεται στις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Η μη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές της παραμετρικής αποδέσμευσης δεν μπορεί να ανατραπεί από την επιτυχία του ελέγχου στειρότητας.

Δ. Επεξήγηση όρων

Παραμετρική Αποδέσμευση

Λέγοντας "παραμετρική αποδέσμευση" εννοούμε ένα σύστημα αποδέσμευσης που επιβεβαιώνει ότι το προϊόν έχει την επιθυμητή ποιότητα, η οποία βασίζεται σε πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας παραγωγής και στη συμμόρφωση με τις ειδικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

Σύστημα Διασφάλισης Στειρότητας

Είναι το σύνολο των ρυθμίσεων που γίνονται για τη διασφάλιση της στειρότητας των προϊόντων.

Για προϊόντα που αποστειρώνονται στο τελικό περιέκτη ισχύουν τα ακόλουθα στάδια:

1. Σχεδιασμός προϊόντος
2. Γνώση και αν είναι δυνατό μικροβιολογικός έλεγχος των πρώτων υλών και βοηθητικών μέσων (π.χ. αέρια, λιπαντικά)
3. Περιορισμός της μόλυνσης της παραγωγικής διαδικασίας για να αποφευχθεί η ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός των μικροοργανισμών στο προϊόν. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με:

- ο Καθαρισμό των επιφανειών που έρχονται σε επαφή με το προϊόν
 - ο Παρεμπόδιση της μόλυνσης του αέρα με τη χρησιμοποίηση καθαρών χώρων.
 - ο Χρησιμοποίηση ορίων χρόνου για τις διαφορές διαδικασίες
 - ο Στάδια διήθησης όπου είναι εφαρμόσιμο.
4. Παρεμπόδιση της ανάμιξης στείρων και μη-στείων προϊόντων
 5. Διατήρηση της ακεραιότητας του προϊόντος
 6. Διαδικασία αποστείρωσης
 7. Το σύνολο του Συστήματος Ποιότητας το οποίο περιέχει το Σύστημα Διασφάλισης Στεριότητας π.χ. έλεγχο των αλλαγών, εκπαίδευση, γραπτές διαδικασίες, έλεγχους αποδέσμευσης, προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση, ανάλυση σφαλμάτων, παρεμπόδιση ανθρώπινου λάθους, επικύρωση, βαθμονόμηση κλπ.»

Έγινε στις 31 Αυγούστου 2004.

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΑΚΚΕΛΙΔΟΥ,
Υπουργός Υγείας.