



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 135

29 Ιανουαρίου 2009

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Καθορισμός των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης».

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΑΠΟΦΑΣΗ Δ.Σ. ΕΟΦ
(Αρ. Απόφασης 0-833/18η/6.10.2008)

Έχοντας υπ' όψη:

1. Τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1β) και 10) και του άρθ. 2 του ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α'3) όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το αρθ. 1 του ν. 1965/1991 (ΦΕΚ Α'146)

2. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. ΔΥΓ 3 (α) /83657/27.1.2006 (ΦΕΚ Β'59) κοινής υπουργικής απόφασης περί «Εναρμό-

νισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ. 2001/83/ΕΚ (L.311 28.11.2001)».

3. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. ΔΥΓ 3 α /7567/6.8.2008 (ΦΕΚ Β' 1562) κοινής υπουργικής απόφασης περί «Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ. 2003/94/ΕΚ».

4. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. 313314/28.1.1994 (ΦΕΚ Β'52) υπουργικής απόφασης «θέσπιση γενικών αρχών φαρμάκων προοριζόμενων για Κτηνιατρική χρήση» σε συμμόρφωση με την ΟΔ. 91/412/ΕΟΚ (L. 228 18.8.1991).

5. Την ΟΔ.91/356/ΕΟΚ (L.193 17.10.1991)) όπως συμπληρώθηκε με την ΟΔ. 2003/94(L .262 14.10.2003) και ΟΔ. 91/412/ΕΟΚ (L. 228 18.8.1991) αντίστοιχα.

Α. Καθορίζουμε τις Κατευθυντήριες Γραμμές της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης».

ΟΔΗΓΟΣ ΚΑΝΟΝΩΝ ΚΑΛΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΑΙ
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΜΕΡΟΣ 1

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ
ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΑ (CHAPTERS)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

- Αρχή
- Διασφάλιση Ποιότητας
- Κανόνες Καλής Παραγωγής φαρμακευτικών προϊό-
των (ΚΚΠ- GMP).

● Έλεγχος Ποιότητας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

- Αρχή
- Γενικά
- Στελεχικό Προσωπικό
- Εκπαίδευση
- Υγιεινή Προσωπικού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

- Αρχή
- Εγκαταστάσεις
- Γενικά
- Χώροι Παραγωγής
- Χώροι Αποθήκευσης
- Βοηθητικοί χώροι

● Εξοπλισμός

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

- Αρχή
- Γενικά
- Απαιτούμενα έγγραφα
- Προδιαγραφές
- ο Προδιαγραφές για πρώτες ύλες και υλικά συσκευ-
ασίας
- ο Προδιαγραφές για Ενδιάμεσα και Χύμα Προϊόντων

- ο Προδιαγραφές για Τελικό Προϊόν

- Μέθοδοι Παραγωγής και Οδηγίες Παραγωγής
- Οδηγίες Συσκευασίας
- Δελτία παραγωγής παρτίδας
- Δελτία συσκευασίας παρτίδας
- Διαδικασίες και γραπτά στοιχεία

- Παραλαβή
- Δειγματοληψία
- Έλεγχος
- Διάφορα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΡΑΓΩΓΗ

- Αρχή
- Γενικά
- Πρόληψη Διασταυρούμενης Επιμόλυνσης στην Πα-
ραγωγή

- Έλεγχος και Επιβεβαίωση Αξιοπιστίας

- Πρώτες Ύλες

- Παραγωγικές Διαδικασίες: Ενδιάμεσα και Χύμα Προ-
ϊόντα

- Υλικά Συσκευασίας

- Διαδικασίες Συσκευασίας

- Τελικά Απορριφθέντα, Ανακακτιθέντα και Επιστρα-
φέντα Προϊόντα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

- Αρχή
- Γενικά
- Κανόνες Καλής εργαστηριακής Πρακτικής
- Τεκμηρίωση
- Δειγματοληψία
- Έλεγχος
- Πρόγραμμα Εξελισσόμενης Σταθερότητας (On going
stability

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜ-
ΒΟΛΑΙΟΥ

- Αρχή
- Γενικά
- Δότης βάσει Συμβολαίου
- Αποδέκτης βάσει Συμβολαίου
- Το Συμβόλαιο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟ-
ΝΤΟΣ

- Αρχή
 - Παράπονα
 - Ανάκληση
- ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
- Αρχή

ΜΕΡΟΣ 2

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΩΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ (ANNEXES)

Παράρτημα 1: Παραγωγή Στείρων Φαρμακευτικών
Προϊόντων

- Αρχή
- Γενικά
- Τεχνικές απομόνωσης
- Τεχνολογία εμφύσησης /πλήρωσης /σφράγισης
- Προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη
- Ασηπτική παραγωγή
- Προσωπικό
- Εγκαταστάσεις
- Εξοπλισμός
- Υγιεινή
- Παραγωγή
- Αποστείρωση
- Θερμική αποστείρωση
- Αποστείρωση με υγρή θέρμανση
- Ξηρά θερμότης
- Αποστείρωση δι` ακτινοβολίας
- Αποστείρωση με Αιθυλενοξείδιο
- Διήθηση φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων δεν
είναι δυνατή η αποστείρωση στον τελικό περιέκτη
- Τελική επεξεργασία Στείρων προϊόντων
- Έλεγχος Ποιότητας

Παράρτημα 2: Παραγωγή Βιολογικών φαρμακευτικών
προϊόντων για τον άνθρωπο

- Σκοπός
- Γενικά
- Προσωπικό
- Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός
- Διαμονή και περιποίηση των ζώων
- Τεκμηρίωση
- Παραγωγή
- Πρώτες Ύλες
- Σύστημα αριθμού παρτίδας σπόρων και τράπεζας
κυττάρων
- Γενικές αρχές για τον τρόπο εργασίας

- Έλεγχος ποιότητας
- Παράρτημα 3: Παραγωγή Ραδιοφαρμακευτικών Προϊόντων
 - Αρχή
 - Προσωπικό
 - Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός
 - Παραγωγή
 - Έλεγχος ποιότητας
 - Διανομή και Ανακλήσεις
- Παράρτημα 4: Παραγωγή Κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων εκτός από Τα Ανοσολογικά
 - Παραγωγή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια
 - Παραγωγή Εξωπαρασιτοκτόνων
 - Παραγωγή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν Πενικιλίνες
 - Διατήρηση δειγμάτων
 - Στείρα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα
- Παράρτημα 5: Παραγωγή Ανοσολογικών Κτηνιατρικών Προϊόντων
 - Αρχή
 - Προσωπικό
 - Εγκαταστάσεις
 - Εξοπλισμός
 - Ζώα και διαμονή αυτών
 - Απολύμανση-διάθεση αποβλήτων
 - Παραγωγή
 - Πρώτες ύλες
 - Έλεγχος ποιότητας
- Παράρτημα 6: Παραγωγή Ιατρικών Αερίων
 - Αρχή
 - Προσωπικό
 - Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός
 - Τεκμηρίωση
 - Παραγωγή
 - Έλεγχος ποιότητας
 - Αποθήκευση και απελευθέρωση
 - Γλωσσάριο
- Παράρτημα 7: Παραγωγή προϊόντων Φυτικής προέλευσης
 - Αρχή
 - Εγκαταστάσεις
 - Αποθηκευτικοί χώροι
 - Χώροι παραγωγής
 - Τεκμηρίωση
 - Προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες
 - Οδηγίες για την επεξεργασία
 - Δειγματοληψία
 - Έλεγχος ποιότητας
- Παράρτημα 8: Δειγματοληψία πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας
 - Αρχή
 - Προσωπικό
 - Πρώτες ύλες
 - Υλικά συσκευασίας
- Παράρτημα 9: Παραγωγή Υγρών ,Κρεμών και Αλοιφών
 - Αρχή
 - Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός
 - Παραγωγή
- Παράρτημα 10: Παραγωγή Αερολυμάτων Σταθερών Δόσεων υπό πίεση για Εισπνοές
 - Αρχή
- Γενικά
 - Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός
 - Παραγωγή και Έλεγχος ποιότητας
- Παράρτημα 11: Μηχανογραφικά Συστήματα
 - Αρχή
 - Προσωπικό
 - Αξιοπιστία
 - Το Σύστημα
- Παράρτημα 12: Χρήση Ιονίζουσας Ακτινοβολίας στην Παραγωγή Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - Εισαγωγή
 - Υπευθυνότητες
 - Δοσιμετρία
 - Επικύρωση αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας
 - Δοκιμαστική λειτουργία της μονάδας Ακτινοβολήσης
 - Γενικά
 - Διατάξεις Ακτινοβολήσης με ακτίνες γ
 - Διατάξεις ακτινοβολήσης με δέσμη ηλεκτρονίων
 - Διαδικασία επαναλειτουργίας
 - Εγκαταστάσεις
 - Επεξεργασία
 - Διατάξεις Ακτινοβολήσης με ακτίνες γ
 - Διατάξεις ακτινοβολήσης με δέσμη ηλεκτρονίων
 - Τεκμηρίωση
 - Μικροβιολογική παρακολούθηση
- Παράρτημα 13: Παραγωγή υπό Έρευνα Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - Εισαγωγή
 - Λεξιλόγιο
 - Διαχείριση ποιότητας
 - Προσωπικό
 - Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός
 - Τεκμηρίωση
 - Προδιαγραφές και οδηγίες
 - Παραγγελία
 - Φάκελος προδιαγραφών του προϊόντος
 - Συνταγές Παραγωγής και οδηγίες Επεξεργασίας
 - Οδηγίες Συσκευασίας
 - Αρχεία επεξεργασίας ελέγχου και συσκευασίας
- παρτίδας
 - Παραγωγή
 - Υλικά συσκευασίας
 - Διαδικασίες παραγωγής
 - Αρχές που εφαρμόζονται σε προϊόν σύγκρισης
 - Λειτουργία τυφλοποίησης
 - Κώδικας τυχαιοποίησης
 - Συσκευασία
 - Επισήμανση
 - Έλεγχος ποιότητας
 - Αποδέσμευση παρτίδας
 - Μεταφορά
 - Παράπονα
 - Ανακλήσεις και Επιστροφές
 - Καταστροφή
- Παράρτημα 14: Παραγωγή Φαρμακευτικών προϊόντων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος
 - Αρχή
 - Διαχείριση Ποιότητας
 - Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

- Συλλογή Αίματος και Πλάσματος
- Η ανιχνευσιμότητα και τα μέτρα που εφαρμόζονται μετά τη συλλογή
 - Έλεγχος της Παραγωγής και της Ποιότητας
 - Διαχείριση των δειγμάτων
 - Απόρριψη του Αίματος, Πλάσματος ή ενδιάμεσων προϊόντων που δεν έχουν γίνει αποδεκτά
- Παράρτημα 15: Έλεγχος Καταλληλότητας και Επικύρωση Αξιοπιστίας
 - Αρχή
 - Προγραμματισμός και διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας
 - Τεκμηρίωση
 - Έλεγχος καταλληλότητας
 - Έλεγχος Καταλληλότητας Σχεδιασμού
 - Έλεγχος Καταλληλότητας της Εγκατάστασης
 - Έλεγχος Καταλληλότητας της Λειτουργίας
 - Έλεγχος Καταλληλότητας της Συνολικής Απόδοσης
 - Έλεγχος Καταλληλότητας (εν λειτουργία) εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμών
 - Επικύρωση Αξιοπιστίας της Παραγωγικής διαδικασίας
 - Γενικές παρατηρήσεις
 - Εκ των προτέρων Επικύρωση της Αξιοπιστίας (Prospective Validation)
 - Ταυτόχρονη Επικύρωση της Αξιοπιστίας (Concurrent Validation)
 - Αναδρομική Επικύρωση της Αξιοπιστίας (Retrospective Validation)
 - Επικύρωση Αξιοπιστίας διαδικασίας καθαρισμού
 - Έλεγχος αλλαγών
 - Εκ νέου επικύρωση αξιοπιστίας
 - Γλωσσάριο
- Παράρτημα 16: Πιστοποίηση από Ειδικευμένο Πρόσωπο και Απελευθέρωση Παρτίδας
 - Πεδίο εφαρμογής
 - Αρχή
 - Εισαγωγή
 - Γενικές παρατηρήσεις
 - Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων παρασκευασμένων εντός της ΕΚ / ΕΟΧ
 - Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που εισάγονται από Τρίτη Χώρα
 - Έλεγχοι παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που έχουν εισαχθεί από Τρίτη Χώρα με την οποία η ΕΚ έχει συνάψει Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRA)
 - Καθήκοντα του Ειδικευμένου Προσώπου
 - Γλωσσάριο
- Παράρτημα 17: Παραμετρική Απελευθέρωση
 - Αρχή
 - Παραμετρική Απελευθέρωση
 - Παραμετρική Απελευθέρωση για Στείρα προϊόντα
 - Γλωσσάριο
- Παράρτημα 18: Κανόνες Καλής Παραγωγής Δραστικών Ουσιών

Οι Βασικές απαιτήσεις για τις Δραστικές Ουσίες που χρησιμοποιούνται ως Πρώτες Ύλες

Από τον Οκτώβριο του 2005 καλύπτεται από το ΜΕ-ΡΟΣ II
- Παράρτημα 19: Δείγματα Αναφοράς και Διατήρησης
 - Σκοπός
 - Γενικές Αρχές
 - Διάρκεια Αποθήκευσης
 - Μέγεθος των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης
 - Συνθήκες Αποθήκευσης
 - Γραπτή Συμφωνία
 - Δείγματα Αναφοράς-Γενικά σημεία
 - Δείγματα διατήρησης -Γενικά σημεία
 - Δείγματα αναφοράς και διατήρησης κατά την παράλληλη εισαγωγή /διανομή προϊόντων
 - Δείγματα αναφοράς και διατήρησης σε περίπτωση διακοπής λειτουργίας Παρασκευαστή
- Παράρτημα 20: Διαχείριση κινδύνου στην Ποιότητα (Quality Risk Management)
 - Πίνακας Περιεχομένων
 - Πρόλογος και Πεδίο Εφαρμογής
 - Εισαγωγή
 - Πεδίο εφαρμογής
 - Αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας
 - Γενική Διαδικασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας
 - Υπευθυνότητες
 - Έναρξη της Διαδικασίας Διαχείρισης του Κινδύνου Ποιότητας
 - Αξιολόγηση του κινδύνου
 - Έλεγχος του Κινδύνου
 - Επικοινωνία του κινδύνου
 - Ανασκόπηση του Κινδύνου
 - Μεθοδολογία Διαχείρισης του Κινδύνου
 - Εφαρμογή της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στη Βιομηχανία και τις Κανονιστικές Διαδικασίες
 - Ορισμοί
 - Βιβλιογραφία
- Παράρτημα I: Μέθοδοι Διαχείρισης του Κινδύνου και Μέσα
 - Βασικές Μέθοδοι Διευκόλυνσης Διαχείρισης Κινδύνου
 - Ανάλυση αποτελεσμάτων τρόπου αποτυχίας (FMEA)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως (εων)
 - Τρόπος Αποτυχίας, Ανάλυση Αποτελεσμάτων και Κρισιμότητας (FMECA)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως (ων)
 - Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση (Fault Tree Analysis-FTA)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως (ων)
 - Ανάλυση Επικινδυνότητας και Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου (HACCP)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως(ων)
 - Ανάλυση της δυνατότητας χειρισμού της επικινδυνότητας (HAZOP)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως (ων)
 - Προκαταρκτική Ανάλυση Επικινδυνότητας (PHA)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως (ων)
 - Διαβάθμιση Κινδύνου και Διαχωρισμός (Filtering)
 - Πιθανοί τομείς χρήσεως (ων)
 - Υποστηρικτικά Στατιστικά Μέσα
 - Παράρτημα II:
 1. Πιθανές Εφαρμογές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας
 - Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα Ολοκληρωμένης Διαχείρισης Ποιότητας
 - Τεκμηρίωση
 - Κατάρτιση και εκπαίδευση

- Ελαττώματα ποιότητας
 - Εξέταση / Επιθεώρηση
 - Περιοδική εξέταση
 - Διαχείριση Μεταβολής/Έλεγχος Μεταβολής
 - Συνεχής βελτίωση
2. Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα των Κανονιστικών Διαδικασιών
Δραστηριότητες επιθεώρησης και αξιολόγησης
3. Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της ανάπτυξης
4. Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας για Εγκαταστάσεις, Εξοπλισμό και Βοηθητικά μέσα
- Σχεδιασμός εγκατάστασης/ εξοπλισμού
 - Ζητήματα υγιεινής στις εγκαταστάσεις
 - Ιδιότητες της εγκατάστασης/ του εξοπλισμού/ των βοηθητικών μέσων
 - Καθαρισμός του εξοπλισμού και έλεγχος περιβάλλοντος
 - Βαθμονόμηση/ προληπτική συντήρηση
 - Συστήματα με υπολογιστή και εξοπλισμός ελεγχόμενος από υπολογιστή
5. Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Διαχείρισης Υλικών
- Αξιολόγηση και εκτίμηση των προμηθευτών και των συμβαλλόμενων παραγωγών
 - Πρώτη ύλη
 - Χρήση των υλικών
 - Αποθήκευση, διοικητική μέριμνα και συνθήκες κατανομής
6. Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Παραγωγής
- Αξιολόγηση της αξιοπιστίας
 - Δειγματοληψία και έλεγχος κατά τη διαδικασία
 - Προγραμματισμός παραγωγής
7. Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα Εργαστηριακού Ελέγχου και των Μελετών Σταθερότητας
- Αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών
 - Περίοδος επανελέγχου/ ημερομηνία λήξης
8. Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Συσκευασίας και της Επισήμανσης
- Σχεδιασμός συσκευασίας
 - Επιλογή του συστήματος για το κλείσιμο του περιέκτη
 - Έλεγχοι της επισήμανσης

ΜΕΡΟΣ Ι
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Αρχή

Ο κάτοχος Άδειας Παραγωγής πρέπει να παρασκευάζει φαρμακευτικά προϊόντα με τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται, ότι είναι κατάλληλα για την χρήση, για την οποία προορίζονται, ότι είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Άδειας Κυκλοφορίας τους και ότι δεν εκθέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο εξαιτίας μη επαρκούς ασφάλειας, ποιότητας ή αποτελεσματικότητας. Η επίτευξη αυτού του σκοπού ποιότητας είναι ευθύνη της ανώτερης διοίκησης και απαιτεί την συμμετοχή και την ανάληψη ευθύνης εκ μέρους του προσωπικού σε πολλά διαφορετικά τμήματα και σε όλα τα επίπεδα μέσα στην επιχείρηση, εκ μέρους των προμηθευτών της επιχείρησης και εκ μέρους των διανομέων. Για να επιτευχθεί ο σκοπός της ποιότητας με αξιόπιστο τρόπο πρέπει να υπάρξει ένα σύστημα Διασφάλισης της Ποιότητας, το οποίο να έχει σχεδιασθεί κατάλληλα και να έχει εφαρμοσθεί σωστά και το οποίο να ενσωματώνει την Ορθή Πρακτική κατά την Παραγωγή και με τον τρόπο αυτό να επιτυγχάνεται ο Έλεγχος Ποιότητας. Πρέπει να είναι πλήρως τεκμηριωμένο και να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητά του. Όλα τα τμήματα του συστήματος Διασφάλισης Ποιότητας πρέπει να εφοδιασθούν επαρκώς με κατάλληλο προσωπικό και κατάλληλες και επαρκείς εγκαταστάσεις, εξοπλισμό και χώρους. Υπάρχουν πρόσθετες νομικές ευθύνες για τον κάτοχο της Άδειας Παραγωγής και για το(τα) Ειδικευμένο(α) Πρόσωπο(α).

1.1. Οι βασικές έννοιες για τη Διασφάλιση Ποιότητας, τους Κανόνες Καλής Παραγωγής, τον Έλεγχο της Ποιότητας και το Διαχείριση κινδύνου στην ποιότητα Quality Risk Management αλληλοσυνδέονται. Περιγράφονται εδώ προκειμένου να δοθεί έμφαση στις σχέσεις τους και το θεμελιώδη ρόλο τους στην παραγωγή και τον έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων.

Διασφάλιση Ποιότητας

1.2. Η Διασφάλιση Ποιότητας είναι μια έννοια που κυμαίνεται σε ευρεία περιοχή και η οποία καλύπτει όλα τα θέματα, τα οποία το καθένα ή όλα μαζί επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος. Αποτελεί το συνολικό άθροισμα των οργανωμένων ρυθμίσεων, που γίνονται με σκοπό να εξασφαλίζεται, ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν την ποιότητα, που απαιτείται για την χρήση, για την οποία προορίζονται. Συνεπώς, η Διασφάλιση της Ποιότητας ενσωματώνει τους Κανόνες Καλής Παραγωγής μαζί με άλλους παράγοντες εκτός του πεδίου εφαρμογής αυτού του Οδηγού.

Το σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας που είναι κατάλληλο για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να εξασφαλίζει ότι:

(i) τα φαρμακευτικά προϊόντα σχεδιάζονται και αναπτύσσονται κατά τρόπο που λαμβάνει υπόψη τις απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής

(ii) οι εργασίες παραγωγής και ελέγχου καθορίζονται με σαφήνεια και έχουν υιοθετηθεί από τους Κανόνες Καλής Παραγωγής

(iii) καθορίζονται με σαφήνεια οι ευθύνες διοίκησης

(iv) γίνονται ρυθμίσεις για την παραγωγή, την προμήθεια και την χρήση των σωστών υλών και υλικών συσκευασίας,

(v) διεξάγονται όλοι οι αναγκαίοι έλεγχοι στα ενδιά-

μεσα προϊόντα και διεξάγονται οποιοδήποτε έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής και αξιολογήσεις της αξιοπιστίας,

(vi) το τελικό προϊόν έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σωστά, σύμφωνα με καθορισμένες διαδικασίες,

(vii) τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πωλούνται ή τίθενται σε κυκλοφορία πριν το Ειδικευμένο Πρόσωπο να πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παραγωγής έχει παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιουδήποτε άλλους κανονισμούς σχετικούς με την παραγωγή, τον έλεγχο και την αποδέσμευση των φαρμακευτικών προϊόντων,

(viii) υφίστανται ικανοποιητικές ρυθμίσεις για να εξασφαλίζουν, όσο αυτό είναι δυνατόν, ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα αποθηκεύονται, διανέμονται και ακολουθούν χειρίζονται με τρόπο, ώστε η ποιότητα να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους,

(ix) υπάρχει διαδικασία για Αυτό-Επιθεώρηση και/ ή εξέταση ποιότητας, με την οποία τακτικά αξιολογείται η αποτελεσματικότητα και η δυνατότητα εφαρμογής του συστήματος Διασφάλισης Ποιότητας.

1.1. Κανόνες Καλής Παραγωγής για Φαρμακευτικά Προϊόντα (GMP)

1.3 Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής είναι το μέρος εκείνο της Διασφάλισης Ποιότητας, με το οποίο διασφαλίζεται, ότι τα προϊόντα συστηματικά παράγονται ομοιόμορφα και ελέγχονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας, που είναι κατάλληλα για την χρήση, για την οποία προορίζονται και όπως απαιτείται από την Άδεια Κυκλοφορίας ή τις προδιαγραφές του προϊόντος.

Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής αναφέρονται τόσο στην παραγωγή όσο και στον έλεγχο ποιότητας. Οι βασικές απαιτήσεις των GMP είναι ότι:

(i) όλες οι διαδικασίες παραγωγής καθορίζονται με σαφήνεια, επανεξετάζονται συστηματικά υπό το φως της εμπειρίας και καταδεικνύεται ότι είναι ικανές να παράγουν συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα με την απαιτούμενη ποιότητα και ότι συμφωνούν με τις προδιαγραφές τους.

(ii) τα κρίσιμα στάδια των διαδικασιών παραγωγής και οι σημαντικές αλλαγές στη διαδικασία υπόκεινται σε έλεγχο της αξιοπιστίας,

(iii) Παρέχονται όλα τα αναγκαία μέσα για τα GMP, συμπεριλαμβανομένων:

- του κατάλληλα ειδικευμένου και εκπαιδευμένου προσωπικού,

- των επαρκών εγκαταστάσεων και χώρων,

- του κατάλληλου εξοπλισμού και υπηρεσιών,

- των σωστών υλικών, περιεκτών και ετικετών,

- των εγκεκριμένων διαδικασιών και οδηγιών,

- της κατάλληλης αποθήκευσης και μεταφοράς,

(iv) οι οδηγίες και οι διαδικασίες έχουν γραφεί με καθοδηγητικό τρόπο σε γλώσσα σαφή και χωρίς διφορούμενες έννοιες, εφαρμόσιμη ειδικά στο συγκεκριμένο πλαίσιο εργασίας

(v) οι χειριστές εκπαιδεύονται να διεξάγουν σωστά τις διαδικασίες

(v) δημιουργούνται αρχεία, χειρόγραφα και/ ή με όργανα καταγραφής, κατά την παραγωγή, τα οποία δείχνουν ότι πραγματικά έγιναν όλα τα στάδια που απαιτούνται από τις συγκεκριμένες διαδικασίες και οδηγίες και ότι η ποσότητα και η ποιότητα του προϊόντος ήταν η αναμενόμενη. Οποιοσδήποτε σημαντικές αποκλίσεις έχουν πλήρως καταγραφεί και διερευνηθεί.

(vi) τηρούνται με μορφή κατάλληλη και προσβάσιμη στα αρχεία για την παραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της διανομής, τα οποία δίνουν τη δυνατότητα για αναδρομική ανίχνευση του πλήρους ιστορικού της παρτίδας,

(vii) η διανομή (χονδρική πώληση) των προϊόντων ελαχιστοποιεί κάθε κίνδυνο για την ποιότητα τους

(viii) είναι διαθέσιμο ένα σύστημα για ανάκληση κάθε παρτίδας προϊόντος, από την πώληση ή τον εφοδιασμό,

(ix) εξετάζονται τα παράπονα σχετικά με τα προϊόντα, που διατίθενται στο εμπόριο, τα αίτια για ποιοτικά ελαττώματα διερευνώνται και λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα σχετικά με τα ελαττωματικά προϊόντα και προκειμένου να αποφευχθεί η εκ νέου εμφάνιση τους

Έλεγχος Ποιότητας

1.3 Ο έλεγχος ποιότητας είναι το μέρος των Κανόνων Καλής Παραγωγής το οποίο περιλαμβάνει τη δειγματοληψία, τις προδιαγραφές και τον έλεγχο και το οποίο μαζί με τις διαδικασίες διοργάνωσης, τεκμηρίωσης και αποδέσμευσης εξασφαλίζει ότι πραγματικά διεξάγονται οι αναγκαίοι και σχετικοί έλεγχοι και ότι τα υλικά δεν αποδεσμεύονται προς χρήση, ούτε τα προϊόντα αποδεσμεύονται προς πώληση ή προμήθεια μέχρι να έχει κριθεί ότι είναι ικανοποιητική η ποιότητα τους.

Οι βασικές απαιτήσεις του Ελέγχου Ποιότητας είναι ότι:

(i) διατίθενται επαρκείς παροχές(διευκολύνσεις), εκπαιδευμένο προσωπικό και εγκεκριμένες διαδικασίες για τη δειγματοληψία, την επιθεώρηση και τον έλεγχο των αρχικών υλικών, των υλικών συσκευασίας, των ενδιάμεσων προϊόντων, των χύμα και των τελικών προϊόντων και όπου είναι κατάλληλο για την παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών για τους σκοπούς της GMP,

(ii) από τα αρχικά υλικά, τα υλικά συσκευασίας, τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα χύμα προϊόντα και τα τελικά προϊόντα λαμβάνονται δείγματα από προσωπικό και με μεθόδους που έχουν εγκριθεί από τον Έλεγχο ποιότητας,

(iii) αξιολογείται η αξιοπιστία των μεθόδων ελέγχου,

(iv) τηρούνται αρχεία, χειρόγραφα και/ ή με όργανα καταγραφής, τα οποία δείχνουν ότι διεξάγονται πραγματικά όλες οι απαιτούμενες διαδικασίες δειγματοληψίας, επιθεώρησης και ελέγχου. Οποιοσδήποτε αποκλίσεις καταγράφονται και διερευνώνται πλήρως,

(v) τα τελικά προϊόντα περιέχουν δραστικά συστατικά, που συμφωνούν με την ποιοτική και την ποσοτική σύνθεση της Άδειας Κυκλοφορίας, έχουν την απαιτούμενη καθαρότητα και περιέχονται μέσα στους δικούς τους περιέκτες και φέρουν την ορθή επισήμανση,

(vi) τηρούνται αρχεία με τα αποτελέσματα της επιθεώρησης και ότι ο έλεγχος των υλικών, των ενδιάμεσων, των χύμα και των τελικών προϊόντων αξιολογείται τυπικά έναντι των προδιαγραφών. Η αξιολόγηση του προϊόντος περιλαμβάνει εξέταση και αξιολόγηση της σχετικής τεκμηρίωσης παραγωγής και αξιολόγηση των αποκλίσεων από τις καθορισμένες διαδικασίες,

(vii) δεν αποδεσμεύεται καμία παρτίδα προϊόντος προς πώληση ή εφοδιασμό πριν από την πιστοποίηση από Ειδικευμένο Πρόσωπο ότι αυτή συμφωνεί με τις απαιτήσεις της Άδειας Κυκλοφορίας,

(viii) διατηρούνται επαρκή δείγματα αναφοράς των αρχικών υλικών και των προϊόντων προκειμένου να επιτρέπεται η μελλοντική εξέταση του προϊόντος, αν είναι αναγκαίο, και ότι το προϊόν διατηρείται στην τελική του συσκευασία εκτός αν παραχθούν κατ' εξαίρεση μεγάλες συσκευασίες.

Ανασκόπηση Ποιότητας του Προϊόντος

1.4 Τακτικές περιοδικές ή κυλιόμενες ανασκοπήσεις ποιότητας όλων των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων αποκλειστικά για εξαγωγή πρέπει να διεξάγονται με σκοπό να επιβεβαιώνεται η ομοιομορφία της υφιστάμενης διαδικασίας, η καταλληλότητα των ισχυουσών προδιαγραφών τόσο για τις ά ύλες όσο και για το τελικό προϊόν, ώστε να *υπογραμμίζονται οι οποιοσδήποτε τάσεις και να εντοπίζονται οι βελτιώσεις του προϊόντος και της διαδικασίας. Τέτοιες εξετάσεις κανονικά πρέπει να διεξάγονται και να τεκμηριώνονται ετησίως, λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες εξετάσεις και πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

(i) Εξέταση των ά υλών και των υλικών συσκευασίας που χρησιμοποιούνται για το προϊόν, ειδικά εκείνα από νέους προμηθευτές

(ii) Εξέταση των κρίσιμων ελέγχων κατά την παραγωγή και των αποτελεσμάτων του τελικού προϊόντος.

(iii) Εξέταση όλων των παρτίδων που απέτυχαν να ικανοποιήσουν την(τις) προδιαγραφή(ές) που ισχύει(ουν) και τη διερεύνηση τους.

(iv) Εξέταση όλων των σημαντικών αποκλίσεων ή μη συμμορφώσεων, τις σχετικές τους διερευνήσεις και την αποτελεσματικότητα των ενεργειών που απορρέουν από αυτές και λαμβάνονται με σκοπό τη διόρθωση ή πρόληψη τους.

(v) Εξέταση όλων των αλλαγών, που έγιναν στις διαδικασίες ή τις αναλυτικές μεθόδους.

(vi) Εξέταση των τροποποιήσεων της Άδειας Κυκλοφορίας, που υποβλήθηκαν/ χορηγήθηκαν/ απορρίφθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για φακέλους για τρίτη χύμα (μόνο για εξαγωγή).

(vii) Εξέταση των αποτελεσμάτων από το πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας και κάθε ανεπιθύμητης τάσης.

(viii) Εξέταση όλων των επιστροφών, που συνδέονται με την ποιότητα, των παραπόνων και των ανακλήσεων και των διερευνήσεων, που διεξήχθησαν τότε.

(ix) Εξέταση της καταλληλότητας κάθε άλλης προηγούμενης διορθωτικής ενέργειας σχετικά με την παραγωγή του προϊόντος ή τον εξοπλισμό.

(x) Για νέες άδειες κυκλοφορίας και τροποποιήσεις σε άδειες κυκλοφορίας, εξέταση των δεσμεύσεων μετά την άδεια κυκλοφορίας.

(xi) Το καθεστώς καταλληλότητας του σχετικού εξοπλισμού και των σχετικών μέσων, π.χ. σύστημα εξαερισμού HVAC, νερό, πεπιεσμένα αέρια, κλπ.

(xii) Εξέταση των Τεχνικών Συμφωνιών για την εξασφάλιση του ότι αυτές είναι ενημερωμένες με τα σύγχρονα στοιχεία και σε ισχύ. (Κεφ. 7)

Ο παραγωγός και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, όταν είναι διαφορετικοί, πρέπει να αξιολογούν τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης και πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του εάν πρέπει να αναληφθούν διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες ή επανάληψη της αξιολόγησης της αξιοπιστίας. Οι λόγοι για τέτοιες ενέργειες πρέ-

πεί να τεκμηριώνονται. Οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες, για τις οποίες υπάρχει συμφωνία πρέπει να ολοκληρώνονται εγκαίρως και αποτελεσματικά. Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες διαχείρισης για την εξελισσόμενη διαχείριση και ανασκόπηση αυτών των ενεργειών και η αποτελεσματικότητα αυτών των διαδικασιών πρέπει να επιβεβαιώνεται κατά την αυτό-επιθεώρηση. Οι ανασκοπήσεις ποιότητας μπορεί να ομαδοποιούνται ανά τύπο προϊόντος, π.χ. στερεές δοσολογικές μορφές, υγρές δοσολογικές μορφές, στείρα προϊόντα, κλπ. όταν δικαιολογείται επιστημονικά.

Όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι ο παραγωγός, πρέπει να υπάρχει σε εφαρμογή τεχνική συμφωνία μεταξύ των διαφόρων μερών, η οποία να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες τους ως προς τη διεξαγωγή της εξέτασης ποιότητας. Το Ειδικευμένο Πρόσωπο, που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση της τελικής παρτίδας μαζί με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να εξασφαλίζει ότι η ανασκόπηση ποιότητας διεξάγεται εγκαίρως και είναι ακριβής.

Διαχείριση κινδύνου στην Ποιότητα (Quality Risk Management)

1.5 Η διαχείριση του κινδύνου στην Ποιότητα (Quality Risk Management) είναι μία συστηματική διεργασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων στην ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μπορεί να εφαρμοστεί είτε εκ των προτέρων, είτε αναδρομικά.

1.6 Το σύστημα διαχείρισης κινδύνου στην Ποιότητα πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- Η αξιολόγηση του κινδύνου στην Ποιότητα βασίζεται στην επιστημονική γνώση, την εμπειρία σχετικά με τη διεργασία και τελικά συνδέεται με την προστασία του ασθενούς.

- Το επίπεδο της προσπάθειας, της τυπικότητας και της τεκμηρίωσης στη διεργασία της διαχείρισης του κινδύνου στην Ποιότητας, είναι ανάλογο του επιπέδου του κινδύνου.

Παράδειγμα των διεργασιών και των εφαρμογών της διαχείρισης του κινδύνου στην Ποιότητας μπορούν να βρεθούν στο ANNEX 20.

2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Αρχή

Η καθιέρωση και διατήρηση ικανοποιητικού συστήματος διασφάλισης ποιότητας και η ορθή παρασκευή φαρμάκων 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 των αρχών των κανόνων καλής παραγωγής που έχουν σχέση με αυτούς και να υπόκειται σε αρχική και συνεχή εκπαίδευση, συμπεριλαμβανομένων και οδηγιών υγιεινής, ανάλογα με τις ανάγκες του.

Γενικά

2.1. 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.

2.2. 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 μπορούν 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 των κανόνων καλής παραγωγής

2.3. Στο στελεχικό προσωπικό περιλαμβάνεται ο υπεύθυνος παραγωγής ο υπεύθυνος ποιοτικού ελέγχου και, αν από τα πρόσωπα αυτά ένα τουλάχιστον δεν είναι υπεύθυνο για τα καθήκοντα που περιγράφονται στο άρθρο 64 της ΚΥΑ ΔΥΓ3 (α)83657/24-01-06 (ΦΕΚ59B') , το ή τα ειδικευμένα πρόσωπα που έχουν οριστεί για το σκοπό αυτό. Κανονικά, θέσεις κλειδιά πρέπει να κατέχει προσωπικό πλήρους απασχόλησης. Οι υπεύθυνοι της παραγωγής και του ποιοτικού ελέγχου πρέπει να είναι ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο. Σε μεγάλες επιχειρήσεις, μπορεί να απαιτείται να μεταβιβαστούν ορισμένες από τις αρμοδιότητες που αναφέρονται στα σημεία 2.5, 2.6 και 2.7.

2.4. Τα καθήκοντα του ή των Ειδικευμένων Προσώπων περιγράφονται πλήρως στο άρθρο 64 της ΚΥΑ ΔΥΓ3 (α)83657/24-01-06 (ΦΕΚ59B') και μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

α) Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται μέσα στην Ελληνική Ευρωπαϊκή επικράτεια το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να εξασφαλίζει ώστε κάθε παρτίδα να έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με ισχύουσα νομοθεσία και την άδεια κυκλοφορίας.

β) Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται έξω από την Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να εξασφαλίζει ότι κάθε εισαγόμενη παρτίδα έχει υποστεί, στη χώρα εισαγωγής, τους ελέγχους που καθορίζονται στην παράγραφο 3γ του άρθρου 64 της ΚΥΑ ΔΥΓ3 (α) 83657/24.1.2006 (ΦΕΚ 59B')

γ) Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να πιστοποιεί σε μητρώο ή ισοδύναμο έγγραφο, καθώς εκτελούνται οι διάφορες εργασίες και πριν από οποιαδήποτε διάθεση στην αγορά, ότι κάθε παρτίδα παραγωγής πληροί τις διατάξεις του άρθρου 64 της ΚΥΑ ΔΥΓ3 (α)83657/24-01-06 (ΦΕΚ59B')

Τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για την εκτέλεση των ανωτέρω καθηκόντων, πρέπει να πληρούν τις σχετικές με τα προσόντα απαιτήσεις που θεσπίζονται στο άρθρο 65 της ίδιας Υπ. Απόφασης, να είναι συνεχώς και μόνιμως στη διάθεση του κατόχου της Άδειας παραγωγής για την εκτέλεση των καθηκόντων τους. Οι ευθύνες τους μπορούν να μεταβιβαστούν αλλά μόνο σε άλλο Ειδικευμένο Πρόσωπο ή πρόσωπα.

2.5.Ο επικεφαλής του Τμήματος Παραγωγής έχει γενικά ως ακόλουθα καθήκοντα:

(i) Να εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα παράγονται και εναποθηκεύονται σύμφωνα με την ενδεδειγμένη τεκμηρίωση για να επιτυγχάνεται η απαιτούμενη ποιότητα.

(ii) Να εγκρίνει τις οδηγίες σχετικά με τις παραγωγικές διαδικασίες και να εξασφαλίζει την αυστηρή εφαρμογή τους.

(iii) Να εξασφαλίζει ότι τα γραπτά στοιχεία της παραγωγής να εκτιμώνται και υπογράφονται από ένα εξουσιοδοτημένο πρόσωπο πριν αυτά σταλούν στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας.

(iv) Να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματός του.

(v) Να εξασφαλίζει ότι γίνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επικυρώσεις αξιοπιστίας.

(vi) Να εξασφαλίζει ώστε η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματος του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες.

2.6. Ο επικεφαλής του Τμήματος Ελέγχου Ποιότητας έχει γενικώς τα ακόλουθα καθήκοντα:

(i) Να εγκρίνει ή απορρίπτει, κατά το πως κρίνει ορθό, α' ύλες, υλικά ή συσκευασίας, και ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα.

(ii) Να αξιολογεί τα γραπτά στοιχεία της παρτίδας.

(iii) Να εξασφαλίζει ότι εκτελούνται όλες οι αναγκαίες δοκιμές.

(iv) Να εγκρίνει προδιαγραφές, οδηγίες δειγματοληψίας, μεθόδους ελέγχων και άλλες διαδικασίες ελέγχου ποιότητας.

(v) Να εγκρίνει και ελέγχει τους βάσει συμβολαίου αναλυτές.

(vi) Να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματος του.

(vii) Να εξασφαλίζει ότι εκτελούνται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση αξιοπιστίας.

(viii) Να εξασφαλίζει ότι η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματος του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες.

Άλλες ευθύνες του Τμήματος Ελέγχου Ποιότητας συνοψίζονται στο κεφάλαιο 6.

2.7. Οι υπεύθυνοι των Τμημάτων Παραγωγής και Ελέγχου Ποιότητας μοιράζονται ή ασκούν από κοινού ορισμένα καθήκοντα σχετικά με την ποιότητα. Σ' αυτά μπορούν να περιλαμβάνονται, ανάλογα με τους εθνικούς κανονισμούς:

ο η έγκριση γραπτών διαδικασιών και άλλων κειμένων, συμπεριλαμβανομένων και τροποποιήσεων,

ο η παρακολούθηση και καταγραφή καθώς και έλεγχος του εργασιακού περιβάλλοντος,

ο κανόνες υγιεινής

ο έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των διαδικασιών,

ο η εκπαίδευση,

ο η έγκριση και παρακολούθηση των προμηθευτών των υλικών,

ο η έγκριση και παρακολούθηση των βάσει συμβολαίου παρσκευαστών,

ο ο καθορισμός και παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης για υλικά και προϊόντα,

ο η τήρηση των γραπτών στοιχείων,

ο η παρακολούθηση της τήρησης των απαιτήσεων των Κανόνων Καλής Παραγωγής,

ο η επιθεώρηση, διερεύνηση και λήψη δειγμάτων για την παρακολούθηση παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.

Εκπαίδευση

2.8. Ο παραγωγός πρέπει να φροντίζει για την εκπαίδευση όλου του προσωπικού το οποίο λόγω καθηκόντων εργάζεται στους χώρους παραγωγής 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.

2.9. Εκτός από τη βασική εκπαίδευση σχετικά με την θεωρία και την πράξη των Κανόνων Καλής Παραγωγής, στο νεοπροσλαμβανόμενο προσωπικό πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση ανάλογα με τα καθήκοντα που τους 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 παραγωγής είτε από τον επικεφαλής του ποιοτικού ελέγχου, αναλόγως. Για την εκπαίδευση πρέπει να κρατούνται γραπτά στοιχεία.

2.10 Προσωπικό που εργάζεται σε χώρους όπου υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης π.χ. καθαρούς χώρους ή περιοχές όπου χρησιμοποιούνται πολύ δραστικά, τοξικά, μολυσματικά ή υλικά που δύνανται να προκαλέσουν υπεραισθησία, πρέπει να λαμβάνει ειδική εκπαίδευση.

2.11. Επισκέπτες ή μη εκπαιδευμένο προσωπικό πρέπει, κατά προτίμηση, να μη γίνονται δεκτοί στους χώρους παραγωγής 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 να επιβλέπονται στενά.

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

Υγιεινή προσωπικού

2.13. 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 που εισέρχεται στους χώρους παραγωγής και ελέγχου. Τα προγράμματα υγιεινής πρέπει να προάγονται από τη διεύθυνση και να συζητούνται ευρέως κατά τη διάρκεια των εκπαιδευτικών σεμιναρίων.

2.14. 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 απασχολείται με την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων.

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

2.16. Κάθε πρόσωπο που εισέρχεται στους χώρους παρασκευής πρέπει να φοράει προστατευτικά ενδύματα κατάλληλα για την εργασία που πρόκειται να εκτελέσει

2.17. 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 παραγωγής και αποθήκευσης πρέπει να απαγορεύεται. Γενικά, κάθε ανθυγιεινή πρακτική στους χώρους παρασκευής ή σε οποιοδήποτε άλλο χώρο όπου το προϊόν μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς, πρέπει να απαγορεύεται

2.18. 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

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

2.20. Κάθε ειδική απαίτηση για την παρασκευή ειδικών ομάδων προϊόντων, για παράδειγμα στειρών παρασκευασμάτων, καλύπτεται από ειδικές υπουργικές αποφάσεις.

2.11 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Αρχή

Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός πρέπει να τοποθετούνται, σχεδιάζονται, κατασκευάζονται, 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 συντήρηση τους για να αποφεύγεται διασταυρούμενη επιμόλυνση, από σκόνη ή έλλειψη καθαριότητας και γενικά κάθε δυσμενής επίδραση στην ποιότητα των προϊόντων.

ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Γενικά

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

3.2. 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.

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

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

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

Χώρος παραγωγής .

3.6. Για να ελαχιστοποιείται περίπτωση σοβαρής φαρμακογενούς βλάβης λόγω διασταυρούμενης επιμόλυνσεως, για την παραγωγή ειδικών φαρμάκων όπως τέτοιων υλικών που μπορούν να προκαλέσουν αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. πενικιλίνες) ή βιολογικά παρασκευάσματα (π.χ. από ζώντες μικροοργανισμούς), πρέπει να διατίθενται ιδιαίτερες και αυτόνομες εγκαταστάσεις. Η παραγωγή ορισμένων πρόσθετων προϊόντων, όπως ορισμένα αντιβιοτικά, ορισμένες ορμόνες, ορισμένα κυτταροτοξικά, ορισμένα πολύ δραστικά φάρμακα 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 περιστασιακής εργασίας στις ίδιες εγκαταστάσεις 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 γεωργικών φαρμάκων και ζιζανιοκτόνων.

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

3.8. Η επάρκεια του χώρου εργασίας και αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της παραγωγής 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.

3.9. Όπου α' 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 λεπτά διαμερισμένα

υλικά και να επιτρέπουν τον εύκολο και αποτελεσματικό καθαρισμό και, αν χρειάζεται, απολύμανση.

3.10. 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.

3.11. 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.

3.12. Οι χώροι παραγωγής 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.

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

3.14. Σε περιπτώσεις που δημιουργείται σκόνη (π.χ. 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.

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

3.16. Οι χώροι παραγωγής πρέπει να φωτίζονται καλά, ιδιαίτερα όπου εκτελούνται οπτικοί εν σειρά έλεγχοι.

3.17. Οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής πρέπει να γίνονται μέσα στο χώρο παραγωγής υπό την προϋπόθεση ότι δεν επάγουν κανένα κίνδυνο για την παραγωγή.

Χώροι αποθήκευσης

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

3.19. Οι χώροι εναποθήκευσης πρέπει να σχεδιάζονται ή προσαρμόζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζουν καλές συνθήκες αποθήκευσης. Ιδιαίτερως, πρέπει να είναι κα-

θαροί και ξηροί και να διατηρούνται μέσα σε αποδεκτά όρια θερμοκρασίας. Όπου απαιτούνται ειδικές συνθήκες αποθήκευσης (π.χ. θερμοκρασία, υγρασία) αυτές πρέπει να παρέχονται, ελέγχονται παρακολουθούνται και καταγράφονται.

3.20. Χώροι υποδοχής και διαμετακόμιση 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.

3.21. 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.

3.22. Για τις α' 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 διασταυρούμενη επιμόλυνση.

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

3.24. Πολύ δραστικά υλικά ή προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται δε ασφαλή χώρο

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

Χώροι ποιοτικού ελέγχου

3.26. Κανονικά, τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου πρέπει να χωρίζονται από τους χώρους παραγωγής. 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.

3.27. 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.

3.28. Μπορεί, για την προστασία ευαίσθητων οργάνων από δονήσεις, ηλεκτρικές παρεμβολές, υγρασία, κ.λ.π. να χρειάζονται ξεχωριστά δωμάτια

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

Βοηθητικοί χώροι

3.30. Οι χώροι αναψυχής και ανάπαυσης πρέπει να είναι ξεχωριστά από τους άλλους χώρους.

3.31. 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 παραγωγής ή εναποθήκευσης.

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

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

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

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

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

3.36. 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.

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

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

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

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

3.41. 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.

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

3.43. Σωλήνες για απεσταγμένο, αποιονισμένο 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.

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4
ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Αρχή

Η καλή τεκμηρίωση συνιστά ουσιώδες τμήμα του συστήματος διασφάλισης ποιότητας. 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.

Γενικά

4.1. Οι προδιαγραφές περιγράφουν λεπτομερώς τις απαιτήσεις στις οποίες πρέπει να συμφωνούν τα προϊόντα ή τα υλικά που χρησιμοποιούνται ή λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Χρησιμοποιούν «ς βάση για αξιολόγηση της ποιότητας».

Οι μέθοδοι παρασκευής και οι οδηγίες για την εκτέλεση παρασκευής και συσκευασίας αναφέρουν όλες τις χρησιμοποιούμενες α' ύλες και καθορίζουν κάθε παρασκευαστική και συσκευαστική εργασία.

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

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.

4.2. 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,

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

4.4. Τα έγγραφα πρέπει να έχουν σαφές περιεχόμενο: τίτλος, φύση και άκοπος πρέπει να δηλώνονται σαφώς. Πρέπει να εκτίθενται με μεθοδικότητα και να είναι εύκολο να ελέγχονται. Τα αναπαραγμένα 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.

4.5. Τα έγγραφα πρέπει να αναθεωρούνται τακτικά και να διατηρούνται ενημερωμένα. Όταν ένα έγγραφο έχει αναθεωρηθεί, πρέπει να υπάρχουν συστήματα που να παρεμποδίζουν τυχόν ακούσια χρησιμοποίηση του παλαιού εγγράφου.

4.6. Τα έγγραφα δεν πρέπει να είναι γραμμένα με το χέρι. Εντούτοις, όταν σε έγγραφο 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.

4.7. 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.

4.8. 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 τηρούνται τουλάχιστον για ένα χρόνο από την ημερομηνία λήξεως του τελικού προϊόντος.

4.9. Τα δεδομένα μπορούν να καταγράφονται με ηλεκτρονικά συστήματα κατεργασίας 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 κατεργασίας 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 συνθηματικές λέξεις ή άλλα μέσα και το αποτέλεσμα της εισόδου κρίσιμων δεδομένων πρέπει να ελέγχεται ανεξαρτήτως. Τα ηλεκτρονικά 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

Απαιτούμενα έγγραφα
Προδιαγραφές

4.10. Για τις α' ύλες για 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.

Προδιαγραφές για α' ύλες και για υλικά συσκευασίας

4.11. Οι προδιαγραφές για α' ύλες και πρωτογενή ή εκτυπωμένα υλικά συσκευασίας πρέπει να περιλαμβάνουν, αν είναι δυνατόν:

α) περιγραφή των υλικών στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:

- η χαρακτηριστική ονομασία και ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,
- η παραπομπή, αν υπάρχει, σε μονογραφία φαρμακοποιίας,
- οι εγκεκριμένοι προμηθευτές και, αν είναι δυνατόν, ο πρωταρχικός παραγωγός των προϊόντων,
- δείγμα των εκτυπωμένων υλικών..

β) οδηγίες για δειγματοληψία και δοκιμές ή παραπομπή σε διαδικασίες,

γ) ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις με όρια αποδοχής.

δ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις,

ε) η μέγιστη χρονική διάρκεια εναποθήκευσης πριν από την επανεξέταση.

Προδιαγραφές για ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

4.12. 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 α' ύλες ή για τα τελικά προϊόντα, αναλόγως.

Προδιαγραφές για τελικά προϊόντα:

4.13. 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 λεπτομέρειες της συσκευασίας

δ) κατευθύνσεις για τη δειγματοληψία και τον εργαστηριακό έλεγχο ή αναφορά σε διαδικασίες,

ε) ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις, με όρια υποδοχής

ζ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις, όπου απαιτείται,

η) το χρόνο ζωής.

Μέθοδος παρασκευής και οδηγίες παρασκευής

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.

4.14. 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 α' υλών που θα χρησιμοποιηθούν, με την ποσότητα καθενός, χρησιμοποιώντας τη χαρακτηριστική ονομασία και μία αναφορά αποκλει-

στική 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.

4.15. Οι οδηγίες παραγωγής πρέπει να περιλαμβάνουν:

α) αναφορά του τύπου παρασκευής και του βασικού χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού,

β) τις μεθόδους, ή αναφορά στις μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του βασικού εξοπλισμού (π.χ. καθαρισμός, συναρμολόγηση, ρύθμιση (βαθμονόμηση) αποστείρωση).

γ) λεπτομερείς βήμα - βήμα οδηγίες παρασκευής (π.χ. έλεγχοι υλικών, προκατεργασίες, σειρά προσθήκης υλικών, χρόνους ανάμειξης, θερμοκρασίες),

δ) οδηγίες για κάθε έλεγχο με τα όρια τους, κατά τη διάρκεια της παραγωγής

ε) όπου είναι αναγκαίο, τις απαιτήσεις για χύμα εναποθήκευση των προϊόντων συμπεριλαμβανομένου του περιέκτη, της επισήμανσης και ειδικών συνθηκών εναποθήκευσης όπου απαιτείται,

ζ) κάθε ειδική προφύλαξη που πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Οδηγίες συσκευασίας

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

α) την ονομασία του προϊόντος

β) 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,

ζ) ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται, συμπεριλαμβανομένης και προσεκτικής εξέτασης του χώρου και του εξοπλισμού για να επιβεβαιωθεί η καθαριότητα της γραμμής παραγωγής πριν αρχίσουν οι εργασίες,

η) περιγραφή των εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένης και κάθε επικουρικής εργασίας, και τον χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού,

θ) λεπτομέρειες των ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής με οδηγίες για τη δειγματοληψία και τα όρια ανοχής.

Δελτία παρασκευής παρτίδας

4.17. 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 ετοιμασίας των φακέλων αυτών πρέπει να είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να αποφεύγονται σφάλματα κατά την αντιγραφή το δελτίο πρέπει να φέρει τον αριθμό της παρτίδας, .

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

Κατά την διάρκεια της παρασκευής πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες παράλληλα με κάθε ενέργεια που πραγματοποιείται και μετά την ολοκλήρωση. Το δελτίο πρέπει να χρονολογείται και να υπογράφεται από το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τις εργασίες παρασκευής:

α) η ονομασία του προϊόντος,

β) ημερομηνίες και χρόνοι έναρξης σημαντικών ενδιάμεσων σταδίων και ολοκλήρωση της παραγωγής

γ) το όνομα του προσώπου που είναι υπεύθυνο για κάθε στάδιο της παραγωγής

δ) τα αρχικά του χειριστή των-διαφόρων σημαντικών σταδίων της παραγωγής και, όπου πρέπει, του προσώπου που έλεγξε καθεμία από τις εργασίες αυτές (π.χ. ζύγιση),

ε) ο αριθμός παρτίδας και /ή ο αριθμός αναλυτικού ελέγχου καθώς επίσης και οι ποσότητες κάθε α' ύλης που ζυγίστηκαν πραγματικά (συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού παρτίδας και της ποιότητας κάθε ανακτηθέντος ή ανακατεργασθέντος υλικού που προστέθηκε).

ζ) κάθε σχετική παραγωγή εργασία ή συμβάν της καθώς και ο χρησιμοποιηθείς βασικός εξοπλισμός,

η) ένα δελτίο με τους ελέγχους κατά την διάρκεια παραγωγής τα αρχικά του προσώπου που τα εκτελούν καθώς επίσης και τα ληφθέντα αποτελέσματα,

θ) η ποσότητα του ληφθέντος προϊόντος σε διάφορα ενδεικνυόμενα στάδια της παρασκευής (απόδοση).

ι) παρατηρήσεις για ειδικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών, με υπογεγραμμένη άδεια, για κάθε παρέκκλιση από τη μέθοδο παρασκευής και τις οδηγίες παρασκευής.

Δελτία συσκευασίας παρτίδων

4.18 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.

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 εργασίες συσκευασίας και αν ο εξοπλισμός είναι καθαρός και κατάλληλος για χρήση.

Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να καταγράφονται κατά το χρόνο όπου λαμβάνει χώρα κάθε ενέργεια και, μετά την ολοκλήρωση. Το δελτίο πρέπει να χρονολογείται και υπογράφεται σε συμφωνία με τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τις εργασίες της συσκευασίας:

- α) η ονομασία του προϊόντος,
- β) η ημερομηνία(ες) και 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 παραγωγής,
- ζ) λεπτομέρειες των πραγματοποιηθεισών εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και αναφορών στον εξοπλισμό και στις γραμμές συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν,
- η) όποτε είναι δυνατόν, δείγματα χρησιμοποιούμενων εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και δειγμάτων με τον κωδικό αριθμό παρτίδας, ημερομηνία λήξης και κάθε πρόσθετη εκτύπωση,
- θ) παρατηρηθείς για κάθε ειδικό πρόβλημα, συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών για κάθε παρέκκλιση από τις οδηγίες συσκευασίας με υπογεγραμμένη άδεια από κατάλληλο πρόσωπο,
- ι) οι ποσότητες και ο αριθμός αναφοράς ή ταυτοποίηση 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.

Διαδικασίες και γραπτά στοιχεία

Παραλαβή

4.19. Για την παραλαβή κάθε παράδοσης από κάθε α' ύλη και πρωταρχικό και τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες και στοιχεία.

4.20. 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 α),
- γ) την ημερομηνία παραλαβής,
- δ) το όνομα του προμηθευτή και, αν είναι δυνατόν, το όνομα του παρασκευαστή,
- ε) την παρτίδα του παρασκευαστή ή αριθμό αναφοράς,
- ζ) την ολική ποσότητα και τον αριθμό των παραλαμβανομένων περιεκτών,
- η) τον αριθμό παρτίδας που δίνεται μετά την παραλαβή,

θ) κάθε σχετικό σχόλιο (π.χ. κατάσταση των περιεκτών).

4.21. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για την εσωτερική επισήμανση καραντίνα και αποθήκευση α' υλών, υλικών συσκευασίας και άλλων υλικών, αναλόγως.

Δειγματοληψία

4.22. 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 (βλ. Κεφάλαιο 6, εδάφιο 13).

Έλεγχος

4.23. 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 (βλ. Κεφάλαιο 6, εδάφιο 17).

Διάφορα

4.24. 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 του άρθρου 22 της οδηγίας 76/319/ΕΟΚ.

4.25. Πρέπει, για κάθε παρτίδα προϊόντος, να τηρούνται στοιχεία για τη διανομή ώστε να διευκολύνεται η ανάκληση της παρτίδας αν χρειαστεί (βλ. κεφάλαιο 8).

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

- Έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας
- συναρμολόγηση εξοπλισμού και ρύθμιση (βαθμονόμηση)
- συντήρηση, καθαρισμό και υγιεινή επεξεργασία
- θέματα προσωπικού συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης, της ένδυσης και της υγιεινής,
- περιβαλλοντικό έλεγχο
- έλεγχο για παράσιτα
- παράπονα
- ανακλήσεις
- επιστροφές

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

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

4.29. Η χρήση του κυρίου ή κρίσιμου εξοπλισμού και οι χώροι άπου παρασκευάζονται τα προϊόντα πρέπει να καταγράφονται καταλλήλως με χρονολογική σειρά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5
ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Αρχή

Οι παραγωγικές εργασίες πρέπει να ακολουθούν σαφώς καθορισμένες διαδικασίες. Πρέπει να είναι σύμφωνες με τις αρχές των κανόνων καλής Παρασκευής για να λαμβάνονται προϊόντα της απαιτούμενης ποιότητας και σύμφωνα με τις άδειες παραγωγής και κυκλοφορίας τους.

Γενικά

5.1. Η παραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται και επιβλέπεται από αρμόδια πρόσωπα,

5.2. 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.

5.3. Όλα τα εισερχόμενα υλικά πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι η αποστολή αντιστοιχεί με την παραγγελία. Οι περιέκτες πρέπει να καθαρίζονται όπου είναι αναγκαίο και να επισημαίνονται με τα καθορισμένα στοιχεία.

5.4. 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.

5.5. Τα εισερχόμενα υλικά και τα τελικά προϊόντα πρέπει να τίθενται σε κατάσταση φυσικής ή διοικητικής καραντίνας αμέσως μετά την παραλαβή ή κατεργασία, μέχρι να αποδεσμευθούν προς χρήση ή διανομή.

5.6. Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα που αγοράζονται έτοιμα, πρέπει να υποβάλλονται στις ίδιες διαδικασίες κατά την παραλαβή σαν να είναι α' ύλες.

5.7. 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

5.8. 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.

5.9. Εργασίες σε διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά στην ίδια αίθουσα, εκτός κι αν δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος ανάμειξης ή διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

5.10. Σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

5.11. Όταν στις εργασίες χρησιμοποιούνται α' ύλες και προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

5.12. Καθ' όλη τη διάρκεια της παρασκευής, όλα τα υλικά και χύμα περιέκτες, τα κύρια μέρη του εξοπλισμού και, όπου είναι σκόπιμο, οι χρησιμοποιούμενοι χώροι πρέπει να επισημαίνονται ή να ταυτοποιούνται με κάποιο άλλο τρόπο με μία ένδειξη του προϊόντος ή του υπό κατεργασία υλικού, την ισχύ του (όπου μπορεί να γίνει) και με τον αριθμό παρτίδας. Όπου γίνεται, η ένδειξη αυτή πρέπει να περιλαμβάνει επίσης και, το στάδιο παρασκευής.

5.13. Οι ετικέτες που μπαίνουν πάνω στους περιέκτες, στον εξοπλισμό ή στις εγκαταστάσεις πρέπει να είναι καθαρές, σαφείς και με το συμφωνημένο σχήμα της εταιρείας. Συχνά βοηθάει, εκτός από τα γράμματα στις ετικέτες, να χρησιμοποιούνται χρώματα που να δείχνουν καταστάσεις (π.χ. σε καραντίνα, εγκεκριμένο, απορριφθέν, καθαρό).

5.14. 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.

5.15. Κάθε παρέκκλιση από οδηγίες ή διαδικασίες πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν. Αν γίνονται παρεκκλίσεις, αυτές πρέπει να είναι συγκεκριμένες γραπτώς από αρμόδιο πρόσωπο με τη συμμετοχή του Τμήματος Ποιότητας όταν είναι σκόπιμο.

5.16. Η πρόσβαση στις εγκαταστάσεις παραγωγής πρέπει να επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

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

Πρόληψη διασταυρούμενης επιμόλυνσης στην παραγωγή

5.18. Η επιμόλυνση μιας α' 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 μολυνόμενου προϊόντος. Από τους πιο επικίνδυνους ρυπαντές είναι υλικά υψηλής ευαισθητοποίησης, βιολογικά παρασκευάσματα όπως ζώντες οργανισμοί, μερικές ορμόνες, κυτταροταξικά 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.

5.19. Η διασταυρούμενη επιμόλυνση πρέπει να παρεμποδίζεται με κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα, π.χ.

α) παραγωγή σε διαχωρισμένους χώρους (που απαιτείται για προϊόντα όπως πενικιλίνες, ζώντα εμβόλια, ζώντα βακτηριακά παρασκευάσματα και ορισμένα βιολογικά), ή με περιστασιακή παραγωγή {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 σ' αναποτελεσματι-



κός καθαρισμός του εξοπλισμού είναι μία κοινή πηγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης,

ζ) η χρήση «κλειστών συστημάτων» παραγωγής,

η) η πραγματοποίηση δοκιμής για υπολείμματα και η χρήση ετικετών στον εξοπλισμό ως προς την κατάσταση του από άποψη καθαριότητας.

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

Έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας

5.21. Οι κανόνες καλής Παρασκευής πρέπει να ενισχύεται με μελέτες επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας που πρέπει να πραγματοποιούνται με βάση καθορισμένες διαδικασίες. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα πρέπει να καταγράφονται.

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

5.23. Κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παρασκευής, συμπεριλαμβανόμενης 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.

5.24. 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.

Α' ύλες

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

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

5.27. 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.

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

5.29. Οι α' ύλες στο χώρο αποθήκευσης πρέπει να επισημαίνονται κατάλληλα (βλ. Κεφάλαιο 5, εδάφιο 13). Στις ετικέτες πρέπει να υπάρχουν οι ακόλουθες τουλάχιστον πληροφορίες:

- η χαρακτηριστική ονομασία του προϊόντος και όπου γίνεται ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,

- ένας αριθμός παρτίδας που δίνεται κατά την παραλαβή,

- όπου είναι σκόπιμο, η κατάσταση του περιεχομένου (π.χ. σε καραντίνα, σε έλεγχο αποδεδειγμένο, απορριφθέν),

- όπου απαιτείται, μία ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία πέραν της οποίας είναι αναγκαίος επανέλεγχος.

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

5.30. Για να εξασφαλίζεται η ταυτότητα του περιεχομένου κάθε περιέκτη α' ύλης πρέπει να υφίστανται κατάλληλες διαδικασίες ή μέτρα. Οι περιέκτες χύμα υλικών από τα οποία έχουν ληφθεί δείγματα πρέπει να είναι ταυτοποιημένοι (βλ. κεφάλαιο 6, εδάφιο 13).

5.31. Από τις α' ύλες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον εκείνα που έχουν αποδεδειχθεί από το Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας και είναι μέσα στα όρια του χρόνου ζωής τους.

5.32. Οι α' ύλες πρέπει να διανέμονται μόνον από πρόσωπα που έχουν οριστεί για 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.

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

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

Παραγωγικές διαδικασίες: Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

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

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

5.37. Οι αποφασιστικές διαδικασίες πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας (βλ. «ΕΠΙ-ΚΥΡΩΣΗ» στο κεφάλαιο αυτό).

5.38. Κάθε αναγκαίος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παραγωγής και περιβαλλοντικός έλεγχος πρέπει να εκτελείται και να καταγράφεται.

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

Υλικά συσκευασίας

5.40. Η αγορά, χειρισμός και έλεγχος των πρωταρχικών και τυπωμένων υλικών συσκευασίας πρέπει να επισύρει την ίδια προσοχή η οποία δίνεται και σε α' ύλες.

5.41. 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 αναμίξεις. Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να διανέμονται για χρήση μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό με βάση μία εγκεκριμένη και τεκμηριωμένη διαδικασία.

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

5.43. Πεπαλαιωμένο ή άχρηστο πρωταρχικό υλικό συσκευασίας ή τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να καταστρέφεται και η διάθεση αυτή να καταγράφεται.

Διαδικασίες συσκευασίας

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

5.45. Πριν αρχίσουν οι εργασίες συσκευασίας, 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.

5.46. Η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του συσκευαζομένου προϊόντος πρέπει να είναι εμφανής σε κάθε θέση ή γραμμή συσκευασίας.

5.47. 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.

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

5.49. Κανονικά, το γέμισμα και το σφράγισμα πρέπει να ακολουθούνται όσο το δυνατόν γρηγορότερα από την επισήμανση. Αν δεν συμβαίνει έτσι, πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες που να εξασφαλίζουν ότι δεν πρόκειται να συμβούν αναμειξεις ή κακή επισήμανση.

5.50. Κάθε εκτυπωτική εργασία (για παράδειγμα 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.

5.51. 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 προτιμότερες από τις κομμένες ετικέτες (ατομικές) δεδομένου ότι έτσι υποβοηθείται η αποφυγή αναμειξεων.

5.52 Πρέπει να γίνονται έλεγχοι για να εξασφαλίζεται ότι όλες οι ηλεκτρονικές συσκευές ανάγνωσης κωδικών,

οι μετρητές ετικετών ή παρόμοιες εν γένει συσκευές λειτουργούν σωστά.

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

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

- α) 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) σωστή λειτουργία των οργάνων ελέγχου της γραμμής.

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

5.55. 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.

5.56. 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 διερευνηθεί και να ερμηνευτεί ικανοποιητικά πριν από τη διάθεση στην αγορά.

5.57. Μετά την ολοκλήρωση μιας 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.

Τελικά προϊόντα

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

5.59. Η αξιολόγηση των τελικών προϊόντων και η τεκμηρίωση που είναι αναγκαία πριν από τη διάθεση του προϊόντος για πώληση περιγράφονται στο κεφάλαιο 6 (Έλεγχος Ποιότητας).

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

Απορριφθέντα, ανακτηθέντα και επιστραφέντα υλικά

5.61. 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.

5.62. 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.

5.63. 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.

5.64. Η ανάγκη για πρόσθετο έλεγχο σε τελικό προϊόν που έχει ανακατεργασθεί ή έχει προστεθεί ένα ανακτηθέν προϊόν, εκτιμάται από το Τμήμα Ελέγχου ποιότητας.

5.65. Προϊόντα που επιστρέφονται από την αγορά και που έχουν διαφύγει τον έλεγχο του παρασκευαστή πρέπει να καταστρέφονται εκτός και αν η ποιότητα τους αναμφίβολα είναι ικανοποιητική. Μπορεί να κριθούν κατάλληλα για επαναπώληση, επανεπισημάνση ή για προσθήκη χύμα σε μετέπειτα παρτίδα μόνον αφού γίνει επισταμένη εκτίμηση από το Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου σύμφωνα με μια γραπτή 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 ανακατεργασία για να ανακτηθεί το δραστικό συστατικό. Κάθε πραγματοποιούμενη ενέργεια πρέπει να καταγράφεται καταλλήλως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Αρχή

Ο Έλεγχος Ποιότητας σχετίζεται με τη δειγματοληψία, τις προδιαγραφές και τον έλεγχο καθώς και με τις διαδικασίες διοργάνωσης, τεκμηρίωσης και αποδέσμευσης, με τις οποίες εξασφαλίζεται ότι διεξάγονται οι απαραίτητοι και σημαντικοί έλεγχοι και ότι τα υλικά δεν αποδεσμεύονται προς χρήση, ούτε τα προϊόντα αποδεσμεύονται προς πώληση ή προμήθεια, μέχρι η ποιότητα τους να κριθεί ικανοποιητική. Ο Έλεγχος Ποιότητας δεν περιορίζεται σε εργαστηριακές εργασίες, αλλά πρέπει να περιλαμβάνεται σε όλες τις αποφάσεις, οι οποίες είναι δυνατόν να αφορούν την ποιότητα του προϊόντος. Η ανεξαρτησία του Ελέγχου Ποιότητας από την Παραγωγή θεωρείται θεμελιώδης για την ικανοποιητική λειτουργία του Ελέγχου Ποιότητας. (βλέπε επίσης Κεφάλαιο 1).

6.1 Κάθε κάτοχος άδειας δυνατότητας παραγωγής πρέπει να έχει ένα Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Το τμήμα αυτό πρέπει να είναι ανεξάρτητο από τα άλλα τμήματα και υπό την δικαιοδοσία ενός προσώπου με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία, ο οποίος έχει στη διάθεση του ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου. Πρέπει να διατίθενται επαρκείς πόροι προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι όλες ρυθμίσεις Ελέγχου Ποιότητας διεξάγονται αποτελεσματικά και αξιόπιστα.

6.2 Τα κύρια καθήκοντα του επικεφαλής του Ελέγχου Ποιότητας συνοψίζονται στο Κεφάλαιο 2. Το Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας ως σύνολο έχει επίσης άλλα καθήκοντα, όπως να καθιερώνει, να αξιολογεί την αξιοπιστία για και να εφαρμόζει όλες τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας, να τηρεί τα δείγματα αναφοράς των υλικών και των προϊόντων, να εξασφαλίζει τη σωστή επισήμανση των περιεκτών των υλικών και των προϊόντων, να εξασφαλίζει την παρακολούθηση της σταθερότητας των προϊόντων, να συμμετέχει στη διερεύνηση των παραπόνων, που συνδέονται με την ποιότητα του προϊόντος κλπ. Όλες αυτές οι εργασίες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες και, όταν είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.

6.3 Η αξιολόγηση του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει όλους τους σχετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών της παραγωγής, των αποτελεσμάτων του ελέγχου κατά τη διαδικασία, εξέταση της τεκμηρίωσης της παραγωγής (συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας), τη συμμόρφωση με τις Προδιαγραφές του Τελικού Προϊόντος και την εξέταση της τελευταίας τελικής συσκευασίας.

6.4 Το προσωπικό του Ελέγχου Ποιότητας πρέπει να έχει πρόσβαση στις περιοχές παραγωγής για τη δειγματοληψία και τη διερεύνηση, κατά περίπτωση.

6.5 Οι εργαστηριακές εγκαταστάσεις ελέγχου και ο εξοπλισμός πρέπει να ικανοποιούν τις γενικές και τις ειδικές απαιτήσεις για τους χρώους Ελέγχου Ποιότητας, που αναφέρονται στο Κεφάλαιο 3.

6.6 Το προσωπικό, οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός στα εργαστήρια πρέπει να είναι κατάλληλα για τα καθήκοντα, που επιβάλλονται από τη φύση και την κλίμακα εργασιών παραγωγής. Η χρήση εξωτερικών εργαστηρίων, σε συμφωνία με τις αρχές που περιγράφονται στο Κεφάλαιο 7, Σύμβαση Ανάλυσης, μπορούν να γίνονται αποδεκτά για συγκεκριμένους λόγους, αλλά αυτό πρέπει να δηλώνεται στα αρχεία του Ελέγχου Ποιότητας.

Τεκμηρίωση

6.7 Κατά την εργαστηριακή τεκμηρίωση πρέπει να εφαρμόζονται οι αρχές, που αναφέρονται στο Κεφάλαιο 4. Ένα σημαντικό τμήμα αυτής της τεκμηρίωσης αναφέρεται στον Έλεγχο Ποιότητας και οι ακόλουθες λεπτομέρειες πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμες στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας.

- Οι προδιαγραφές
- Οι διαδικασίες δειγματοληψίας
- Οι διαδικασίες ελέγχου και τήρησης αρχείων (συμπεριλαμβανομένων των δελτίων ανάλυσης και/ ή των εργαστηριακών σημειωματαρίων)
- Οι εκθέσεις ανάλυσης και/ ή τα πιστοποιητικά
- Τα δεδομένα από την παρακολούθηση του περιβάλλοντος, εφόσον απαιτείται,
- Τα αρχεία αξιολόγησης της αξιοπιστίας των μεθόδων ελέγχου, όπου εφαρμόζεται,
- Οι διαδικασίες για την βαθμονόμηση των οργάνων και τη συντήρηση του εξοπλισμού και τα σχετικά αρχεία.

6.8 Κάθε τεκμηρίωση του Ελέγχου Ποιότητας, που συνδέεται με αρχεία παρτίδων, πρέπει να διατηρείται επί ένα χρόνο μετά από την ημερομηνία λήξης των παρτίδων και τουλάχιστον 5 έτη μετά από την πιστο-

ποίηση, που αναφέρεται στο.αρθ.67(3) της ΚΥΑ ΔΥΓ3 (α)83657/24-01-06 (ΦΕΚ59Β') { Άρθρο 51(3) της Οδηγίας 2001/83/ΕΕ)

6.9 Για ορισμένα είδη δεδομένων (π.χ. τα αποτελέσματα των αναλυτικών ελέγχων, τις αποδόσεις, τους περιβαλλοντικούς ελέγχους) συνιστάται να διατηρούνται τα αρχεία με τρόπο, ο οποίος να επιτρέπει την αξιολόγηση των τάσεων .

6.10 Επιπλέον των πληροφοριών οι οποίες αποτελούν μέρος του αρχείου της παρτίδας, άλλα πρωτογενή δεδομένα, όπως τα εργαστηριακά σημειωματάρια και/ ή τα αρχεία, πρέπει να διατηρούνται και να είναι άμεσα διαθέσιμα Δειγματοληψία

6.11 Η λήψη δείγματος πρέπει να γίνεται σύμφωνα με εγκεκριμένες γραπτές διαδικασίες, οι οποίες να περιγράφουν:

- την μέθοδο δειγματοληψίας,
- τον εξοπλισμό, που θα χρησιμοποιηθεί,
- την ποσότητα του δείγματος, που θα ληφθεί,
- τις οδηγίες για οποιαδήποτε απαιτούμενη κατάτμηση του δείγματος,
- τον τύπο και τις συνθήκες του περιέκτη, που θα χρησιμοποιηθεί για το δείγμα,
- την ταυτοποίηση των περιεκτών, που θα δειγματοποιηθούν,
- οποιεσδήποτε ειδικές προφυλάξεις, που πρέπει να τηρούνται, ιδιαίτερα ως προς τη δειγματοληψία στεριών ή επιβλαβών υλικών,
- τις συνθήκες αποθήκευσης ,
- τις οδηγίες για τον καθαρισμό και τη αποθήκευση του εξοπλισμού για τη δειγματοληψία.

6.12 Τα δείγματα αναφοράς πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας υλικών ή προϊόντων, από την οποία ελήφθησαν. Επίσης, είναι δυνατόν να ληφθούν άλλα δείγματα των πιο κρίσιμων μερών μιας διαδικασίας (π.χ. η αρχή ή το τέλος μιας διαδικασίας)

6.13 Οι περιέκτες των δειγμάτων πρέπει να φέρουν ετικέτα, η οποία να υποδεικνύει τα περιεχόμενα, με τον αριθμό παρτίδας, την ημερομηνία δειγματοληψίας και από ποιους περιέκτες ελήφθησαν τα δείγματα .

6.14 Περαιτέρω οδηγίες σχετικά με τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης παρέχονται στο Παράρτημα 19. Διεξαγωγή του Ελέγχου

6.15 Οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να έχουν υποβληθεί σε έλεγχο της αξιοπιστίας. Όλες οι εργασίες ελέγχου, που περιγράφονται στην άδεια κυκλοφορίας, πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με εγκεκριμένες μεθόδους.

6.16 Τα αποτελέσματα, που λαμβάνονται, πρέπει να καταγράφονται σε αρχεία και να ελέγχονται, ώστε να είναι βέβαιο ότι συμφωνούν μεταξύ τους. Οι υπολογισμοί πρέπει να εξετάζονται με προσοχή .

6.17 Οι έλεγχοι, που διεξάγονται, πρέπει να καταγράφονται και τα δελτία πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα δεδομένα:

- α) το όνομα του υλικού ή του προϊόντος και, εφόσον εφαρμόζεται, τη δοσολογική μορφή,
- β) τον αριθμό της παρτίδας και, ανάλογα με την περίπτωση, τον παραγωγό και /ή τον προμηθευτή,
- γ) τις αναφορές σε σχετικές προδιαγραφές και διαδικασίες ελέγχου,

δ) τα αποτελέσματα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των παρατηρήσεων και των υπολογισμών και αναφορά σε πιστοποιητικά ανάλυσης,

- ε) τις ημερομηνίες διεξαγωγής του ελέγχου,
- στ) τα αρχικά του προσώπου που διεξήγε τον έλεγχο,
- ζ) τα αρχικά του προσώπου που επαλήθευσαν τον έλεγχο και τους υπολογισμούς, όπου είναι σκόπιμο
- η) μια σαφή δήλωση για αποδέσμευση ή απόρριψη (ή απόφαση για άλλη κατάσταση) και με ημερομηνία και υπογραφή του καθορισμένου υπεύθυνου προσώπου.

6.18 Όλοι οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων εκείνων, που έγιναν στο χώρο της παραγωγής από το προσωπικό της παραγωγής, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με μεθόδους εγκεκριμένες από τον Έλεγχο Ποιότητας και τα αποτελέσματα να καταγράφονται.

6.19 Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να καταβάλλεται στην ποιότητα των εργαστηριακών αντιδραστηρίων, των ογκομετρικών υάλινων σκευών και των διαλυμάτων, των προτύπων αναφοράς και των μέσων για καλλιέργειες. Πρέπει να προετοιμάζονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες.

6.20 Τα εργαστηριακά αντιδραστήρια, που προορίζονται για παρατεταμένη χρήση, πρέπει να επισημαίνονται με την ημερομηνία παρασκευής και την υπογραφή του προσώπου, που τα παρασκεύασε. Η ημερομηνία λήξης ασταθών αντιδραστηρίων και μέσων για καλλιέργειες πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα, μαζί με τις ειδικές συνθήκες φύλαξης. Επιπλέον, για τα ογκομετρικά διαλύματα πρέπει να αναφέρονται η τελευταία ημερομηνία τιτλοποίησης και ο τελευταίος ισχύων δείκτης.

6.21 Εφόσον χρειάζεται, στον περιέκτη πρέπει να υποδεικνύεται η ημερομηνία παραλαβής κάθε πρότυπης ουσίας που χρησιμοποιείται για εργασίες ελέγχου (π.χ. αντιδραστήρια και πρότυπα αναφοράς). Οι οδηγίες για την χρήση και την φύλαξη πρέπει να ακολουθούνται. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να είναι αναγκαίο να διεξάγεται έλεγχος ταυτοποίησης και/ ή άλλος έλεγχος των αντιδραστηρίου κατά την παραλαβή ή πριν από την χρήση.

6.22 Τα ζωα, που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο συστατικών, υλικών ή προϊόντων, πρέπει όπου απαιτείται, να απομονώνονται πριν από την χρήση. Πρέπει αυτά να τηρούνται και να ελέγχονται κατά τρόπο που εξασφαλίζει την καταλληλότητα τους για την χρήση, για την οποία προορίζονται. Πρέπει να ταυτοποιούνται, και να τηρούνται επαρκή αρχεία που να παρουσιάζουν το ιστορικό της χρήσης τους.

Πρόγραμμα εξελισσόμενης σταθερότητας
6.23 Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, πρέπει να παρακολουθείται η σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με ένα συνεχές κατάλληλο πρόγραμμα, που θα επιτρέπει την ανίχνευση κάθε ζητήματος σταθερότητας (π.χ. μεταβολές στα επίπεδα προσμίξεων ή στη διαλυτοποίηση) που συσχετίζεται με το παρασκεύασμα στη συσκευασία που κυκλοφορεί στην αγορά.

6.24 Ο σκοπός του προγράμματος εξελισσόμενης σταθερότητας είναι να παρακολουθεί το προϊόν κατά τη διάρκεια της ζωής του και να προσδιορίζει ότι το προϊόν παραμένει, και μπορεί να αναμένεται να παραμένει, εντός των προδιαγραφών σε συνθήκες φύλαξης, που αναγράφονται στην ετικέτα.

6.25 Αυτό εφαρμόζεται κυρίως στο φαρμακευτικό προϊόν σε συσκευασία, στην οποία πωλείται, αλλά πρέπει επίσης να εξετάζεται η περίπτωση να περιληφθεί στο πρόγραμμα το χύμα προϊόν. Για παράδειγμα, όταν το χύμα προϊόν αποθηκεύεται για μεγάλη χρονική περίοδο πριν να συσκευασθεί και /ή να αποσταλεί από τον χώρο παραγωγής στον χώρο συσκευασίας, πρέπει να αξιολογείται και να μελετάται η επίδραση στη σταθερότητα του συσκευασμένου προϊόντος σε συνθήκες περιβάλλοντος. Επιπλέον, πρέπει να εξετάζονται τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα οποία φυλάσσονται και χρησιμοποιούνται μετά από παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Οι μελέτες σταθερότητας ανασυσταμένου προϊόντος διεξάγονται κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και δεν χρειάζεται να υπάρχει παρακολούθηση σε εξελισσόμενη βάση. Ωστόσο, ανάλογα με την περίπτωση, είναι επίσης δυνατόν να παρακολουθείται η σταθερότητα ανασυσταμένου προϊόντος.

6.26 Το πρόγραμμα εξελισσόμενης σταθερότητας πρέπει να περιγράφεται σε γραπτό πρωτόκολλο σύμφωνα με τους γενικούς κανόνες του Κεφαλαίου 4 και τα αποτελέσματα να παίρνουν την μορφή έκθεσης αναφοράς. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για το πρόγραμμα εξελισσόμενης σταθερότητας (θάλαμοι σταθερότητας μεταξύ άλλων) πρέπει να αξιολογείται ως κατάλληλος και να συντηρείται σύμφωνα με τους γενικούς κανόνες του Κεφαλαίου 3 και του παραρτήματος 15.

6.27 Το πρωτόκολλο για το πρόγραμμα εξελισσόμενης σταθερότητας πρέπει να εκτείνεται μέχρι τέλος της λήξης της διάρκειας ζωής και πρέπει να περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζεται σ' αυτές, τις ακόλουθες παραμέτρους:

- τον αριθμό παρτίδων ανά περιεκτικότητα και τα διάφορα μεγέθη παρτίδας, αν έχει εφαρμογή,
- τις σχετικές φυσικές, χημικές, μικροβιολογικές και βιολογικές μεθόδους ελέγχου,
- τα κριτήρια αποδοχής,
- τις αναφορές για τις μεθόδους ελέγχου,
- την περιγραφή του συστήματος για το κλείσιμο του περιέκτη,
- τα διαστήματα μεταξύ των ελέγχων (χρονικά σημεία)
- την περιγραφή των συνθηκών αποθήκευσης (πρέπει να χρησιμοποιούνται τυποποιημένες συνθήκες ICH για μακροπρόθεσμο έλεγχο, σε συμφωνία με την επισήμανση του προϊόντος),
- άλλες εφαρμόσιμες παραμέτρους, ειδικές για το φαρμακευτικό προϊόν.

6.28 Το πρωτόκολλο για το πρόγραμμα εξελισσόμενης σταθερότητας μπορεί να είναι διαφορετικό από εκείνο της αρχικής μελέτης μακροπρόθεσμης σταθερότητας, όπως υποβλήθηκε με τον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας με την προϋπόθεση ότι αυτό δικαιολογείται και τεκμηριώνεται στο πρωτόκολλο (για παράδειγμα η συχνότητα ελέγχου, ή όταν ενημερώνονται με σύγχρονα δεδομένα σύμφωνα με τις υποδείξεις του ICH).

6.29 Ο αριθμός των παρτίδων και η συχνότητα διεξαγωγής των ελέγχων πρέπει να παρέχουν επαρκή δεδομένα, που θα επιτρέψει την ανάλυση τάσης. Εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά, στο πρόγραμμα σταθερότητας πρέπει να περιλαμβάνεται τουλάχιστον μια παρτίδα προϊόντος ανά έτος, που παρασκευάστηκε για κάθε περιεκτικότητα και για κάθε κύριο τύπο πρωτο-

γενούς συσκευασία, αν έχει εφαρμογή. (εκτός αν καμία παρτίδα δεν παρασκευάστηκε κατά τη διάρκεια του έτους). Για προϊόντα όπου η παρακολούθηση της εξελισσόμενης σταθερότητας κανονικά θα χρειαζόταν τη διεξαγωγή ελέγχου με χρήση πειραματόζων και δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες, εναλλακτικές τεχνικές με αξιολογημένη αξιοπιστία, η συχνότητα διεξαγωγής του ελέγχου είναι δυνατόν να λαμβάνει υπόψη τη προσέγγιση οφέλους-κινδύνου. Η αρχή των μοντέλων) του bracketing και matrixing είναι δυνατόν να εφαρμόζεται, αν δικαιολογείται επιστημονικά στο πρωτόκολλο.

6.30 Σε ορισμένες περιπτώσεις, στο πρόγραμμα εξελισσόμενης σταθερότητας πρέπει να περιλαμβάνονται πρόσθετες παρτίδες. Για παράδειγμα, μια μελέτη εξελισσόμενης σταθερότητας πρέπει να διεξάγεται μετά από οποιαδήποτε σημαντική αλλαγή ή σημαντική απόκλιση στη διαδικασία παραγωγής ή τη συσκευασία. Επίσης κάθε διαδικασία ανακατεργασίας, ανάκτησης πρέπει να εξετάζεται για να περιληφθεί στο πρόγραμμα.

6.31 Τα αποτελέσματα των μελετών εξελισσόμενης σταθερότητας πρέπει να είναι διαθέσιμα στο σημαντικό νευραλγικό προσωπικό και ιδιαίτερα στο(στα) Ειδικευμένο(α) Πρόσωπο(α). Όταν διεξάγονται μελέτες εξελισσόμενης σταθερότητας σε χώρο άλλο από τον χώρο παραγωγής του χύμα ή του τελικού προϊόντος, πρέπει να υπάρχει γραπτή συμφωνία μεταξύ των ενδιαφερομένων μερών. Τα αποτελέσματα των μελετών εξελισσόμενης σταθερότητας πρέπει να είναι διαθέσιμα στον χώρο παραγωγής για εξέταση από την αρμόδια αρχή.

6.32 Πρέπει να διερευνώνται τάσεις εκτός των προδιαγραφών ή σημαντικές μη τυπικές τάσεις. Κάθε επιβεβαιωμένο εκτός προδιαγραφών αποτέλεσμα, ή σημαντική αρνητική τάση, πρέπει να αναφέρεται στις σχετικές αρμόδιες αρχές. Η πιθανή επίδραση στις παρτίδες, που βρίσκονται στην αγορά, πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με το κεφάλαιο 8 του Οδηγού GMP και σε διαβούλευση με τις σχετικές αρμόδιες αρχές.

6.33 Μια συνοπτική παρουσίαση όλων των δεδομένων, που προκύπτουν, συμπεριλαμβανομένων των ενδιαμέσων συμπερασμάτων για το πρόγραμμα, πρέπει να είναι γραπτή και να διατηρείται. Η συνοπτική παρουσίαση πρέπει να υπόκειται σε περιοδική εξέταση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟΥ

Αρχή

Η παρασκευή και ανάλυση βάσει συμβολαίου πρέπει να καθορίζεται, συμφωνείται και ελέγχεται σωστά για να αποφεύγονται παρανοήσεις που μπορεί να καταλήξουν σε προϊόν ή εργασία μη ικανοποιητικής ποιότητας. Πρέπει να υπάρξει γραπτό συμβόλαιο μεταξύ του δότη και του αποδέκτη που να καθορίζει σαφώς τις ευθύνες κάθε μέρους. Το συμβόλαιο πρέπει να αναφέρει σαφώς τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αποδεσμεύει κάθε παρτίδα προϊόντος για πώληση εκπληροί τις πλήρεις ευθύνες του.

Σημείωση: Το κεφάλαιο αυτό ασχολείται με τις ευθύνες των παρασκευαστών απέναντι στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών για τη χορήγηση αδειών παρασκευής και κυκλοφορίας. Δεν έχει σκοπό να υπεισέλθει με κανένα τρόπο στην αντίστοιχη ευθύνη του αποδέκτη και

δότη του συμβολαίου απέναντι στους καταναλωτές. Η ευθύνη αυτή διέπεται από άλλες κοινοτικές διατάξεις και την εθνική νομοθεσία.

Γενικά

7.1. Πρέπει να υπάρχει γραπτό συμβόλαιο που να καλύπτει, την παρασκευή και /ή ανάλυση που συμφωνείται βάσει συμβολαίου και κάθε τεχνική ρύθμιση που συνδέεται με αυτό.

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

Δότης βάσει συμβολαίου

7.3. Ο δότης συμβολαίου είναι υπεύθυνος για την εκτίμηση της ικανότητας του αποδέκτη του συμβολαίου να φέρει σε πέρας επιτυχώς τις αναγκαίες εργασίες και να εξασφαλίσει μέσω του συμβολαίου ότι θα τηρηθούν οι αρχές του GMP που περιγράφονται στον οδηγό αυτό.

7.4. Ο δότης βάσει συμβολαίου πρέπει να παρέχει στον αποδέκτη όλες τις αναγκαίες πληροφορίες για να φέρει σε πέρας τις ανατεθείσες εργασίες σωστά σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και κάθε άλλη βάση του νόμου απαίτηση. Ο δότης βάσει συμβολαίου πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου 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.

7.5. Ο δότης βάσει συμβολαίου πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα παρασκευασθέντα προϊόντα και υλικά που παραδίδονται σ' αυτόν από τον αποδέκτη βάσει συμβολαίου, είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές τους ή ότι τα προϊόντα έχουν αποδεσμευθεί από ειδικευμένο πρόσωπο.

Αποδέκτης βάσει συμβολαίου

7.6. Ο αποδέκτης του συμβολαίου 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 δότη του συμβολαίου. Παρασκευή βάσει συμβολαίου πρέπει να αναλαμβάνεται μόνον από κατασκευαστή που είναι κάτοχος άδειας παραγωγής.

7.7. Ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα προϊόντα ή υλικά που του παραδίδονται είναι κατάλληλα για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

7.8. Ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου δεν πρέπει να δίνει σε τρίτο οποιαδήποτε εργασία που του έχει ανατεθεί βάσει του συμβολαίου χωρίς προηγούμενη εκτίμηση και έγκριση των ρυθμίσεων από το δότη του συμβολαίου. Οι ρυθμίσεις που γίνονται μεταξύ του αποδέκτη και κάθε τρίτου πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι σχετικές με την παρασκευή και ανάλυση πληροφορίες είναι διαθέσιμες όπως ακριβώς και μεταξύ δότη και αποδέκτη.

7.9. Ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου πρέπει να απέχει από κάθε δραστηριότητα που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα του προϊόντος που παρασκευάζει ή αναλύει για τον δότη του συμβολαίου.

Το συμβόλαιο

7.10. Το συμβόλαιο πρέπει να συντάσσεται μεταξύ του δότη και του αποδέκτη και να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες τους σχετικά με την παρασκευή και έλεγχο του προϊόντος. Οι τεχνικές όψεις του συμβολαίου πρέπει να διαμορφώνονται από αρμόδια πρόσωπα γνωστές της φαρμακευτικής τεχνολογίας, ανάλυσης των κανόνων καλής Παρασκευής. Όλες οι ρυθμίσεις για την παρασκευή και ανάλυση πρέπει να είναι σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και να έχουν συμφωνηθεί και από τους δύο συμβαλλόμενους.

7.11. Το συμβόλαιο 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.

7.12. Το συμβόλαιο πρέπει να περιγράφει σαφώς ποιος είναι υπεύθυνος για την αγορά των υλικών, τον έλεγχο και αποδέσμευση τους, την ανάληψη της παραγωγής και των ποιοτικών ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων και των κατά και διάρκεια της παραγωγής ελέγχων, και ποιος έχει την ευθύνη για τη δειγματοληψία και ανάλυση. Στην περίπτωση συμβολαίου για ανάλυση, πρέπει μέσα στο συμβόλαιο να αναφέρεται σαφώς αν ο αποδέκτης του συμβολαίου πρέπει να λαμβάνει ή όχι δείγματα στις εγκαταστάσεις του παρασκευαστή.

7.13. 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 δότη. 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 δότη του συμβολαίου.

7.14. Βάσει του συμβολαίου πρέπει να επιτρέπεται στον δότη να επισκέπτεται τις εγκαταστάσεις του αποδέκτη.

7.15. Στην περίπτωση συμβολαίου για ανάλυση, ο αποδέκτης πρέπει να γνωρίζει ότι υπόκειται σε επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αρχή

Όλα τα παράπονα ή άλλη πληροφορία σχετικά με ενδεχομένως ελαττωματικά προϊόντα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Για να υπάρχει πρόβλεψη για όλα τα ενδεχόμενα, και σύμφωνα με το 137 της ΚΥΑ ΔΥΓ 3(α) 83657/24.1.2006 (ΦΕΚ59Β') και το άρθρ. 82 της ΚΥΑ 282371/16.6.2006 (ΦΕΚ 731 Β') για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήσης αντίστοιχα. Πρέπει να σχεδιάζεται ένα σύστημα για ανάκληση από την αγορά, αν είναι απαραίτητο, ταχέως και με αποτελεσματικότητα, προϊόντων που είναι γνωστό ή ύποπτα ότι είναι ελαττωματικά.

Παράπονα

8.1. Για το χειρισμό των παραπόνων και 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, ο τελευταίος πρέπει να καθίσταται ενήμερος κάθε παραπόνου, διερεύνηση ή ανάκλησης.

8.2. Για τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες συμπεριλαμβανόμενης και της ανάγκης να εξεταστεί η περίπτωση ανάκλησης αν υπάρχει παράπονο που αφορά σε πιθανό ελάττωμα προϊόντος.

8.3. Κάθε παράπονο που αφορά σε ελάττωμα προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με όλες τις αρχικές πληροφορίες και να διερευνάται σχολαστικά. Το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τον ποιοτικό έλεγχο πρέπει κανονικά να εμπλέκεται στη μελέτη τέτοιων προβλημάτων.

8.4. Αν σε μία παρτίδα ανακαλυφθεί ή υπάρχει υπόνοια για ελάττωμα προϊόντος, πρέπει να δίνεται σημασία στον έλεγχο άλλων παρτίδων προκειμένου να προσδιοριστεί αν έχουν επίσης επηρεαστεί.

8.5. Όλες οι αποφάσεις και τα μέτρα που λαμβάνονται σαν αποτέλεσμα ενός παραπόνου πρέπει να καταγράφονται και να αναφέρονται στα αντίστοιχα αρχεία παρτίδων.

8.6. Τα αρχεία των παραπόνων πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά για οποιαδήποτε ένδειξη ειδικών ή επαναλαμβανόμενων προβλημάτων που απαιτούν προσοχή και πιθανόν την ανάκληση κυκλοφορούντων προϊόντων.

8.7. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην εξακρίβωση της πιθανότητας πρόκλησης του παραπόνου από πλαστογράφηση (counterfeiting)

8.8. Οι αρμόδιες αρχές πρέπει να ενημερώνονται αν ένας παρασκευαστής εξετάζει να προβεί σε κάποια ενέργεια σαν αποτέλεσμα πιθανόν λανθασμένης παρασκευής, φθοράς προϊόντος, εντοπισμό πλαστογράφησης ή οποιωνδήποτε άλλων σοβαρών ποιοτικών προβλημάτων με ένα προϊόν.

8.9. Για την εκτέλεση και συντονισμό των ανακλήσεων πρέπει να ορίζεται κάποιο υπεύθυνο πρόσωπο, καθώς επίσης και ικανό προσωπικό για το χειρισμό όλων των θεμάτων των σχετικών με τις ανακλήσεις με την επιβαλλόμενη λόγω του επείγοντος ταχύτητα. Το υπεύθυνο αυτό πρόσωπο πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητο από την οργάνωση των πωλήσεων και εμπορίας. Αν το πρόσωπο αυτό είναι διαφορετικό από το ειδικευμένο πρόσωπο, ο τελευταίος πρέπει να λαμβάνει γνώση κάθε ενέργειας σχετικής με ανάκληση προϊόντος.

8.10. Για την οργάνωση μίας ανάκλησης, πρέπει να υπάρχουν θεσπισμένες γραπτές διαδικασίες που να ελέγχονται τακτικά και να ενημερώνονται όταν είναι αναγκαίο.

8.11. Οι ενέργειες για ανάκληση πρέπει να μπορούν να ξεκινήσουν ταχέως και οποιαδήποτε χρονική στιγμή.

8.12. Οι αρμόδιες αρχές κάθε χώρας στην οποία μπορεί να έχουν διατεθεί προϊόντα, πρέπει να ενημερώνονται ταχέως αν υπάρχει πρόθεση να ανακληθούν προϊόντα λόγω του ότι είναι, ή είναι ύποπτα ότι είναι, ακατάλληλα.

8.13. Τα γραπτά στοιχεία διανομής πρέπει να μπορούν να τεθούν εύκολα στη διάθεση του ή των προσώπων που είναι υπεύθυνα για ανακλήσεις, και να περιέχουν ικανές πληροφορίες για τις φαρμακαποθήκες και τους

πελάτες στους οποίους τα προϊόντα διατίθενται απ'ευθείας (με διευθύνσεις, αριθμούς τηλεφώνων σε εργάσιμες και μη εργάσιμες ώρες, παρτίδες και ποσότητες που παραδόθηκαν), συμπεριλαμβανομένων των εξαγομένων προϊόντων και των ιατρικών δειγμάτων.

8.14. Τα ανακαλούμενα προϊόντα πρέπει να ταυτοποιούνται και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε ασφαλή χώρο μέχρι που να βρει απόφαση για την τύχη τους.

8.15. Η πρόοδος της ανακλητικής διαδικασίας πρέπει να καταγράφεται και να συντάσσεται μία τελική έκθεση στην οποία να περιλαμβάνεται και μία σύγκριση μεταξύ των ποσοτήτων προϊόντος που παραδόθηκαν και των ποσοτήτων που ανακτήθηκαν.

8.16. Πρέπει, κατά διαστήματα, να επαναξιολογείται η αποτελεσματικότητα των ρυθμίσεων για τις ανακλήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

Αρχή

Πρέπει να διενεργούνται αυτοεπιθεωρήσεις για να παρακολουθείται η εφαρμογή και τήρηση των αρχών της καλής Παρασκευής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέσα.

9.1. Θέματα προσωπικού, εγκαταστάσεις, εξοπλισμός, τεκμηρίωση, παραγωγή, 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.

9.2. Οι αυτοεπιθεωρήσεις πρέπει να διεξάγονται με ανεξάρτητο και λεπτομερή τρόπο από καθορισμένο αρμόδιο πρόσωπο (α) από την εταιρεία. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες και ανεξάρτητες επιθεωρήσεις από ειδικούς έξω από την εταιρεία.

9.3. 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.

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Για τις ανάγκες της Υπουργικής αυτής απόφασης παρέχονται οι ορισμοί που ακολουθούν:

ΑΕΡΟΦΡΑΚΤΗΣ

Ένας κλειστός χώρος με δύο ή περισσότερες πόρτες που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο ή περισσότερων χώρων, π.χ. διαφορετικής τάξης καθαρότητας, με σκοπό τον έλεγχο της ροής του αέρα μεταξύ των χώρων αυτών κατά την είσοδο σ' αυτά. Ο αεροφράκτης σχεδιάζεται και χρησιμοποιείται είτε για πρόσωπα είτε για αγαθά.

ΠΑΡΤΙΔΑ

Μία καθορισμένη ποσότητα α' ύλης υλικού συσκευασίας ή προϊόντος που παράγεται με μία διαδικασία ή

σειρά διαδικασιών έτσι ώστε να μπορεί να προσμένεται ότι θα είναι ομοιογενές.

Για να συμπληρωθούν ορισμένα στάδια παρασκευής, μπορεί να χρειάζεται να διαιρεθεί μια παρτίδα σε έναν αριθμό υποπαρτίδων, οι οποίες αργότερα συνενώνονται σχηματίζοντας μία τελική ομοιογενή παρτίδα.

Στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής η παρτίδα πρέπει να αντιστοιχεί σε καθορισμένο κλάσμα της παρασκευής, που χαρακτηρίζεται από το ότι αποσκοπείται να είναι ομοιογενές.

Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, η παρτίδα ενός ιδιοσκευάσματος περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακευτικής μορφής που είναι παρασκευασμένες από την ίδια αρχική μάζα υλικού και έχουν υποβληθεί σε μια μόνη σειρά παρασκευαστικών διεργασιών ή μία μόνη σειρά αποστειρωτικής διεργασίας ή στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάζονται μέσα σε μία δεδομένη χρονική περίοδο.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Ένας χαρακτηριστικός συνδυασμός αριθμών και /ή γραμμάτων με τον οποίο ταυτοποιείται ειδικά μία παρτίδα.

ΠΡΟΪΟΝ ΧΥΜΑ

Κάθε προϊόν που έχει συμπληρώσει από όλα τα στάδια παρασκευής εκτός από την τελική συσκευασία.

ΡΥΘΜΙΣΗ /ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ (CALIBRATION)

Το σύνολο των εργασιών που καθορίζουν, κάτω από καθορισμένες συνθήκες, τη σχέση μεταξύ των τιμών που δείχνει, ένα όργανο μέτρησης ή σύστημα μέτρησης, ή των τιμών που αντιπροσωπεύονται από υλικό μέτρησης, και των αντίστοιχων γνωστών τιμών ενός προτύπου αναφοράς.

ΚΑΘΑΡΟΣ ΧΩΡΟΣ

Χώρος με καθορισμένο περιβαλλοντικό έλεγχο σωματιδιακής και μικροβιακής μόλυνσης, κατασκευασμένος και χρησιμοποιούμενος με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνεται η είσοδος, η δημιουργία και κατακράτηση ρυπαντών μέσα στο χώρο.

Οι διάφοροι βαθμοί περιβαλλοντικού ελέγχου ορίζονται στις ειδικές οδηγίες για την παρασκευή αποστειρωμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΜΟΛΥΝΣΗ

Επιμόλυνση μιας α' ύλης ή προϊόντος με ένα άλλο υλικό ή προϊόν.

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει υποστεί όλα τα στάδια παραγωγής συμπεριλαμβανομένης και της συσκευασίας του στον τελικό του περιέκτη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (IN PROCESS CONTROL)

Έλεγχοι που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής για να ελεγχθεί και, αν απαιτείται, να ρυθμιστεί κατάλληλα η όλη διαδικασία ώστε να εξασφαλιστεί ότι το προϊόν θα είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές. Ο έλεγχος του περιβάλλοντος ή του εξοπλισμού μπορεί να θεωρηθεί επίσης ως μέρος του ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΠΡΟΪΟΝ

Μερικώς παρασκευασμένο υλικό που πρέπει να περάσει από περαιτέρω στάδια παρασκευής πριν καταστεί προϊόν χύμα.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Όλες οι εργασίες αγοράς υλικών και προϊόντων, η παραγωγή, ο έλεγχος της ποιότητας, η αποδέσμευση, η αποθήκευση, η διανομή φαρμακευτικών προϊόντων και οι σχετικοί έλεγχοι.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ

Είναι ο κάτοχος άδειας παρασκευής όπως περιγράφεται στο άρθρο 10 της υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/ 92.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που διατίθεται για τη θεραπεία ή πρόληψη ασθενειών σε ανθρώπους ή ζώα.

Κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους ή σε ζώα με σκοπό την ιατρική διάγνωση ή την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών σε ανθρώπους ή σε ζώα, θεωρείται επίσης ως φαρμακευτικό προϊόν.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Όλες οι εργασίες συμπεριλαμβανομένης της πλήρωσης και επισήμανσης, στην οποία, πρέπει να υποβληθεί ένα χύμα προϊόν για να καταστεί τελικό προϊόν.

Η πλήρωση σε στείρες συνθήκες δεν θεωρείται κανονικά μέρος της διαδικασίας της συσκευασίας, δεδομένου ότι το χύμα προϊόν είναι οι γεμισμένοι αλλ' όχι και τελειωτικά συσκευασμένοι, πρωταρχικοί περιέκτες.

ΥΛΙΚΟ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

Κάθε υλικό που χρησιμοποιείται για τη συσκευασία ενός φαρμακευτικού προϊόντος, με εξαίρεση κάθε εξωτερική συσκευασία που χρησιμοποιείται για μεταφορά ή αποστολή εμπορεύματος. Τα υλικά συσκευασίας αναφέρονται ως πρωταρχικά ή δευτερεύοντα ανάλογα με τα αν προορίζονται ή όχι να έλθουν σε άμεση επαφή με το προϊόν.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

Περιγραφή των εργασιών που πρέπει να εκτελεστούν, των προφυλάξεων που πρέπει να ληφθούν και των μέτρων που πρέπει να εφαρμοστούν, αμέσως ή εμμέσως, σχετικά με την παρασκευή ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

Κάθε εργασία που σχετίζεται με την παρασκευή ενός φαρμακευτικού προϊόντος, από την παραλαβή των υλικών μέχρι τη, διαμέσου της διαδικασίας παραγωγής και συσκευασίας του, ολοκλήρωση του ως τελικού προϊόντος.

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ

Ενέργεια που σκοπός της είναι να καταδειχθεί ότι κάθε εξοπλισμός λειτουργεί σωστά και οδηγεί πράγματι προς τα προσδοκώμενα αποτελέσματα. Ο όρος επιβεβαίωση της αξιοπιστίας μερικές φορές διευρύνεται και ενσωματώνει και την έννοια της επιβεβαίωσης;

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Αναφέρεται στο κεφάλαιο Ι

ΚΑΡΑΝΤΙΝΑ

Η κατάσταση στην οποία ευρίσκονται α΄ ύλες ή υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα, χύμα ή τελικά προϊόντα απομωμένα φυσικώς ή με άλλο αποτελεσματικό τρόπο μέχρι να αποφασισθεί σχετικά με την αποδέσμευση ή την απόρριψή τους.

ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΣΗ

Η σύγκριση, λαμβανομένης υπόψη καταλλήλως και της συνήθους διακύμανσης, μεταξύ ποσότητας του προϊόντος που παράγεται ή των υλικών ή χρησιμοποιούνται, θεωρητικώς και πραγματικώς.

ΦΑΚΕΛΟΣ .

Αναφέρεται στο κεφάλαιο 4

ΑΝΑΚΤΗΣΗ .

Η προσθήκη του συνόλου ή μέρους προηγούμενων παρτίδων της απαιτούμενης ποιότητας σε μία άλλη παρτίδα σε καθορισμένο στάδιο της παρασκευής.

ΑΝΑΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ

Η επανάληψη της κατεργασίας του συνόλου ή μέρους, μιας παρτίδας προϊόντος μη αποδεκτής ποιότητας από ένα καθορισμένο στάδιο της παραγωγής έτσι ώστε η

ποιότητα της να καταστεί αποδεκτή με μία ή περισσότερες πρόσθετες διεργασίες.

ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ

Η επιστροφή στον κατασκευαστή ή διανομέα ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να παρουσιάζει ή όχι, κάποιο ποιοτικό ελάττωμα.

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΗ

Αναφέρεται στο κεφάλαιο 4.

Α΄ ΥΛΗ πρώτη ύλη

Κάθε ουσία που χρησιμοποιείται στην παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος με εξαίρεση τα υλικά συσκευασίας,

ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ

Στεριρότητα είναι η απουσία ζώντων οργανισμών. Οι συνθήκες για τη δοκιμή στεριρότητας αναφέρονται στην Ελληνική ή Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΞΙΠΙΣΤΙΑΣ

Ενέργεια που αποσκοπεί στο να αποδείξει ότι, σύμφωνα με τις αρχές των κανόνων καλής Παρασκευής, κάθε διαδικασία κατεργασίας εξοπλισμός, υλικό, δραστηριότητα ή σύστημα οδηγεί πράγματι στα προσδοκώμενα αποτελέσματα (βλ. επίσης και επιβεβαίωση).

Μέρος ΙΙ

Βασικές Απαιτήσεις για τα Δραστικά Συστατικά που Χρησιμοποιούνται ως Πρώτες Ύλες

Πίνακας Περιεχομένων
Τμήμα Τίτλος

- 1 Εισαγωγή
 - 1.1 Σκοπός
 - 1.2 Εφαρμογή
 - 1.3 Πεδίο Εφαρμογής
- 2 Διαχείριση της Ποιότητας
 - 2.1 Αρχές
 - 2.2 Υπευθυνότητες των Μονάδων Ποιότητας
 - 2.3 Υπευθυνότητα για τις Δραστηριότητες Παραγωγής
 - 2.4 Εσωτερικά Audits (Αυτό-Επιθεώρηση)
 - 2.5 Έλεγχος της Ποιότητας του Προϊόντος
- 3 Προσωπικό
 - 3.1 Προσόντα του Προσωπικού
 - 3.2 Υγιεινή του Προσωπικού
 - 3.3 Σύμβουλοι
- 4 Κτίρια και Εγκαταστάσεις
 - 4.1 Σχεδιασμός και Κατασκευή
 - 4.2 Παροχές (Utilities)
 - 4.3 Νερό
 - 4.4 Χώροι για Αποκλειστική Παραγωγή (Containment)
 - 4.5 Φωτισμός
 - 4.6 Απόβλητα και Απορρίμματα
 - 4.7 Υγιεινή και Συντήρηση
- 5 Εξοπλισμός που Χρησιμοποιείται στη Διαδικασία
 - 5.1 Σχεδιασμός και Κατασκευή
 - 5.2 Συντήρηση και Καθαρισμός του Εξοπλισμού
 - 5.3 Βαθμονόμηση
 - 5.4 Μηχανογραφημένα Συστήματα
- 6 Τεκμηρίωση και Καταγραφές Αρχείου
 - 6.1 Σύστημα Τεκμηρίωσης και Προδιαγραφές
 - 6.2 Καθαρισμός του Εξοπλισμού και Χρήση Αρχείων
 - 6.3 Αρχεία Πρώτων Υλών, Ενδιαμέσων Προϊόντων, Υλικών για την Επισήμανση και τη Συσκευασία Δραστικών ουσιών
 - 6.4 Οδηγίες για την Παραγωγή Αρχείου του Παραγωγού (Παραγωγή Αρχείου και Αρχεία Ελέγχων)
 - 6.5 Αρχεία Παραγωγής Παρτίδων (Παραγωγή Παρτίδας και Αρχεία Ελέγχων)
 - 6.6 Αρχεία Εργαστηριακών Ελέγχων
 - 6.7 Ανασκόπηση των Αρχείων Παραγωγής Παρτίδας
- 7 Διαχείριση Υλικών
 - 7.1 Γενικοί Έλεγχοι
 - 7.2 Παραλαβή και Καραντίνα
 - 7.3 Δειγματοληψία και Έλεγχος των Εισερχομένων Υλικών Παραγωγής
 - 7.4 Αποθήκευση

7.5 Επανάληψη της αξιολόγησης

8 Παραγωγή και Έλεγχοι κατά τη Διάρκεια της Παραγωγής

- 8.1 Εργασίες Παραγωγής
- 8.2 Χρονικά όρια
- 8.3 Δειγματοληψία και Έλεγχοι κατά τη Διαδικασία
- 8.4 Ανάμιξη Παρτίδων Ενδιαμέσων Προϊόντων ή Δραστικών ουσιών
- 8.5 Έλεγχος Πιθανής Επιμόλυνσης

9 Συσκευασία και Επικόλληση της Ετικέτας για Ταυτοποίηση των Δραστικών ουσιών και των Ενδιαμέσων Προϊόντων

- 9.1 Γενικά
- 9.2 Υλικά Συσκευασίας
- 9.3 Ετικέτες και Έλεγχος
- 9.4 Εργασίες για τη Συσκευασία και την Επικόλληση των Ετικετών

10 Αποθήκευση και Διακίνηση

- 10.1 Διαδικασίες Αποθήκευσης
- 10.2 Διαδικασίες Διακίνησης

11 Εργαστηριακοί Έλεγχοι

- 11.1 Γενικοί Έλεγχοι
- 11.2 Έλεγχος των Ενδιαμέσων Προϊόντων και των Δραστικών ουσιών
- 11.3 Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας των Αναλυτικών Διαδικασιών
- 11.4 Πιστοποιητικά Ανάλυσης
- 11.5 Παρακολούθηση της Σταθερότητας των Δραστικών ουσιών
- 11.6 Ημερομηνία Λήξης και Επανελέγχου
- 11.7 Απόθεμα / Διατήρηση Δειγμάτων

12 Αξιολόγηση της αξιοπιστίας

- 12.1 Πολιτική Αξιολόγησης της αξιοπιστίας
- 12.2 Τεκμηρίωση της αξιολόγησης της αξιοπιστίας
- 12.3 Καταλληλότητα του Βασικού Εξοπλισμού
- 12.4 Προσεγγίσεις της Αξιολόγησης της Αξιοπιστίας των Διαδικασιών
- 12.5 Πρόγραμμα για την Αξιολόγηση της αξιοπιστίας των Διαδικασιών
- 12.6 Περιοδική Ανασκόπηση των Συστημάτων, που έχουν υποβληθεί σε Αξιολόγησης της Αξιοπιστίας
- 12.7 Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας των Διαδικασιών Καθαρισμού
- 12.8 Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας των Αναλυτικών Μεθόδων

13 Σύστημα Ελέγχου των Αλλαγών

14 Απόρριψη και Επανάληψη της Χρησιμοποίησης Υλικών

- 14.1 Απόρριψη
- 14.2 Επανεπεξεργασία
- 14.3 Εκ νέου παραγωγική διαδικασία
- 14.4 Ανάκτηση των Υλικών και των Διαλυτών
- 14.5 Επιστροφές

15 Παράπονα και Ανακλήσεις

- 16 Κατ' Ανάθεση Παραγωγοί (συμπεριλαμβάνονται και τα Εργαστήρια)
- 17 Αντιπρόσωποι, Παραγωγοί Πρώτων Υλών, Έμποροι, Διακινητές, Ανασυσκευαστές και Διενεργούντες Ανασήμανση
- 17.1 Πεδίο Εφαρμογής
- 17.2 Ιχνηλασιμότητα των Δραστικών ουσιών που έχουν διακινηθεί και των Ενδιαμέσων Προϊόντων
- 17.3 Διαχείριση Ποιότητας
- 17.4 Ανασυσκευασία, Ανασήμανση και Κατοχή των Δραστικών ουσιών και των Ενδιαμέσων Προϊόντων
- 17.5 Σταθερότητα
- 17.6 Μεταβίβαση Πληροφοριών
- 17.7 Χειρισμός των Παραπόνων και των Ανακλήσεων
- 17.8 Χειρισμός των Επιστροφών
- 18 Ειδικές Οδηγίες για τις δραστικές ουσίες που παρασκευάζονται από Κυτταρική Καλλιέργεια / Ζύμωση
- 18.1 Γενικά
- 18.2 Διατήρηση Κυτταρικής Τράπεζας και Τήρηση Αρχείων
- 18.3 Κυτταρική καλλιέργεια / Ζύμωση
- 18.4 Συλλογή του Προϊόντος Ζύμωσης, Απομόνωση και Καθαρισμός
- 18.5 Απομάκρυνση των Ιών / Στάδια Απενεργοποίησης των Ιών
- 19 Δραστικές ουσίες που Χρησιμοποιούνται σε Κλινικές Μελέτες
- 19.1 Γενικά
- 19.2 Ποιότητα
- 19.3 Εξοπλισμός και Εγκαταστάσεις
- 19.4 Έλεγχος των Πρώτων Υλών
- 19.5 Παραγωγή
- 19.6 Αξιολόγηση της αξιοπιστίας
- 19.7 Αλλαγές
- 19.8 Εργαστηριακοί Έλεγχοι
- 19.9 Τεκμηρίωση
- 20 Γλωσσάριο (Glossary)

1 Εισαγωγή

Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή δημοσιεύθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση τον Νοέμβριο του 2000 σαν Παράρτημα στον Οδηγό Ορθής Πρακτικής για την παραγωγή GMP σε συμφωνία με το ICH Q7A και χρησιμοποιείται από τους παρασκευαστές και τους επιθεωρητές σε εθελοντική βάση. Τα άρθρα 46 (στ) της Οδηγίας 2001/83/της Ευρωπαϊκής Ένωσης και 50(στ) της Οδηγίας 2001/82/της Ευρωπαϊκής Ένωσης όπως τροποποιήθηκαν από τις Οδηγίες 2004/28/της Ευρωπαϊκής Ένωσης και 2004/28/της Ευρωπαϊκής Ένωσης αντίστοιχα, θέτουν νέες υποχρεώσεις στους κατόχους άδειας παραγωγής ώστε να χρησιμοποιούν μόνο δραστικά συστατικά που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με τις αρχές της Ορθής Πρακτικής κατά την Παραγωγή (Good Manufacturing Practice-GMP). Στις οδηγίες αυτές αναφέρεται ότι οι αρχές για την ορθή πρακτική κατά την παραγωγή δραστικών συστατικών θα υιοθετηθούν υπό την μορφή λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών. Τα κράτη μέλη έχουν συμφωνήσει ότι το κείμενο που μέχρι σήμερα αποτελούσε το Παράρτημα 18 θα αποτελέσει τη βάση για τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές και θα αποτελέσει το Μέρος II του Οδηγού GMP.

1.1 Σκοπός

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές έχουν σκοπό να δώσουν οδηγίες σχετικά με την ορθή πρακτική κατά την παραγωγή δραστικών υλών με κατάλληλο σύστημα διαχείρισης της ποιότητας. Σκοπό έχουν επίσης να βοηθήσουν να διασφαλιστεί ότι οι δραστικές ουσίες ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για ποιότητα και καθαρότητα που θεωρείται ότι έχουν.

Στις κατευθυντήριες αυτές γραμμές "η παραγωγή" περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες παραλαβής των υλών, παρασκευής, συσκευασίας, ανασυσκευασίας, τοποθέτησης ετικετών, επανατοποθέτησης ετικετών, ποιοτικού ελέγχου, αποδέσμευσης, φύλαξης και διακίνησης των δραστικών συστατικών και των σχετικών ελέγχων. Ο όρος "πρέπει" έχει το νόημα ότι αποτελεί σύσταση που αναμένεται ότι θα εφαρμοστεί εκτός εάν αυτό δεν είναι δυνατόν να γίνει ή έχει τροποποιηθεί από κάποιο σχετικό Παράρτημα του Οδηγού GMP ή έχει αντικατασταθεί από μία εναλλακτική μέθοδο που έχει αποδειχθεί ότι παρέχει τουλάχιστον ισοδύναμο επίπεδο διασφάλισης της ποιότητας.

Ο Οδηγός GMP στο σύνολό του δεν καλύπτει θέματα ασφάλειας του προσωπικού που απασχολείται με την παραγωγή, ούτε θέματα που αφορούν την προστασία του περιβάλλοντος. Οι έλεγχοι αυτοί αποτελούν ευθύνες του παραγωγού και καλύπτονται από άλλα τμήματα της νομοθεσίας.

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν έχουν σκοπό να καθορίσουν απαιτήσεις για την έγκριση ούτε να τροποποιήσουν απαιτήσεις της φαρμακοποιίας και δεν επηρεάζουν τη δυνατότητα της αρμόδιας αρχής να καθορίσει ειδικές απαιτήσεις για την έγκριση σχετικά με τις δραστικές ουσίες εντός του πλαισίου της άδειας κυκλοφορίας / άδειας παραγωγής. Πρέπει να πληρούνται όλες οι απαιτήσεις σχετικά με τα δεδομένα για την έγκριση.

1.2 Πεδίο εφαρμογής

Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές εφαρμόζονται για την παρασκευή δραστικών υλών για φαρμακευτικά

προϊόντα τόσο για ανθρώπινη όσο και για κτηνιατρική χρήση. Εφαρμόζονται για την παραγωγή στερίων δραστικών συστατικών μόνο μέχρι το σημείο ακριβώς πριν από την αποστείρωση του δραστικού συστατικού. Η αποστείρωση και η άσηπτη διαδικασία των στερίων δραστικών συστατικών δεν καλύπτονται αλλά πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές του GMP όπως καθορίζονται από την Οδηγία 2003/94/ΕΟΚ και ερμηνεύονται από τον Οδηγό GMP που περιλαμβάνονται στο Παράρτημα I.

Στην περίπτωση εκτοπαρασίτων για κτηνιατρική χρήση μπορεί να χρησιμοποιούνται άλλα πρότυπα από αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές τα οποία διασφαλίζουν ότι το υλικό έχει την κατάλληλη ποιότητα.

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές εξαιρούν το πλήρες αίμα και το πλάσμα τα οποία καθορίζονται από την Οδηγία 2002/98/Ευρωπαϊκής Ένωσης που θέτουν τις τεχνικές απαιτήσεις και τις λεπτομερείς απαιτήσεις για την συλλογή και τον έλεγχο του αίματος. Εν τούτοις οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές περιλαμβάνουν τα δραστικά συστατικά τα οποία παράγονται χρησιμοποιώντας αίμα ή πλάσμα σαν πρώτες ύλες. Τέλος οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν εφαρμόζονται σε χύμα (bulk-packaged) φαρμακευτικά προϊόντα. Εφαρμόζονται σε όλες τις άλλες δραστικές ουσίες που υπόκεινται σε τυχόν παρεκκλίσεις που περιγράφονται στα Παραρτήματα του Οδηγού GMP. Συγκεκριμένα τα Παραρτήματα 2 μέχρι 7 παρέχουν συμπληρωματικές οδηγίες για ορισμένους τύπους δραστικών συστατικών. Τα παραρτήματα πρόκειται να αναθεωρηθούν αλλά εν τω μεταξύ και μόνο μέχρι να ολοκληρωθεί η αναθεώρησή τους οι παρασκευαστές μπορούν να επιλέξουν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν το Μέρος I των βασικών απαιτήσεων και τα αντίστοιχα παραρτήματα για τα προϊόντα που καλύπτονται από τα παραρτήματα αυτά ή μπορούν ήδη να χρησιμοποιούν το Μέρος II.

Το Τμήμα 19 περιέχει οδηγίες που εφαρμόζονται μόνο για την παραγωγή δραστικών συστατικών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, παρ' όλο που πρέπει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή τους στην περίπτωση αυτή παρ' όλο που συνιστάται, δεν απαιτείται από την Κοινοτική νομοθεσία.

Μία "Πρώτη Ύλη Δραστικού Συστατικού" είναι μία πρώτη ύλη, ενδιάμεσο προϊόν ή μία δραστική ουσία που χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενός δραστικού συστατικού και ενσωματώνεται σαν ένα σημαντικό συστατικό στην δομή του δραστικού συστατικού. Μία Πρώτη Ύλη Δραστικού Συστατικού μπορεί να είναι ένα αντικείμενο εμπορίου, ένα υλικό που αγοράζεται από ένα ή περισσότερους κατ' ανάθεση παρασκευαστές ή κατά την εμπορική συμφωνία ή παρασκευάζεται επί τόπου (in-house). Η Πρώτη Ύλη Δραστικού Συστατικού συνήθως έχει καθορισμένες χημικές ιδιότητες και δομή.

Ο παραγωγός πρέπει να καθορίζει και να τεκμηριώνει το σκεπτικό για το σημείο στο οποίο αρχίζει η παραγωγή του δραστικού συστατικού. Για διαδικασίες σύνθεσης, αυτό είναι γνωστό ως το σημείο στο οποίο "τα δραστικά συστατικά που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες" εισάγονται στη διαδικασία. Για άλλες διαδικασίες (παραδείγματος χάριν ζύμωση, εκχύλιση, καθαρισμό, κ.λπ.) το σκεπτικό αυτό καθορίζεται κατά περίπτωση.

Ο Πίνακας 1 δίνει οδηγίες για το σημείο στο οποίο το δραστικό συστατικό που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη συνήθως εισάγεται στη διαδικασία. Από το σημείο αυτό πρέπει να εφαρμόζονται οι κατάλληλες αρχές ορθής παραγωγής όπως καθορίζονται σ' αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές για την παραγωγή των ενδιάμεσων προϊόντων και /ή των δραστικών συστατικών. Αυτό περιλαμβάνει την αξιολόγηση των κρίσιμων σταδίων της διαδικασίας, τα οποία θεωρείται ότι επηρεάζουν την ποιότητα του δραστικού συστατικού. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι το γεγονός ότι ένας παραγωγός επιλέγει να αξιολογήσει ένα στάδιο διαδικασίας δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτό το στάδιο είναι κρίσιμο. Οι οδηγίες που αναφέρονται σ' αυτό το έγγραφο συνήθως εφαρμόζονται στις διαδικασίες που εμφανίζονται με γκρι χρώμα στον Πίνακα 1. Δεν υπονοείται ότι όλα τα στάδια της διαδικασίας που φαίνονται πρέπει να συμπληρώνονται. Η αυστηρότητα του GMP για την παραγωγή των δραστικών συστατικών αυξάνεται καθώς η διαδικασία προχωρεί από τα αρχικά στάδια προς τα τελικά στάδια,

τον καθαρισμό και την συσκευασία. Η επεξεργασία των δραστικών συστατικών με φυσικές μεθόδους όπως είναι η κοκκοποίηση, η επικάλυψη ή ο φυσικός χειρισμός του μεγέθους των σωματιδίων (παραδείγματος χάριν micronising) πρέπει να γίνονται σύμφωνα τουλάχιστον με τα πρότυπα αυτών των κατευθυντηρίων γραμμών. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν εφαρμόζονται στις διαδικασίες πριν από την πρώτη εισαγωγή της πρώτης αυτής που καθορίζεται ως "Πρώτη Ύλη του Δραστικού Συστατικού".

Στην κατευθυντήρια αυτή οδηγία ο όρος Δραστικό Φαρμακευτικό Συστατικό (API) χρησιμοποιείται συνεχώς και πρέπει να θεωρείται ότι είναι αντίστοιχος με τον όρο "Δραστική Ουσία". Το γλωσσάριο στο τμήμα 20 του Μέρους II πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συσχέτισμό με το Μέρος II. Ορισμένοι από τους ίδιους ορισμούς ήδη καθορίζονται στο Μέρος I του Οδηγού GMP και συνεπώς πρέπει μόνο να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια του Μέρους I.

Πίνακας 1: Εφαρμογής αυτής της Κατευθυντήριας Γραμμής στην Παραγωγή Δραστικών Φαρμακευτικών Ουσιών

Τύπος Παραγωγής	Εφαρμογή αυτής της Κατευθυντήριας Γραμμής στις Διαδικασίες (που φαίνονται με γκριζο χρώμα) που χρησιμοποιούνται γι' αυτόν τον τύπο της παραγωγής)				
Χημική Παραγωγή	Παραγωγή του API Πρώτης Ύλης	Εισαγωγή του API Πρώτης Ύλης μέσα στη διαδικασία	Παραγωγή Ενδιάμεσων Προϊόντων	Απομόνωση και Καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
API που προέρχεται από ζωικές πηγές	Συλλογή του οργάνου, υγρού ή ιστού	Κοπή, ανάμιξη και /ή αρχική κατεργασία	Εισαγωγή της API ως πρώτης ύλης στη διαδικασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
API που έχει εκχειλιστεί από φυτά	Συλλογή του φυτού	Κοπή και αρχική εκχύλιση	Εισαγωγή της API ως πρώτης ύλης στη διαδικασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
Φυτικά εκχυλίσματα που χρησιμοποιούνται ως API	Συλλογή των φυτών	Κοπή και αρχική εκχύλιση		Περαιτέρω εκχύλιση	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
API που αποτελείται από κονιοποιημένα βότανα	Συλλογή των φυτών και/ή καλλιέργεια	Κοπή			Φυσική κατεργασία και συσκευασία
Βιοτεχνολογία: Ζύμωση/ Καλλιέργεια κυττάρων	Συγκρότηση κυτταρικής τράπεζας και κυτταρικής τράπεζας εργασίας	Διατήρηση της τράπεζας εργασίας κυττάρων	Καλλιέργεια κυττάρων και/ή ζύμωση	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
"Κλασική" Ζύμωση για την παραγωγή μιας API	Συγκρότηση κυτταρικής τράπεζας	Διατήρηση της κυτταρικής τράπεζας	Εισαγωγή των κυττάρων στην ζύμωση	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία

Αυξανόμενες απαιτήσεις GMP

2 Διαχείριση της Ποιότητας

2.1 Αρχές

2.10 Η ποιότητα πρέπει να αποτελεί ευθύνη όλων των προσώπων που παίρνουν μέρος στην παραγωγή.

2.11 Κάθε παρασκευαστής πρέπει να καθιερώνει, να τεκμηριώνει και να εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης της ποιότητας το οποίο θα συμπεριλαμβάνει την ενεργή συμμετοχή της διοίκησης και του κατάλληλου για την παραγωγή προσωπικού.

2.12 Το σύστημα διαχείρισης της ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνει την οργανωτική δομή, τις διαδικασίες, τις επεξεργασίες και τους πόρους, όπως και τις ενέργειες που απαιτούνται για να διασφαλίζεται η πεποίθηση ότι η δραστική ουσία θα ανταποκρίνεται στις αναμενόμενες προδιαγραφές ποιότητας και καθαρότητας. Όλες οι ενέργειες που σχετίζονται με την ποιότητα πρέπει να καθορίζονται και να τεκμηριώνονται.

2.13 Πρέπει να υπάρχει μία μονάδα ποιότητας ή μονάδες ποιότητας ανεξάρτητες από την παραγωγή και οι οποίες εκπληρώνουν τόσο τις υπευθυνότητες της διασφάλισης ποιότητας (QA) όσο και ελέγχου ποιότητας (QC). Αυτό μπορεί να γίνει υπό την μορφή χωριστών μονάδων QA και QC ή με μία ενιαία μονάδα ή ομάδα ανάλογα με το μέγεθος και τη δομή του οργανισμού.

2.14 Τα πρόσωπα που έχουν εξουσιοδοτηθεί για την απελευθέρωση των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών πρέπει να καθορίζονται.

2.15 Όλες οι ενέργειες που σχετίζονται με την ποιότητα πρέπει να καταγράφονται κατά τον χρόνο που εκτελούνται.

2.16 Οποιαδήποτε παρέκκλιση από τις καθιερωμένες διαδικασίες πρέπει να τεκμηριώνεται και να εξηγείται. Σημαντικές αποκλίσεις πρέπει να ερευνώνται και η έρευνα και τα συμπεράσματά τους πρέπει να τεκμηριώνονται.

2.17 Κανένα υλικό δεν πρέπει να απελευθερώνεται ή να χρησιμοποιείται πριν από την ικανοποιητική ολοκλήρωση της αξιολόγησης από την μονάδα ποιότητας εκτός εάν υπάρχουν κατάλληλα συστήματα που θα επιτρέπουν μία τέτοια χρήση (παραδείγματος χάριν η αποδέσμευση υπό καραντίνα όπως περιγράφεται στο Τμήμα 10.20 ή η χρήση πρώτων υλών ή ενδιάμεσων προϊόντων ενώ εκκρεμεί η ολοκλήρωση της αξιολόγησης).

2.18 Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες για την ενημέρωση του υπευθύνου της διαχείρισης έγκαιρα σχετικά με επιθεωρήσεις που έγιναν από τις αρμόδιες αρχές σχετικά με σημαντικές ελλείψεις σε σχέση με τις αρχές GMP, τα ελαττωματικά προϊόντα και με τις σχετιζόμενες ενέργειες (παραδείγματος χάριν παράπονα που σχετίζονται με την ποιότητα, ανακλήσεις, ενέργειες από τις αρμόδιες αρχές, και άλλα).

2.2 Υπευθυνότητες των Μονάδων Ποιότητας

2.20 Οι μονάδες ποιότητας πρέπει να λαμβάνουν μέρος σε όλα τα θέματα που σχετίζονται με την ποιότητα.

2.21 Οι μονάδες ποιότητας πρέπει να διεξάγουν ανασκόπηση για όλα τα στοιχεία που αναφέρονται στην ποιότητα και να τα εγκρίνουν.

2.22 Οι κύριες υπευθυνότητες του ανεξάρτητου τμήματος ποιότητας δεν πρέπει να εκχωρούνται σε άλλους. Οι υπευθυνότητες αυτές πρέπει να περιγράφονται γραπτώς και να περιλαμβάνουν αλλά χωρίς κατ' ανάγκη περιορίζονται σ' αυτά, τα ακόλουθα:

1. Αποδέσμευση ή απόρριψη όλων των δραστικών

φαρμακευτικών συστατικών (APIs). Αποδέσμευση ή απόρριψη των ενδιάμεσων προϊόντων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν εκτός του ελέγχου της παρασκευαστριας εταιρείας.

2. Καθιέρωση συστήματος για την αποδέσμευση ή την απόρριψη πρώτων υλών, ενδιάμεσων προϊόντων, υλικών συσκευασίας και ετικετών.

3. Ανασκόπηση της ολοκληρωμένης παρτίδας παραγωγής και των αρχείων εργαστηριακού ελέγχου όσον αφορά κρίσιμα στάδια της διαδικασίας πριν από την αποδέσμευση των δραστικών ουσιών για διακίνηση.

4. Διασφάλιση του ότι οι αποκλίσεις που είναι κρίσιμες ερευνώνται και επιλύονται.

5. Έγκριση μετά από έλεγχο όλων των προδιαγραφών και των οδηγιών για την παραγωγή αρχείου (Master Production).

6. Έγκριση μετά από έλεγχο όλων των διαδικασιών που επηρεάζουν την ποιότητα των ενδιάμεσων προϊόντων ή των APIs.

7. Διασφάλιση του ότι γίνονται εσωτερικοί αυτοέλεγχοι (Audits).

8. Έγκριση των επί συμβάσει παραγωγών ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών.

9. Έγκριση των αλλαγών που πιθανώς να επηρεάζουν τα ενδιάμεσα προϊόντα και/ή την ποιότητα των δραστικών ουσιών.

10. Επιθεώρηση και έγκριση των πρωτοκόλλων αξιολόγησης και των αναφορών.

11. Διασφάλιση του ότι τα παράπονα που σχετίζονται με την ποιότητα ερευνώνται και επιλύονται.

12. Διασφάλιση του ότι χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά συστήματα για τη διατήρηση και τη ρύθμιση του εξοπλισμού που θεωρείται κρίσιμος.

13. Διασφάλιση του ότι τα υλικά ελέγχονται κατάλληλα και τα αποτελέσματα αναφέρονται.

14. Διασφάλιση του ότι υπάρχουν δεδομένα σταθερότητας τα οποία υποστηρίζουν τις ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξεως και τις συνθήκες αποθήκευσης των δραστικών ουσιών και των ενδιάμεσων προϊόντων κατά περίπτωση. Και

15. Διενέργεια ανασκοπήσεων της ποιότητας του προϊόντος (όπως καθορίζεται στο Τμήμα 2.5).

2.3 Υπευθυνότητα για τις Δραστηριότητες Παραγωγής

Η υπευθυνότητα για τις δραστηριότητες παραγωγής πρέπει να περιγράφεται γραπτώς και πρέπει να περιλαμβάνει αλλά να μην περιορίζεται αναγκαστικά σε:

1. Προετοιμασία, ανασκόπηση, έγκριση και διανομή των οδηγιών για την παραγωγή των ενδιάμεσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών σύμφωνα με τις γραπτές διαδικασίες.

2. Την παραγωγή δραστικών ουσιών και κατά περίπτωση ενδιάμεσων προϊόντων σύμφωνα με προεγκριμένες οδηγίες.

3. Έλεγχο όλων των αρχείων παραγωγής παρτίδων για να διασφαλιστεί ότι αυτά είναι πλήρη και υπογεγραμμένα.

4. Διασφάλιση ότι όλες οι παρεκκλίσεις που έγιναν κατά την παραγωγή έχουν αναφερθεί και αξιολογηθεί και ότι οι αποκλίσεις που είναι κρίσιμες ερευνηθήκαν και τα συμπεράσματα έχουν καταγραφεί.

5. Διασφάλιση ότι οι εγκαταστάσεις παραγωγής είναι καθαρές και κατά περίπτωση έχουν απολυμανθεί.

6. Διασφάλιση ότι έχουν γίνει οι κατάλληλες ρυθμίσεις και ότι τηρούνται αρχεία.

7. Διασφάλιση ότι οι χώροι και ο εξοπλισμός συντηρούνται και τηρούνται αρχεία.

8. Διασφάλιση ότι τα πρωτόκολλα αξιολόγησης και οι αναφορές ελέγχονται και εγκρίνονται.

9. Αξιολόγηση των προτεινόμενων αλλαγών στο προϊόν, την διαδικασία ή τον εξοπλισμό, και

10. Διασφάλιση ότι οι νέες και κατά περίπτωση τροποποιημένες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός έχουν αξιολογηθεί.

2.4 Εσωτερικά Audits (Αυτο-Επιθεώρηση)

2.40 Πρέπει να γίνονται τακτικά εσωτερικά Audits σύμφωνα με ένα συγκεκριμένο σχέδιο ώστε να επαληθεύεται η συμφωνία με τις αρχές ορθής πρακτικής κατά την παραγωγή για τις δραστικές ουσίες.

2.41 Τα ευρήματα των Audits και οι διορθωτικές ενέργειες που πρέπει να γίνουν πρέπει να τεκμηριώνονται και να φέρονται εις γνώσιν του υπευθύνου διαχείρισης της εταιρείας. Οι διορθωτικές ενέργειες που έχουν συμφωνηθεί πρέπει να συμπληρώνονται εντός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος και με αποτελεσματικό τρόπο.

2.5 Έλεγχος της Ποιότητας του Προϊόντος (Review)

2.50 Πρέπει να διεξάγονται τακτικοί έλεγχοι της ποιότητας των δραστικών ουσιών με αντικειμενικό σκοπό να επαληθεύεται η επαναληψιμότητα της διαδικασίας (consistency). Τέτοιοι έλεγχοι πρέπει συνήθως να γίνονται και να τεκμηριώνονται μία φορά τον χρόνο και πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον:

- Μία ανασκόπηση των κρίσιμων ελέγχων κατά την διάρκεια της διαδικασίας και των κρίσιμων αποτελεσμάτων ελέγχου των δραστικών ουσιών.

- Ανασκόπηση όλων των παρτίδων που δεν ανταποκρίθηκαν με τις προδιαγραφές που έχουν καθιερωθεί.

- Ανασκόπηση όλων των κρίσιμων αποκλίσεων ή της μη συμμόρφωσης και των ερευνών που έγιναν σχετικά με το θέμα.

- Ανασκόπηση των ενδεχομένων αλλαγών που έγιναν στις διαδικασίες ή στις αναλυτικές μεθόδους.

- Ανασκόπηση των αποτελεσμάτων σταθερότητας του προγράμματος παρακολούθησης.

- Ανασκόπηση όλων των επιστροφών που σχετίζονται με την ποιότητα, των παραπόνων και των ανακλήσεων, και

- Ανασκόπηση στην επάρκειας των διορθωτικών ενεργειών που έγιναν.

2.51 Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης πρέπει να εκτιμώνται και να γίνεται αξιολόγηση του κατά πόσον πρέπει να γίνει κάποια διορθωτική ενέργεια ή ενδεχομένως κάποια επανεκτίμηση. Οι λόγοι για κάποια τέτοια διορθωτική ενέργεια πρέπει να τεκμηριωθούν. Οι συμφωνημένες διορθωτικές ενέργειες πρέπει να συμπληρώνονται σε εύλογο χρονικό διάστημα και με αποτελεσματικό τρόπο.

3 Προσωπικό

3.1 Προσόντα του Προσωπικού

3.10 Πρέπει να υπάρχει κατάλληλος αριθμός προσωπικού που να διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα, μόρ-

φωση, εκπαίδευση και/ή εμπειρία ώστε να επιτελεί και να επιβλέπει την παραγωγή των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών.

3.11 Οι υπευθυνότητες όλου του προσωπικού που ασχολείται με την παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών πρέπει να καθορίζονται γραπτώς.

3.12 Η εκπαίδευση πρέπει να γίνεται συχνά, τακτικά από εξειδικευμένα άτομα και πρέπει να καλύπτει τουλάχιστον τις συγκεκριμένες λειτουργίες που ο υπάλληλος εκτελεί και την ορθή πρακτική παραγωγή που σχετίζεται με την εργασία του ατόμου. Πρέπει να τηρούνται αρχεία για την εκπαίδευση που γίνεται. Η εκπαίδευση πρέπει να αξιολογείται περιοδικά.

3.2 Υγιεινή του Προσωπικού

3.20 Το προσωπικό πρέπει να έχει καλή υγεία και υγιείς συνήθειες.

3.21 Το προσωπικό πρέπει να φοράει καθαρά ρούχα κατάλληλα για την παραγωγική διαδικασία στην οποία συμμετέχει και αυτά τα ρούχα πρέπει να αλλάζουν, όποτε χρειάζεται. Πρέπει να χρησιμοποιούνται, όπως χρειάζεται, πρόσθετα προστατευτικά εξαρτήματα για το κεφάλι, το πρόσωπο, τα χέρια, την άκρα χείρα και το βραχίονα, ώστε να υπάρχει προστασία των δραστικών ουσιών και των ενδιάμεσων προϊόντων από ενδεχόμενη επιμόλυνση.

3.22 Το προσωπικό πρέπει να αποφεύγει την απευθείας επαφή με τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες.

3.23 Το κάπνισμα, το φαγητό, το ποτό, το μύσημα και η φύλαξη τροφών πρέπει να περιορίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές που καθορίζονται για τον σκοπό αυτόν και χωρίζονται από την περιοχή όπου γίνεται η παραγωγή.

3.24 Το προσωπικό που πάσχει από μία μολυσματική ασθένεια ή έχει ανοικτά τραύματα στις περιοχές του σώματος που εκτίθενται, πρέπει να μην παίρνει μέρος σε δραστηριότητες που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της ποιότητας της δραστικής ουσίας. Κάθε άτομο που σε οποιαδήποτε στιγμή φαίνεται ότι έχει μία εμφανή νόσο ή ανοικτό τραύμα (είτε μέσω ιατρικής εξετάσεως ή απλής παρατηρήσεως) πρέπει να μην λαμβάνει μέρος σε δραστηριότητες όπου η κατάσταση της υγείας του θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα της δραστικής ουσίας και αυτό θα συνεχίζεται μέχρι η κατάστασή του να διορθωθεί ή ειδικευμένο ιατρικό προσωπικό να καθορίσει ότι η συμμετοχή του προσώπου αυτού δεν θέτει σε κίνδυνο την ποιότητα ή την ασφάλεια της δραστικής ουσίας.

3.3 Σύμβουλοι

3.30 Οι σύμβουλοι που παρέχουν συμβουλές για την παρασκευή και τον έλεγχο των ενδιάμεσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών πρέπει να έχουν επαρκή μόρφωση, εκπαίδευση και εμπειρία ή κάποιο συνδυασμό αυτών, ώστε να συμβουλευθούν για το αντικείμενο για το οποίο έχουν προσληφθεί.

3.31 Πρέπει να τηρούνται αρχεία στα οποία να αναφέρεται το όνομα, η διεύθυνση, τα προσόντα και ο τύπος των υπηρεσιών που παρέχεται από αυτούς τους συμβούλους.

4. Κτίρια και Εγκαταστάσεις

4.1 Σχεδιασμός και Κατασκευή

4.10 Τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις που χρησιμο-

ποιούνται κατά την παρασκευή ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών πρέπει να βρίσκονται σε τέτοια θέση, να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται με τρόπο ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός, η συντήρηση, και οι εργασίες που είναι κατάλληλες ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι εγκαταστάσεις πρέπει επίσης να σχεδιάζονται ώστε να ελαχιστοποιείται η ενδεχόμενη επιμόλυνση. Όπου καθορίζονται μικροβιολογικές προδιαγραφές για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες οι εγκαταστάσεις πρέπει επίσης να σχεδιάζονται ώστε να περιορίζεται η έκθεση σε μικροβιολογική επιμόλυνση κατά περίπτωση.

4.11 Τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν επαρκή χώρο για κατάλληλη τοποθέτηση του εξοπλισμού και των υλικών ώστε να προλαμβάνεται η τυχόν ανάμιξη και επιμόλυνση.

4.12 Όπου ο εξοπλισμός ο ίδιος (παραδείγματος χάριν κλειστά ή περιορισμένα συστήματα) παρέχει επαρκή προστασία των υλικών τότε αυτός ο εξοπλισμός είναι δυνατόν να βρίσκεται και έξω από τα κτίρια.

4.13 Η ροή των υλικών και του προσωπικού μέσα στο κτίριο ή τις εγκαταστάσεις πρέπει να σχεδιάζεται ώστε να προλαμβάνεται τυχόν ανακάτεμα ή επιμόλυνση.

4.14 Πρέπει να υπάρχουν καθορισμένες περιοχές ή άλλα συστήματα ελέγχου για τις ακόλουθες δραστηριότητες:

- Παραλαβή, ταυτοποίηση, δειγματισμός και καραντίνα των εισερχομένων υλικών, και αυτών για τα οποία εκκρεμεί η απελευθέρωση ή απόρριψη.

- Καραντίνα πριν από την απελευθέρωση ή την απόρριψη των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών.

- Δειγματισμός των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών.

- Κράτηση των απορριφθέντων υλικών πριν από την περαιτέρω απόρριψή τους (παραδείγματος χάριν επιστοροφή, επανεπεξεργασία ή καταστροφή).

- Φύλαξη των υλικών που έχουν αποδεσμευτεί.

- Εργασίες παραγωγής.

- Εργασίες συσκευασίας και επικόλλησης ετικετών, και

- Εργαστηριακές εργασίες.

4.15 Πρέπει να υπάρχουν επαρκείς εγκαταστάσεις για τον καθαρισμό, το πλύσιμο και την τουαλέτα του προσωπικού. Αυτές οι εγκαταστάσεις για το πλύσιμο πρέπει να είναι εφοδιασμένες με ψυχρό και ζεστό νερό, κατάλληλο σαπούνι ή απορρυπαντικό, στεγνωτήρα αέρα ή πετσέτες μιας χρήσεως. Οι εγκαταστάσεις για το πλύσιμο και την τουαλέτα πρέπει να είναι χωριστά από τις περιοχές παραγωγής, αλλά πρέπει να υπάρχει εύκολα πρόσβαση σ' αυτές. Κατά περίπτωση πρέπει να υπάρχουν επαρκείς εγκαταστάσεις για ντους και/ή αλλαγή ενδυμάτων κατά περίπτωση.

4.16 Η περιοχή των εργαστηρίων πρέπει κατά κανόνα να είναι χωριστά από την περιοχή παραγωγής. Μερικά τμήματα του εργαστηρίου, συγκεκριμένα αυτά που χρησιμοποιούνται για ελέγχους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να βρίσκονται μέσα στην περιοχή παραγωγής, αρκεί οι εργασίες παραγωγής να μην επηρεάζουν αρνητικά την ακρίβεια των εργαστηριακών μετρήσεων, και το εργαστηριακό κομμάτι κατά τη λει-

τουργία του να μην επηρεάζει αρνητικά την διαδικασία παραγωγής ή ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών.

4.2 Παροχές

4.20 Όλες οι παροχές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος (παραδείγματος χάριν ατμός, αέρια, συμπιεσμένος αέρας, θέρμανση, αερισμός, air-conditioning) πρέπει να έχουν αντίστοιχη ποιότητα, να παρακολουθούνται κατάλληλα και να λαμβάνονται μέτρα όταν παρατηρείται υπέρβαση ορίων. Πρέπει να υπάρχουν σχεδιαγράμματα γι' αυτά τα συστήματα παροχών.

4.21 Κατά περίπτωση πρέπει να υπάρχει επαρκής εξαερισμός, φιλτράρισμα του αέρα και συστήματα εξαγωγής αερίων. Τα συστήματα αυτά πρέπει να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι επιμόλυνσης και διασταυρούμενης επιμόλυνσης και πρέπει να περιλαμβάνουν εγκαταστάσεις για έλεγχο της στερέωσης του αέρα, των μικρο-οργανισμών (κατά περίπτωση), της σκόνης, της υγρασίας, της θερμοκρασίας ανάλογα με το στάδιο της παραγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις περιοχές όπου η δραστική ουσία εκτίθεται στο περιβάλλον.

4.22 Εάν υπάρχει ανακύκλωση αέρα στις περιοχές παραγωγής, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για τον έλεγχο του κινδύνου επιμόλυνσης και διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

4.23 Οι σωληνώσεις που είναι μόνιμα εγκατεστημένες πρέπει να ταυτοποιούνται κατάλληλα. Αυτό μπορεί να γίνεται με ταυτοποίηση κάθε ξεχωριστής γραμμής, με τεκμηρίωση, με συστήματα ελέγχου μέσω υπολογιστή, ή με άλλον τρόπο. Οι σωληνώσεις πρέπει να έχουν τέτοια θέση ώστε να αποφεύγονται οι κίνδυνοι επιμόλυνσης των ενδιάμεσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών.

4.24 Οι νεροχύτες πρέπει να έχουν κατάλληλο μέγεθος και πρέπει να είναι εφοδιασμένοι με ένα διακόπτη αέρα ή ένα κατάλληλο μηχάνημα ώστε να προλαμβάνεται ο επανασιφωνισμός κατά περίπτωση.

4.3 Νερό

4.30 Πρέπει να αποδεικνύεται ότι το νερό που χρησιμοποιείται στην παραγωγή δραστικών ουσιών είναι κατάλληλο για την χρήση για την οποίαν προορίζεται.

4.31 Το νερό που χρησιμοποιείται στην διαδικασία πρέπει τουλάχιστον να ανταποκρίνεται στις κατευθυντήριες γραμμές του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO) για την ποιότητα του ποσίου νερού, εκτός εάν αιτιολογείται κάτι διαφορετικό.

4.32 Εάν το πόσιμο νερό είναι ανεπαρκές για να εξασφαλίζει την ποιότητα της δραστικής ουσίας, και πρέπει να υπάρχουν αυστηρότερες προδιαγραφές για την χημική ή μικροβιολογική ποιότητα του νερού, τότε πρέπει να υπάρχουν κατάλληλες προδιαγραφές όσον αφορά τα φυσικά χημικά χαρακτηριστικά, τον συνολικό αριθμό μικροβίων (counts), τους οργανισμούς που δεν πρέπει να είναι παρόντες και τις ενδοτοξίνες.

4.33 Όταν το νερό που χρησιμοποιείται στην διαδικασία υποβάλλεται σε κατεργασία από τον παρασκευαστή για να επιτευχθεί συγκεκριμένη ποιότητα, τότε η διαδικασία κατεργασίας πρέπει να αξιολογείται και να παρακολουθείται και να τίθενται κατάλληλα όρια.

4.34 Όταν ο παρασκευαστής μιας μη στείρας δραστικής ουσίας είτε σκοπεύει είτε ισχυρίζεται ότι αυτή είναι κατάλληλη για να χρησιμοποιηθεί περαιτέρω στη διαδικασία για την παραγωγή ενός στείρου φαρμάκου ή φαρμακευτικού προϊόντος, το νερό που χρησιμοποιείται στα τελικά στάδια απομόνωσης και καθαρισμού πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται όσον αφορά τον συνολικό αριθμό μικροβίων (counts), τους μικροοργανισμούς και τις ενδοτοξίνες που δεν πρέπει να υπάρχουν.

4.4 Χώροι για Αποκλειστική Παραγωγή (Containment)

4.40 Οι χώροι που είναι αφιερωμένοι στην αποκλειστική παραγωγή και οι οποίοι μπορεί να περιλαμβάνουν εγκαταστάσεις, εξοπλισμό για τον χειρισμό του αέρα και/ή εξοπλισμό για την όλη διαδικασία πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παραγωγή υλικών, που είναι άκρως ευαίσθητα, όπως οι πενικιλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες.

4.41 Οι χώροι για αποκλειστική παραγωγή πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν υπάρχουν υλικά που η φύση τους είναι μολυσματική, ή έχουν ισχυρή φαρμακολογική δράση ή τοξικότητα (παραδείγματος χάριν ορισμένα στεροειδή, ή κυτταροτοξικά αντικαρκινικά φάρμακα) εκτός εάν καθιερωθούν και διατηρηθούν αξιολογημένες διαδικασίες απενεργοποίησης και/ή καθαρισμού.

4.42 Πρέπει να καθιερώνονται κατάλληλα μέτρα και να εφαρμόζονται, ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση από το προσωπικό, τα υλικά κ.λπ. που μετακινούνται από μία περιοχή, που είναι αφιερωμένη σε συγκεκριμένη παραγωγή, σε άλλη περιοχή.

4.43 Ενδεχόμενες δραστηριότητες παραγωγής (περιλαμβάνεται το ζύγισμα, κονιοποίηση ή συσκευασία) μη φαρμακευτικών υλικών υψηλής τοξικότητας όπως φυτοφαρμάκων και παρασιτοκτόνων δεν πρέπει να γίνονται στα κτίρια ή τις εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή δραστικών ουσιών. Ο χειρισμός και η φύλαξη αυτών των μη φαρμακευτικών υλικών υψηλής τοξικότητας πρέπει να γίνεται χωριστά από τις δραστικές ουσίες, που χρησιμοποιούνται για τα φάρμακα.

4.5 Φωτισμός

4.50 Πρέπει να υπάρχει επαρκής φωτισμός σε όλες τις περιοχές, ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός, η συντήρηση και οι κατάλληλες εργασίες.

4.6 Απόβλητα και Απορρίμματα

4.60 Τα απόβλητα, τα απορρίμματα και τα ενδεχόμενα άλλα σκουπίδια (παραδείγματος χάριν στερεά, υγρά, ή παραπροϊόντα σε αέρια μορφή από την παραγωγή) μέσα και έξω από τα κτίρια και την άμεση περιβάλλουσα περιοχή πρέπει να απορρίπτονται γρήγορα με ασφαλή και υγιεινό τρόπο. Οι περιέκτες και οι σωληνώσεις, που περιέχουν απόβλητα, πρέπει να ταυτοποιούνται με σαφήνεια.

4.7 Υγιεινή και Συντήρηση

4.70 Τα κτίρια που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών πρέπει να συντηρούνται κατάλληλα και να επισκευάζονται και να διατηρούνται σε καθαρή κατάσταση.

4.71 Πρέπει να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες ανάθεσης αρμοδιότητας για την υγιεινή, οι οποίες να

περιγράφουν το σχέδιο καθαρισμού, τις μεθόδους, τον εξοπλισμό και τα υλικά, που θα χρησιμοποιηθούν για τον καθαρισμό των κτιρίων και των εγκαταστάσεων.

4.72 Όταν απαιτείται, πρέπει επίσης να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες για τη χρήση καταλλήλων υλικών για την απαλλαγή από τα τρωκτικά, παρασιτοκτόνων, μυκητοκτόνων, καπνογόνων παραγόντων και παραγόντων, που είναι κατάλληλοι για τον καθαρισμό και την υγιεινή, ώστε να προλαμβάνεται η επιμόλυνση του εξοπλισμού, των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας και των ετικετών, των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών.

5 Εξοπλισμός που Χρησιμοποιείται στη Διαδικασία (Process Equipment)

5.1 Σχεδιασμός και Κατασκευή

5.10 Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών πρέπει να έχει τον κατάλληλο σχεδιασμό και το κατάλληλο μέγεθος, η θέση του να είναι κατάλληλη για την χρήση, για την οποία προορίζεται, και επίσης ο καθαρισμός, η υγιεινή και η συντήρησή του να είναι κατάλληλα.

5.11 Ο εξοπλισμός πρέπει να κατασκευάζεται έτσι ώστε οι επιφανείες του που έρχονται σε επαφή με πρώτες ύλες, ενδιάμεσα προϊόντα ή δραστικές ουσίες να μην επηρεάζουν την ποιότητα των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών, πέραν από τις επίσημες ή τις άλλες καθιερωμένες προδιαγραφές.

5.12 Οι εγκαταστάσεις παραγωγής πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο εντός των ορίων λειτουργίας για τις οποίες διαθέτουν τις κατάλληλες προδιαγραφές.

5.13 Εγκαταστάσεις σημαντικές (παραδείγματος χάριν αντιδραστήρες, περιέκτες φύλαξης) και γραμμές παραγωγής που είναι μόνιμα εγκατεστημένες και χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή μιας δραστικής ουσίας, πρέπει να ταυτοποιούνται κατάλληλα.

5.14 Τυχόν ουσίες που συνδέονται με τη λειτουργία μιας εγκατάστασης, παραδείγματος χάριν λιπαντικές ουσίες, υγρά θέρμανσης ή ψύξης, δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες ώστε να μην επηρεάζουν την ποιότητά τους πέραν των επισήμων ή των άλλων καθιερωμένων προδιαγραφών. Ενδεχόμενη απόκλιση από αυτά που προαναφέρθηκαν πρέπει να αξιολογείται ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν καταστρεπτικές συνέπειες για την καταλληλότητα του υλικού για τον σκοπό για τον οποίον προορίζεται. Όποτε αυτό είναι δυνατόν πρέπει να χρησιμοποιούνται λιπαντικές ουσίες και λάδια που να είναι ποιότητας τροφίμων.

5.15 Πρέπει να χρησιμοποιούνται κλειστές ή περιορισμένες εγκαταστάσεις, όποτε αυτό χρειάζεται. Όταν χρησιμοποιούνται ανοικτές εγκαταστάσεις ή οι εγκαταστάσεις ανοίγονται, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης.

5.16 Πρέπει να τηρείται ένα σύστημα καταλλήλων σχεδίων για τον εξοπλισμό και τις εγκαταστάσεις, που είναι κρίσιμες (παραδείγματος χάριν συστήματα παροχών).

5.2 Συντήρηση και Καθαρισμός του Εξοπλισμού

5.20 Πρέπει να καθιερώνεται σχεδιασμός και διαδικασίες (συμπεριλαμβανομένης της ανάθεσης αρμοδιότητας) για την προληπτική συντήρηση του εξοπλισμού.

5.21 Πρέπει να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες για τον καθαρισμό του εξοπλισμού και την εν συνεχεία αποδέσμευση του για να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων και δραστικών ουσιών. Οι διαδικασίες καθαρισμού πρέπει να περιλαμβάνουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να είναι δυνατόν στους χειριστές να καθαρίσουν κάθε τύπο εξοπλισμού με τρόπο επαναλήψιμο και αποτελεσματικό. Οι διαδικασίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Ανάθεση αρμοδιότητας για τον καθαρισμό του εξοπλισμού.
- Σχεδιασμό του καθαρισμού συμπεριλαμβανομένου κατά περίπτωση του σχεδιασμού για την υγιεινή.
- Πλήρη περιγραφή των μεθόδων και των υλικών, οι οποίες να περιλαμβάνουν και την αραίωση των παραγόντων καθαρισμού που χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό του εξοπλισμού.
- Κατά περίπτωση πρέπει να δίνονται οδηγίες για το λύσιμο και την ανασυναρμολόγηση κάθε τμήματος του εξοπλισμού, ώστε να διασφαλίζεται ο κατάλληλος καθαρισμός.
- Οδηγίες για την απομάκρυνση ή τη διαγραφή προηγούμενης ταυτοποίησης παρτίδας.
- Οδηγίες για την προστασία του καθαρού εξοπλισμού από επιμόλυνση πριν από τη χρήση του.
- Επιθεώρηση του εξοπλισμού για την καθαρότητα του αμέσως πριν από τη χρήση του, εάν αυτό είναι δυνατόν, και
- Καθιέρωση του μέγιστου χρόνου, που μπορεί να παρέλθει μεταξύ της συμπλήρωσης της διαδικασίας και του καθαρισμού του εξοπλισμού κατά περίπτωση.

5.22 Ο εξοπλισμός και τα συμπαρομαρτούντα σκεύη πρέπει να καθαρίζονται, να αποθηκεύονται και, κατά περίπτωση, να υποβάλλονται σε συνθήκες υγιεινής ή αποστείρωσης, ώστε να προλαμβάνεται η επιμόλυνση ή η μεταφορά ενός υλικού, το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας πέρα από τις επίσημες ή τις άλλες καθιερωμένες προδιαγραφές.

5.23 Όταν ο εξοπλισμός προορίζεται για συνεχή ή ειδική παραγωγή διαδοχικών παρτίδων του ίδιου ενδιαμέσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας, τότε πρέπει να καθαρίζεται σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να προλαμβάνεται η συσσώρευση ή η μεταφορά (παραδείγματος χάριν προϊόντων αποικοδόμησης ή επιπέδων, που δεν πρέπει να υπάρχουν, μικρο-οργανισμών) τα οποία μπορεί να προκαλέσουν επιμόλυνση.

5.24 Ο εξοπλισμός που δεν χρησιμοποιείται για ένα συγκεκριμένο πράγμα (non-dedicated) πρέπει να καθαρίζεται ανάμεσα στην παραγωγή διαφόρων υλικών, ώστε να προλαμβάνεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

5.25 Πρέπει να καθορίζονται και να αιτιολογούνται τα κριτήρια αποδοχής για τα υπολείμματα και την επιλογή των διαδικασιών καθαρισμού και των παραγόντων καθαρισμού.

5.26 Ο εξοπλισμός πρέπει να ταυτοποιείται με κατάλληλα μέσα, όσον αφορά το περιεχόμενό του και το επίπεδο καθαρότητάς του.

5.3 Βαθμονόμηση (Calibration)

5.30 Ο εξοπλισμός για τον έλεγχο, τη ζύγιση, την μέτρηση την παρακολούθηση και την εξέταση, ο οποίος

είναι κρίσιμος για τη διασφάλιση της ποιότητας των δραστικών ουσιών και των ενδιαμέσων προϊόντων πρέπει να υποβάλλεται σε βαθμονόμηση σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες και ένα καθιερωμένο σχέδιο.

5.31 Η βαθμονόμηση του εξοπλισμού πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας πρότυπα, τα οποία να αντιστοιχούν σε πιστοποιημένα πρότυπα, εφ' όσον υπάρχουν.

5.32 Πρέπει να διατηρούνται αρχεία αυτών των βαθμονομήσεων.

5.33 Η τρέχουσα κατάσταση της βαθμονόμησης κρίσιμου εξοπλισμού πρέπει να είναι γνωστή και να μπορεί να επαληθεύεται.

5.34 Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μηχανήματα, που δεν ανταποκρίνονται στα κριτήρια βαθμονόμησης.

5.35 Πρέπει να διερευνώνται οι αποκλίσεις από τα εγκεκριμένα πρότυπα βαθμονόμησης των κρίσιμων μηχανημάτων και να προσδιορίζεται εάν αυτές θα μπορούσαν να έχουν μία επίδραση στην ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών, που παρήχθησαν χρησιμοποιώντας αυτόν τον εξοπλισμό μετά την τελευταία επιτυχή βαθμονόμηση.

5.4 Μηχανογραφημένα Συστήματα

5.40 Τα μηχανογραφημένα συστήματα που σχετίζονται με τις αρχές GMP πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας. Το βάθος και ο σκοπός της αξιολόγησης αυτής εξαρτάται από την διαφορετικότητα, την πολυπλοκότητα και την κρίσιμότητα της μηχανογραφημένης εφαρμογής.

5.41 Οι κατάλληλες προδιαγραφές για την εγκατάσταση και τη λειτουργία πρέπει να δείχνουν την καταλληλότητα του μηχανικού μέρους (hardware) και του λογισμικού (software) του υπολογιστή για να επιτελείται η εργασία, που ανατίθεται.

5.42 Δεν απαιτείται το ίδιο επίπεδο δοκιμών για το λογισμικό, που είναι εμπορικά διαθέσιμο και έχει ελεγχθεί. Εάν ένα υπάρχον σύστημα δεν υποβλήθηκε σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας κατά τον χρόνο εγκατάστασής του πρέπει να διεξαχθεί μία εκ των υστέρων αξιολόγηση, εάν υπάρχει η κατάλληλη τεκμηρίωση.

5.43 Τα μηχανογραφημένα συστήματα πρέπει να διαθέτουν κατάλληλο έλεγχο, ώστε να αποτρέπεται η μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση σε αυτά ή η αλλαγή των δεδομένων. Πρέπει να υπάρχουν έλεγχοι που να προλαμβάνουν την παράλειψη δεδομένων (παραδείγματος χάριν το σύστημα κλείνει και τα στοιχεία δεν καταγράφονται). Πρέπει να υπάρχει καταγραφή αρχείου σχετικά με ενδεχόμενη αλλαγή στα δεδομένα, που έχει γίνει, την προηγούμενη εισαγωγή, που έγινε, εκείνον που έκανε την αλλαγή και τον χρόνο που έγινε η αλλαγή.

5.44 Για τη λειτουργία και τη συντήρηση των μηχανογραφημένων συστημάτων πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες.

5.45 Όταν εισάγονται με το χέρι κρίσιμα δεδομένα πρέπει να υπάρχει ένας επιπλέον έλεγχος για την ακρίβεια της εισαγωγής. Αυτό μπορεί να γίνεται από ένα δεύτερο χειριστή ή από το ίδιο σύστημα.

5.46 Πρέπει να καταγράφονται και να διερευνώνται συμβάντα, που σχετίζονται με το μηχανογραφημένο σύστημα και τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών ή την αξιοπιστία των στοιχείων, των αρχείων ή των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών.

5.47 Οι αλλαγές στο μηχανογραφημένο σύστημα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με μία διαδικασία αλλαγής και πρέπει να εγκρίνονται επίσημα, να τεκμηριώνονται και να ελέγχονται. Πρέπει να γίνεται καταγραφή αρχείου για όλες τις αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεων και των βελτιώσεων, που γίνονται στο λογισμικό, στο μηχανικό μέρος ή σε οποιοδήποτε άλλο κρίσιμο στοιχείο του συστήματος. Αυτά τα αρχεία πρέπει να δείχνουν ότι το σύστημα συντηρείται σε κατάσταση στην οποία η αξιοπιστία του συστήματος έχει αξιολογηθεί.

5.48 Εάν ενδεχόμενη πτώση του συστήματος ή αποτυχίες ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα την μόνιμη απώλεια δεδομένων, πρέπει να υπάρχει σύστημα backup. Για όλα τα μηχανογραφημένα συστήματα πρέπει να καθιερώνεται τρόπος διασφάλισης της προστασίας των δεδομένων.

5.49 Τα δεδομένα είναι δυνατόν να καταγράφονται και με ένα δεύτερο τρόπο, συμπληρωματικό του μηχανογραφημένου συστήματος.

6 Τεκμηρίωση και Καταγραφές Αρχείου

6.1 Σύστημα Τεκμηρίωσης και Προδιαγραφές

6.10 Όλα τα στοιχεία, όλη η τεκμηρίωση που σχετίζεται με την παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών πρέπει να προετοιμάζεται, να ανασκοπείται, να εγκρίνεται και να κατανέμεται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Τα στοιχεία αυτά είναι δυνατόν να είναι γραπτά ή σε ηλεκτρονική μορφή

6.11 Η έκδοση, η αναθεώρηση, η αναμόρφωση και η απόσυρση όλων των εγγράφων πρέπει να ελέγχεται με ιστορικό διατήρησης κάθε αναθεώρησης.

6.12 Πρέπει να καθιερώνεται διαδικασία, ώστε να κρατούνται όλα τα κατάλληλα έγγραφα (παραδείγματος χάριν το ιστορικό των αναφορών ανάπτυξης, οι αναφορές scale-up, οι αναφορές τεχνικής μεταφοράς, οι αναφορές αξιολόγησης της αξιοπιστίας της διαδικασίας (process validation), οι αναφορές εκπαίδευσης, τα αρχεία παραγωγής, τα αρχεία ελέγχου και τα αρχεία διακίνησης). Ο χρόνος κατά τον οποίον κρατούνται αυτά τα έγγραφα πρέπει να καθορίζεται.

6.13 Όλα τα αρχεία παραγωγής, ελέγχου και διακίνησης πρέπει να κρατούνται για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την ημερομηνία λήξεως της παρτίδας. Για δραστικές ουσίες για τις οποίες υπάρχουν ημερομηνίες επανελέγχου, τα αρχεία πρέπει να κρατούνται για τουλάχιστον 3 χρόνια αφού ολοκληρωθεί η διακίνηση της παρτίδας.

6.14 Όταν γίνονται εισαγωγές στα αρχεία, πρέπει να προβλέπονται αντίστοιχοι χώροι για αυτές τις εισαγωγές, αμέσως μετά την εκτέλεση κάθε εργασίας και να ταυτοποιείται το άτομο που έχει κάνει την εισαγωγή. Οι διορθώσεις σ' αυτές τις εισαγωγές πρέπει να γίνονται με παράθεση της ημερομηνίας και υπογραφή και να επιτρέπουν να διαβάζεται η αρχική εισαγωγή, που είχε γίνει.

6.15 Κατά την χρονική περίοδο που διατηρούνται τα έγγραφα, τα πρωτότυπα ή τα αντίγραφα των αρχείων πρέπει να είναι αμέσως διαθέσιμα στην εγκατάσταση, όπου έγιναν οι δραστηριότητες, που περιγράφονται στα αρχεία αυτά. Είναι αποδεκτό να υπάρχουν αρχεία, τα οποία εύκολα να ανασύρονται από άλλη τοποθεσία ηλεκτρονικά ή με άλλον τρόπο.

6.16 Οι προδιαγραφές, οι οδηγίες, οι διαδικασίες και τα αρχεία είναι δυνατόν να τηρούνται είτε ως πρωτότυπα είτε ως ακριβή αντίγραφα, όπως είναι οι φωτοτυπίες, τα μικροφίλμ, τα microfiche ή άλλες ακριβείς αναπαραγωγές των πρωτοτύπων αρχείων. Όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές σμίκρυνσης, όπως είναι τα microfilm ή τα ηλεκτρονικά αρχεία, πρέπει να υπάρχει κατάλληλο υλικό ανάκτησης ή εξοπλισμός ανάκτησης και ένας τρόπος να παραχθεί ένα φωτοαντίγραφο.

6.17 Πρέπει να καθιερώνονται και να τεκμηριώνονται προδιαγραφές για πρώτες ύλες, ενδιάμεσα προϊόντα, εφόσον χρειάζεται, για δραστικές ουσίες, υλικά συσκευασίας και ετικέτες κατά περίπτωση. Επιπροσθέτως, είναι δυνατόν να υπάρχουν προδιαγραφές κατάλληλες για ορισμένα άλλα υλικά όπως βοηθήματα, που χρησιμοποιούνται κατά τη διαδικασία, παρέμβυσμα ή άλλα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής των ενδιαμέσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών, τα οποία θα μπορούσαν να έχουν κρίσιμη επίδραση στην ποιότητα. Για τους ελέγχους που γίνονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πρέπει να υπάρχουν κριτήρια αποδοχής, τα οποία να καθιερώνονται και να τεκμηριώνονται.

6.18 Εάν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικές υπογραφές στα έγγραφα πρέπει είναι ασφαλείς και να εξασφαλίζεται η αυθεντικότητά τους.

6.2 Καθαρισμός Εξοπλισμού και Χρήση Αρχείων

6.20 Τα αρχεία για τη χρήση, τον καθαρισμό, την εφαρμογή διαδικασιών υγιεινής και/ ή αποστείρωσης και συντήρησης σε εξοπλισμό μείζονος σημασίας πρέπει να δείχνουν την ημερομηνία, τον χρόνο, αν εφαρμόζεται, το προϊόν και τον αριθμό παρτίδας για κάθε παρτίδα που υποβλήθηκε σε επεξεργασία με τον εξοπλισμό και το πρόσωπο, το οποίο έκανε τον καθαρισμό και την συντήρηση.

6.21 Εάν ο εξοπλισμός χρησιμοποιείται αποκλειστικά για την παραγωγή ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή μιας δραστικής ουσίας, τότε δεν χρειάζονται ξεχωριστά αρχεία του εξοπλισμού, εάν οι παρτίδες κάθε ενδιαμέσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας ακολουθούν μία σειρά, την οποία μπορεί κανείς να παρακολουθήσει. Στην περίπτωση, που χρησιμοποιείται εξοπλισμός για μία συγκεκριμένη παραγωγή τότε τα αρχεία καθαρισμού, συντήρησης και χρήσης μπορούν να αποτελέσουν μέρος των αρχείων της παρτίδας ή να συντηρηθούν χωριστά.

6.3 Αρχεία Πρώτων Υλών, Ενδιαμέσων Προϊόντων, Υλικών για την Επισήμανση και τη Συσκευασία Δραστικών ουσιών

6.30 Πρέπει να τηρούνται αρχεία τα οποία να περιλαμβάνουν:

- Το όνομα του παρασκευαστή, την ταυτότητα και την ποιότητα κάθε αποστολής, κάθε παρτίδας πρώτων υλών, ενδιαμέσων προϊόντων ή ετικετών και υλικών συσκευασίας για δραστικές ουσίες, το όνομα του προμηθευτή, τον αριθμό ελέγχου του προμηθευτή εάν είναι γνωστός ή άλλον αριθμό ταυτοποίησης, τον αριθμό, που αναφέρεται στο τιμολόγιο, στην παραλαβή και την ημερομηνία παραλαβής.

- Τα αποτελέσματα των ενδεχόμενων ελέγχων ή της ενδεχόμενης εξέτασης, που έγιναν και των συμπερασμάτων που εξήχθησαν από αυτούς.

- Τα αρχεία από τα οποία να προκύπτει η χρήση των υλικών (tracing).

- Την τεκμηρίωση των ελέγχων και του ελέγχου των ετικετών της δραστικής ουσίας και των υλικών συσκευασίας, ώστε να προκύπτει η συμφωνία τους με τις προδιαγραφές που έχουν καθιερωθεί, και

- Την τελική απόφαση σχετικά με τις πρώτες ύλες, που έχουν απορριφθεί, τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις ετικέτες και τα υλικά συσκευασίας δραστικών ουσιών.

6.31 Πρέπει να τηρούνται Master Labels δηλαδή οι εγκεκριμένες ετικέτες αρχείου του παραγωγού, ώστε να μπορεί να γίνει σύγκριση με τις ετικέτες, που εκδίδονται εκ των υστέρων.

6.4 Οδηγίες για την Παραγωγή Αρχείου του Παραγωγού (Παραγωγή Αρχείου και Αρχεία Ελέγχων)

6.40 Για να διασφαλίζεται η συμφωνία της μιας παρτίδας με την άλλη πρέπει να προετοιμάζονται οδηγίες Αρχείου του Παραγωγού (Master Production) για κάθε ενδιάμεσο προϊόν και δραστική ουσία, να τίθεται ημερομηνία και να υπογράφονται από ένα πρόσωπο και να ελέγχονται ανεξάρτητα, να τίθεται ημερομηνία και να υπογράφονται από ένα πρόσωπο της μονάδας ποιότητας.

6.41 Οι οδηγίες Master Production πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Το όνομα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας, που παρασκευάζεται και ένα κωδικό αριθμό αναφοράς, που να ταυτοποιεί το έγγραφο κατά περίπτωση.

- Πλήρη κατάλογο πρώτων υλών και ενδιάμεσων προϊόντων, ο οποίος προσδιορίζεται με ονόματα ή κωδικούς, που είναι αρκετοί, ώστε να προσδιορίζουν και να ταυτοποιούν τυχόν ειδικά ποιοτικά χαρακτηριστικά.

- Ακριβή δήλωση της ποιότητας ή της αναλογίας κάθε πρώτης ύλης ή ενδιάμεσου προϊόντος που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί περιλαμβάνοντας την μονάδα μέτρησης. Όπου η ποσότητα δεν προσδιορίζεται, πρέπει να περιλαμβάνεται ο υπολογισμός για το μέγεθος κάθε παρτίδας ή ο ρυθμός της παραγωγής. Οι τροποποιήσεις της ποσότητας, πρέπει να περιλαμβάνονται, όπου αυτές δικαιολογούνται.

- Ο χώρος παραγωγής και ο κύριος εξοπλισμός, που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή.

- Λεπτομερείς οδηγίες για την παραγωγή συμπεριλαμβανομένων των:

- της σειράς που πρόκειται να ακολουθηθεί,

- των περιοχών των παραμέτρων της διαδικασίας που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν,

- των οδηγιών για το δειγματοληψικό και τους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής με τα κριτήρια αποδοχής τους κατά περίπτωση,

- του χρονοδιαγράμματος για την ολοκλήρωση κάθε διαδικασίας παραγωγής και/ή της συνολικής διαδικασίας κατά περίπτωση και

- των αναμενόμενων ορίων ανάκτησης στις κατάλληλες φάσεις της διαδικασίας ή του χρόνου.

- Εφόσον εφαρμόζεται, τις ειδικές σημειώσεις και προφυλάξεις που πρέπει να ακολουθηθούν ή τις διασταυρούμενες πληροφορίες προς αυτές, και

- Τις οδηγίες για τη φύλαξη των ενδιάμεσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για χρήση συμπεριλαμβανομέ-

νων της ετικέτας και των υλικών συσκευασίας και των ειδικών συνθηκών φύλαξης με χρονοδιάγραμμα κατά περίπτωση.

6.5 Αρχεία Παραγωγής Παρτίδας (Παραγωγή Παρτίδας και Αρχεία Ελέγχων)

6.50 Πρέπει να τηρούνται αρχεία παραγωγής παρτίδας για κάθε ενδιάμεσο προϊόν και δραστική ουσία και πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο κάθε παρτίδας. Το αρχείο παραγωγής της παρτίδας πρέπει να ελέγχεται πριν εκδοθεί ώστε να διασφαλίζεται ότι πρόκειται για τη σωστή έκδοση και ότι αποτελεί μία ακριβή και ευανάγνωστη αναπαραγωγή των κατάλληλων οδηγιών από την Παραγωγή Αρχείου του Παραγωγού (Master Production). Εάν το αρχείο παραγωγής της παρτίδας παράγεται από ένα διαφορετικό μέρος του εγγράφου αρχείου (Master document), αυτό το έγγραφο πρέπει να περιλαμβάνει αναφορά στις οδηγίες της τρέχουσας παραγωγής αρχείου που χρησιμοποιείται.

6.51 Τα αρχεία πρέπει να είναι αριθμημένα, να είναι με μοναδικό αριθμό παρτίδας ή αριθμό ταυτοποίησης, να υπάρχει ημερομηνία και να υπογράφονται όταν εκδίδονται. Σε συνεχή παραγωγή ο κωδικός του προϊόντος μαζί με την ημερομηνία και τον χρόνο μπορούν να χρησιμεύουν ως η μοναδική ταυτοποίηση μέχρι να δοθεί ο τελικός αριθμός στην παρτίδα.

6.52 Η τεκμηρίωση της ολοκλήρωσης κάθε σημαντικού σταδίου στα αρχεία παραγωγής κάθε παρτίδας πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ημερομηνίες και κατά περίπτωση χρόνους.

- Ταυτοποίηση του μείζονος σημασίας εξοπλισμού που χρησιμοποιήθηκε (αντιδραστήρια, ξηραντήρες, κονιοποιητές κ.λπ.).

- Ειδική ταυτοποίηση κάθε παρτίδας, η οποία να περιλαμβάνει το βάρος, τις μετρήσεις, τον αριθμό παρτίδας των πρώτων υλών, των ενδιάμεσων προϊόντων, ή ενδεχομένως υλικών για τα οποία έχει γίνει ανακατεργασία και χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

- Τα πραγματικά αποτελέσματα, που καταγράφηκαν για τις κρίσιμες παραμέτρους της διαδικασίας.

- Ενδεχόμενο δειγματοληψικό, που έγινε.

- Υπογραφές των ατόμων που απ' ευθείας επέβλεψαν ή έκαναν τον έλεγχο κάθε κρίσιμου σταδίου της διαδικασίας.

- Τα αποτελέσματα εργαστηριακών ελέγχων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

- Την πραγματική απόδοση σε κατάλληλες φάσεις ή χρόνους.

- Την περιγραφή της συσκευασίας και της ετικέτας για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες.

- Την αντιπροσωπευτική ετικέτα της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος εάν υπάρχει στο εμπόριο.

- Τις αποκλίσεις που ενδεχομένως σημειώθηκαν, την αξιολόγησή τους, την έρευνα που έγινε κατά περίπτωση ή την αναφορά σε αυτή την έρευνα, εάν αυτή έχει αποθηκευτεί χωριστά, και

- Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αποδέσμευσης.

6.53 Πρέπει να καθιερώνονται και να ακολουθούνται γραπτές διαδικασίες για να ερευνώνται οι κρίσιμες απο-

κλίσεις ή η αποτυχία μιας παρτίδας ή ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας να ανταποκριθεί στις προδιαγραφές. Η έρευνα πρέπει να εκτείνεται και σε άλλες παρτίδες, οι οποίες μπορεί να συνδέονται με τη συγκεκριμένη αποτυχία ή απόκλιση.

6.6 Αρχεία Εργαστηριακών Ελέγχων

6.60 Τα αρχεία εργαστηριακών ελέγχων πρέπει να περιλαμβάνουν τις πλήρεις πληροφορίες που εξάγονται από όλες τις δοκιμασίες, που έγιναν, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με τις καθιερωμένες προδιαγραφές και πρότυπα και να συμπεριλαμβάνουν τις εξετάσεις και τους ελέγχους, ως ακολούθως:

- Μία περιγραφή των δειγμάτων, που ελήφθησαν για τον έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων του ονόματος του υλικού ή της πηγής, του αριθμού παρτίδας ή άλλου κωδικού που το προσδιορίζει, της ημερομηνίας που ελήφθη το δείγμα και κατά περίπτωση της ποσότητας και της ημερομηνίας του δείγματος, που ελήφθη για τον έλεγχο.

- Μία δήλωση ή αναφορά σε κάθε μέθοδο ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε.

- Μία δήλωση του βάρους ή μέτρηση του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για κάθε έλεγχο όπως περιγράφεται από τη μέθοδο, τα δεδομένα ή τη διασταυρούμενη αναφορά στην προετοιμασία και τον έλεγχο του προτύπου αναφοράς, των αντιδραστηρίων και των προτύπων διαλυμάτων.

- Μία πλήρη καταγραφή των ανεπεξέργαστων πληροφοριών που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια κάθε ελέγχου, μαζί με τα γραφήματα τα διαγράμματα και τα φάσματα από τα μηχανήματα του εργαστηρίου, κατάλληλα ταυτοποιημένα για να δείχνουν το συγκεκριμένο υλικό και την παρτίδα που ελέγχθηκαν.

- Μία καταγραφή όλων των μετρήσεων που έγιναν σε συσχέτισμό με το τεστ αυτό συμπεριλαμβανομένων παραδειγματος χάριν, των μονάδων μέτρησης, των παραγόντων μετατροπής, και των παραγόντων ισοδυναμίας.

- Μία δήλωση των αποτελεσμάτων των ελέγχων και του πώς αυτά συγκρίνονται με τα καθιερωμένα κριτήρια αποδοχής.

- Την υπογραφή του ατόμου που έκανε κάθε τεστ και την ημερομηνία που έγιναν τα τεστ, και

- Την ημερομηνία και την υπογραφή του δεύτερου προσώπου, το οποίο δείχνει ότι τα αρχικά αρχεία έχουν επανεξεταστεί, όσον αφορά την ακρίβεια, την πληρότητα και την συμμόρφωση με τα καθιερωμένα πρότυπα.

6.61 Πρέπει επίσης να τηρούνται πλήρη αρχεία για:

- Ενδεχόμενες τροποποιήσεις σε μία καθιερωμένη αναλυτική μέθοδο.

- Περιοδική ρύθμιση των εργαστηριακών μηχανημάτων, συσκευών, και των μηχανημάτων καταγραφής.

- Όλες τις δοκιμασίες καθαρότητας που έγιναν στις δραστικές ουσίες και

- Τους ελέγχους που έγιναν εκτός των προδιαγραφών.

6.7 Ανασκόπηση των Αρχείων Παρτίδας Παραγωγής

6.70 Πρέπει να καθιερώνονται και να ακολουθούνται γραπτές διαδικασίες για την ανασκόπηση και την έγκριση κάθε παρτίδας παραγωγής και εργαστηριακών

ελέγχων συμπεριλαμβανομένων της συσκευασίας και των ετικετών ώστε να προσδιορίζεται η συμμόρφωση ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή μιας δραστικής ουσίας με τις καθιερωμένες προδιαγραφές, πριν η παρτίδα να αποδεσμευτεί ή να διανεμηθεί.

6.71 Τα αρχεία παρτίδων παραγωγής και εργαστηριακών ελέγχων πρέπει να επανελέγχονται, όσον αφορά τα κρίσιμα στάδια της διαδικασίας και να εγκρίνονται από την μονάδα ποιότητας πριν η παρτίδα της δραστικής ουσίας απελευθερωθεί ή διανεμηθεί. Τα αρχεία παραγωγής και εργαστηριακού ελέγχου όσον αφορά τα μη κρίσιμα στάδια της διαδικασίας μπορούν να επανελέγχονται από ειδικευμένο προσωπικό της παραγωγής ή από άλλες μονάδες σύμφωνα με τις διαδικασίες, που έχουν εγκριθεί από την μονάδα ποιότητας.

6.72 Όλες οι παρεκκλίσεις, η έρευνα και οι OOS (out of specifications -εκτός προδιαγραφών) αναφορές πρέπει να επανελέγχονται ως μέρος του επανελέγχου των αρχείων της παρτίδας πριν απελευθερωθεί η παρτίδα.

6.73 Η μονάδα ποιότητας μπορεί να αναθέσει την ευθύνη και τη δικαιοδοσία για την απελευθέρωση ενδιάμεσων προϊόντων στην μονάδα παραγωγής, εξαιρουμένων αυτών που παρήχθησαν εκτός του ελέγχου της εταιρείας, που κάνει την παραγωγή.

7 Διαχείριση Υλικών

7.1 Γενικοί Έλεγχοι

7.10 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν την παραλαβή, την ταυτοποίηση, την καραντίνα, τη φύλαξη, τον χειρισμό, το δειγματισμό, τον έλεγχο και την έγκριση ή την απόρριψη των υλικών.

7.11 Πρέπει να υπάρχει σύστημα για την αξιολόγηση των προμηθευτών των κρίσιμων υλικών για την παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων και/ ή δραστικών ουσιών.

7.12 Τα υλικά πρέπει να αγοράζονται σύμφωνα με συμφωνημένες προδιαγραφές από έναν προμηθευτή ή προμηθευτές, οι οποίοι είναι εγκεκριμένοι από την μονάδα ποιότητας.

7.13 Εάν ο προμηθευτής ενός κρίσιμου υλικού δεν είναι ο παρασκευαστής αυτού του υλικού, το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή πρέπει να είναι γνωστές στον παρασκευαστή του ενδιαμέσου προϊόντος και/ή της δραστικής ουσίας.

7.14 Η αλλαγή της πηγής προμήθειας μιας κρίσιμης πρώτης ύλης πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με το Τμήμα 13, Έλεγχος Αλλαγής.

7.2 Παραλαβή και Καραντίνα

7.20 Μόλις παραληφθεί και προτού να γίνει αποδεκτός κάθε περιέκτης, ή ομάδα περιεκτών υλικών πρέπει να ελέγχεται οπτικά, όσον αφορά την ορθή επισήμανση (ετικέτα), και πρέπει να γίνεται συσχέτισμός του ονόματος που χρησιμοποιείται από τον προμηθευτή με το όνομα, που χρησιμοποιείται από την εταιρεία, εάν αυτά είναι διαφορετικά. Επίσης πρέπει να ελέγχεται ο περιέκτης για τυχόν βλάβη, για σπασμένες σφραγίδες και ένδειξη παραβίασης ή επιμόλυνσης. Τα υλικά πρέπει να κρατούνται κάτω από καραντίνα μέχρι να γίνει ο δειγματισμός, να ελεγχθούν ή να εξεταστούν κατά περίπτωση και να αποδεσμευτούν προς χρήση.

7.21 Πριν τα εισερχόμενα υλικά αναμιχθούν με το υπάρχον απόθεμα (stock) (παραδείγματος χάριν διαλύτες ή απόθεμα σε αποθήκη) πρέπει να ταυτοποιούνται

ότι είναι σωστά, να ελέγχονται και, αν όλα είναι σωστά, να αποδεσμεύονται. Πρέπει επίσης να υπάρχουν διαδικασίες ώστε να προλαμβάνεται ενδεχόμενο άδειασμα των εισερχομένων υλικών κατά λάθος μέσα στο ήδη υπάρχον απόθεμα

7.22 Εάν γίνονται παραδόσεις υλικού χύμα από φορτηγά, τα οποία δεν φορτώνονται μόνο με αυτό το υλικό, πρέπει να υπάρχει διασφάλιση ότι δεν υπάρχει διασταυρούμενη επιμόλυνση από το φορτηγό. Οι τρόποι, με τους οποίους γίνεται η διασφάλιση αυτή, πρέπει να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω αναφερόμενα:

- πιστοποίηση του καθαρισμού
- έλεγχο για ίχνη προσμίξεων
- αυτοεπιθεώρηση (audit) του προμηθευτή

7.23 Οι μεγάλοι περιέκτες αποθήκευσης και οι συμπαραομαρτούμενες πολλαπλές γραμμές πλήρωσης και κένωσης πρέπει να ταυτοποιούνται κατάλληλα.

7.24 Κάθε περιέκτης ή ομάδα περιεκτών (παρτίδων) υλικού πρέπει να ταυτοποιείται με ένα διακριτικό κωδικό αριθμό, παρτίδα, ή αριθμό παραλαβής. Ο αριθμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται στην καταγραφή της διάθεσης κάθε παρτίδας. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα ταυτοποίησης της κατάστασης κάθε παρτίδας.

7.3 Δειγματισμός και Έλεγχος των Εισερχομένων Υλικών Παραγωγής

7.30 Πρέπει να διεξάγεται τουλάχιστον ένας έλεγχος για να επαληθευτεί η ταυτότητα κάθε παρτίδας υλικού, εξαιρουμένων των υλικών που περιγράφονται παρακάτω στο 7.32. Αντί να γίνουν άλλοι έλεγχοι μπορεί, να χρησιμοποιείται το πιστοποιητικό ανάλυσης του προμηθευτή, με την προϋπόθεση ότι ο παρασκευαστής έχει ένα σύστημα αξιολόγησης των προμηθευτών.

7.31 Η έγκριση του προμηθευτού πρέπει να περιλαμβάνει μία αξιολόγηση που παρέχει επαρκή απόδειξη (παραδείγματος χάριν ιστορικό ποιότητας από το παρελθόν) ότι ο παρασκευαστής μπορεί σταθερά να παρέχει υλικά που ανταποκρίνονται στις προδιαγραφές. Πρέπει να γίνονται πλήρεις αναλύσεις τουλάχιστον σε 3 παρτίδες πριν να μειωθούν οι έλεγχοι που γίνονται μέσα στην εταιρεία (in-house). Εν τούτοις ως ένα ελάχιστο πρέπει να γίνεται μία πλήρης ανάλυση σε κατάλληλα διαστήματα και να γίνεται σύγκριση με τα πιστοποιητικά ανάλυσης. Η αξιοπιστία των πιστοποιητικών ανάλυσης πρέπει να ελέγχεται σε κανονικά διαστήματα.

7.32 Τα βοηθήματα κατεργασίας, οι επικίνδυνες ή υψηλής τοξικότητας πρώτες ύλες, άλλα ειδικά υλικά ή υλικά που μεταφέρονται σε μία άλλη μονάδα υπό τον έλεγχο της εταιρείας δεν χρειάζεται να ελέγχονται εάν υπάρχει το πιστοποιητικό ανάλυσης του παρασκευαστή, το οποίο δείχνει ότι αυτές οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις καθιερωμένες προδιαγραφές. Ο οπτικός έλεγχος των περιεκτών, οι ετικέτες και τα αρχεία των αριθμών παρτίδων μπορούν να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση αυτών των υλικών. Πρέπει να τεκμηριώνεται και να αιτιολογείται η έλλειψη επιτοπίου ελέγχου αυτών των υλικών.

7.33 Τα δείγματα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας του υλικού από το οποίο λαμβάνονται. Οι μέθοδοι δειγματισμού πρέπει να προσδιορίζουν τον αριθμό των περιεκτών που θα δειγματιστούν, το μέρος

του περιέκτη από το οποίο πρέπει να ληφθεί το δείγμα, την ποσότητα του υλικού που πρέπει να ληφθεί από κάθε περιέκτη. Ο αριθμός των περιεκτών που θα δειγματιστούν και το μέγεθος του δείγματος πρέπει να βασίζονται σε ένα ειδικό σχέδιο δειγματισμού που λαμβάνει υπ' όψη το πόσο κρίσιμο είναι το υλικό αυτό, τη διαφοροποίηση του υλικού, το ιστορικό του προμηθευτή, όσον αφορά την ποιότητα και την ποσότητα, που χρειάζεται για να γίνει η ανάλυση.

7.34 Ο δειγματισμός πρέπει να γίνεται σε συγκεκριμένο τόπο και με διαδικασίες που έχουν σχεδιαστεί ώστε να προλαμβάνεται η επιμόλυνση του υλικού που θα δειγματιστεί και η επιμόλυνση των άλλων υλικών.

7.35 Οι περιέκτες από τους οποίους λαμβάνονται τα δείγματα πρέπει να ανοίγονται με προσοχή και εν συνεχεία να ξανακλείνονται. Πρέπει να τοποθετείται ένδειξη, ώστε να φαίνεται, ότι έχει ληφθεί δείγμα από αυτούς.

7.4 Αποθήκευση

7.40 Ο χειρισμός και η αποθήκευσή των υλικών πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να προλαμβάνεται η αποικοδόμηση, η επιμόλυνση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

7.41 Τα υλικά, που φυλάσσονται σε κυλινδρικό δοχείο από ίνες, σακούλες, ή κουτιά πρέπει να αποθηκεύονται μακριά από το πάτωμα και κατά περίπτωση να υπάρχει μεταξύ τους μέρος ώστε να επιτρέπεται ο καθαρισμός και η επιθεώρηση.

7.42 Τα υλικά πρέπει να φυλάσσονται σε συνθήκες και για περίοδο που δεν θα έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητά τους, και συνήθως πρέπει να ελέγχονται ώστε το παλαιότερο απόθεμα να χρησιμοποιείται πρώτο.

7.43 Ορισμένα υλικά σε κατάλληλους περιέκτες μπορούν να φυλάσσονται έξω από το οίκημα, με την προϋπόθεση ότι οι ετικέτες που αναφέρουν για ποιο υλικό πρόκειται παραμένουν ευανάγνωστες και οι περιέκτες καθαρίζονται κατάλληλα πριν από το άνοιγμα και τη χρήση.

7.44 Τα υλικά που έχουν απορριφθεί πρέπει να ταυτοποιούνται και να ελέγχονται κάτω από ένα σύστημα καραντίνας που έχει σχεδιαστεί για να προλαμβάνει την μη εγκεκριμένη χρήση τους στην παραγωγή.

7.5 Επανάληψη της Αξιολόγησης

7.50 Τα υλικά πρέπει να επαναξιολογούνται κατάλληλα για να προσδιορίζεται η καταλληλότητά τους για χρήση (παραδείγματος χάριν μετά από παρατεταμένη αποθήκευση ή έκθεση σε ζέστη ή υγρασία).

8. Παραγωγή και Έλεγχοι κατά τη Διάρκεια της Παραγωγής

8.1. Εργασίες Παραγωγής

8.10 Οι πρώτες ύλες για την παραγωγή των ενδιάμεσων προϊόντων και της δραστικής ουσίας πρέπει να ζυγίζονται ή να μετρώνται σε κατάλληλες συνθήκες, οι οποίες δεν επηρεάζουν την καταλληλότητά τους για χρήση. Τα εξαρτήματα ζύγισης και μέτρησης πρέπει να έχουν την κατάλληλη ακρίβεια για την χρήση, που προορίζονται.

8.11 Αν η ύλη κατατηθεί για να χρησιμοποιηθεί αργότερα κατά τις εργασίες της παραγωγής, ο περιέκτης

που δέχεται την ύλη πρέπει να είναι κατάλληλη και πρέπει να φέρει τέτοια ταυτότητα, ώστε να είναι διαθέσιμες οι ακόλουθες πληροφορίες:

- Το όνομα του ύλης και /ή ο κωδικός του αντικειμένου
- Ο αριθμός παραλαβής ή ελέγχου
- Το βάρος ή το μέτρο της ύλης στον νέο περιέκτη, και
- Η ημερομηνία επαναξιολόγησης ή επανελέγχου, εφόσον χρειάζεται.

8.12 Οι σημαντικές λειτουργίες ζύγισης, μέτρησης ή κατάτμησης πρέπει να βεβαιώνονται ή να υπόκεινται σε ισοδύναμο έλεγχο. Πριν από την χρήση, το προσωπικό της παραγωγής πρέπει να επιβεβαιώνει, ότι οι ύλες είναι εκείνες που καθορίζονται στην καταγραφή της παρτίδας για την παραγωγή του υπό συζήτηση ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας.

8.13 Άλλες σημαντικές ενέργειες πρέπει να βεβαιώνονται ή να υπόκεινται σε ισοδύναμο έλεγχο.

8.14 Οι παρατηρούμενες αποδόσεις πρέπει να συγκρίνονται με τις αναμενόμενες αποδόσεις σε καθορισμένα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Οι αναμενόμενες αποδόσεις με τις κατάλληλες περιοχές διακύμανσης πρέπει να καθορίζονται με βάση την προηγούμενη εργαστηριακή, πιλοτική κλίμακα ή τα δεδομένα παραγωγής. Οι αποκλίσεις στην απόδοση που συσχετίζονται με σημαντικά στάδια της διαδικασίας πρέπει να υποβάλλονται σε διερεύνηση για να καθορίζεται η επίδραση τους ή η ενδεχόμενη επίδραση τους στην ποιότητα των παρτίδων, που προκύπτουν και οι οποίες επηρεάστηκαν.

8.15 Οποιαδήποτε απόκλιση πρέπει να τεκμηριώνεται και να εξηγείται. Κάθε σημαντική απόκλιση πρέπει να υποβάλλεται σε διερεύνηση.

8.16 Το καθεστώς επεξεργασίας για σημαντικές μονάδες εξοπλισμού πρέπει να υποδεικνύεται είτε σε μεμονωμένες μονάδες εξοπλισμού ή με κατάλληλη τεκμηρίωση, με συστήματα ελέγχου με υπολογιστές ή με εναλλακτικά μέσα.

8.17 Οι ύλες, που πρόκειται να εισαχθούν σε επεξεργασία ή να υποβληθούν σε επανεπεξεργασία πρέπει να έχουν ελεγχθεί κατάλληλα προκειμένου να αποφεύγεται η μη εγκεκριμένη χρήση.

8.2 Χρονικά Όρια

8.20 Αν στις οδηγίες της παραγωγής αρχείου του παραγωγού (βλέπε 6.41) καθορίζονται χρονικά όρια, αυτά τα χρονικά όρια πρέπει να ικανοποιούνται προκειμένου να εξασφαλίζεται η ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών. Οι αποκλίσεις πρέπει να τεκμηριώνονται και να αξιολογούνται. Όταν διεξάγεται επεξεργασία προς μια τιμή στόχο (π.χ. ρύθμιση pH, υδρογόνωση, ξήρανση προς μια εκ των προτέρων καθορισμένη προδιαγραφή), τα χρονικά όρια ενδέχεται να μην είναι τα κατάλληλα, επειδή η ολοκλήρωση της αντίδρασης ή των σταδίων επεξεργασίας καθορίζο-

νται με δειγματοληψία και έλεγχο κατά τη διαδικασία παραγωγής.

8.21 Τα ενδιαμέσα προϊόντα, που λαμβάνονται για περαιτέρω επεξεργασία, πρέπει να αποθηκεύονται σε κατάλληλες συνθήκες προκειμένου να εξασφαλίζεται η καταλληλότητα τους για χρήση.

8.3 Δειγματισμός και Έλεγχοι κατά την Παραγωγή

8.30 Πρέπει να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες προκειμένου να παρακολουθείται η πρόοδος και ο έλεγχος της επίδοσης των σταδίων της επεξεργασίας, που προκαλούν διακύμανση στα χαρακτηριστικά της ποιότητας των ενδιαμέσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών. Οι έλεγχοι κατά την παραγωγή και τα κριτήρια αποδοχής τους πρέπει να καθορίζονται με βάση τις πληροφορίες, που λαμβάνονται κατά την φάση της ανάπτυξης ή από ιστορικά δεδομένα.

8.31 Τα κριτήρια αποδοχής και ο τύπος και η έκταση του ελέγχου μπορεί να εξαρτώνται από την φύση του ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας, που παρασκευάζεται, το στάδιο της αντίδρασης ή επεξεργασίας που διεξάγεται και τον βαθμό στον οποίο η επεξεργασία εισάγει διακύμανση στην ποιότητα του προϊόντος. Κατά τη διαδικασία ενδέχεται να είναι κατάλληλοι λιγότερο αυστηροί έλεγχοι σε πρώιμα στάδια επεξεργασίας, ενώ αυστηρότεροι έλεγχοι ενδέχεται να είναι κατάλληλοι για τα στάδια προς το τέλος της διαδικασίας (π.χ. στάδια καραντίνας και καθαρισμού).

8.32 Οι κρίσιμοι έλεγχοι κατά τη διαδικασία (και η παρακολούθηση της κρίσιμης διαδικασίας), συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των μεθόδων ελέγχου πρέπει να αναφέρονται γραπτώς και να εγκρίνονται από τις μονάδες ποιότητας.

8.33 Οι έλεγχοι κατά τη διαδικασία παραγωγής μπορούν να διεξάγονται από ειδικευμένο προσωπικό του τμήματος παραγωγής και η διαδικασία να προσαρμόζεται χωρίς προηγούμενη έγκριση από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας, αν οι ρυθμίσεις γίνονται μέσα σε προκαθορισμένα όρια, που εγκρίθηκαν από τη(τις) μονάδα(ες) ποιότητας. Όλοι οι έλεγχοι και τα αποτελέσματα πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως, ως τμήμα της εγγραφής αρχείου της παρτίδας.

8.34 Οι γραπτές διαδικασίες πρέπει να περιγράφουν τις μεθόδους δειγματοληψίας των υλικών κατά τη διαδικασία παραγωγής, των ενδιαμέσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών. Το πρόγραμμα και οι διαδικασίες δειγματισμού πρέπει να βασίζονται σε πρακτικές δειγματισμού επιστημονικά ορθές.

8.35 Ο δειγματισμός κατά τη διαδικασία πρέπει να διεξάγεται χρησιμοποιώντας διαδικασίες καθορισμένες να εμποδίζουν την μόλυνση του υλικού και άλλων ενδιαμέσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών, από τα οποία γίνεται ο δειγματισμός. Πρέπει να καθιερώνονται διαδικασίες, προκειμένου να διασφαλίζεται η ορθότητα των δειγμάτων μετά την λήψη τους

8.36 Προκειμένου για ελέγχους κατά τη διαδικασία, οι οποίοι διεξάγονται με σκοπό την παρακολούθηση και /ή τη ρύθμιση της διαδικασίας, δεν χρειάζονται κανονικά διερευνήσεις εκτός προδιαγραφών.

8.4 Ανάμιξη Παρτίδων Ενδιαμέσων Προϊόντων ή Δραστικών ουσιών

8.40 Για τους σκοπούς αυτού του εγγράφου, η ανάμιξη ορίζεται ως η διαδικασία της συνένωσης υλικών με ίδιες προδιαγραφές προκειμένου να παραχθεί ένα ομοιογενές ενδιαμέσο προϊόν ή δραστική ουσία. Η ανάμιξη κατά τη διαδικασία τμημάτων από μεμονωμένες παρτίδες (π.χ. συγκέντρωση πολλών φορτίων φυγοκέντρωσης από μεμονωμένη παρτίδα κρυστάλλωσης) ή συνένωση τμημάτων από πολλές παρτίδες για περαιτέρω επεξεργασία, θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα της διαδικασίας παραγωγής και δεν θεωρείται ότι είναι ανάμιξη.

8.42 Οι αποδεκτές λειτουργίες ανάμιξης περιλαμβάνουν, χωρίς όμως να περιορίζονται σ' αυτές, τις ακόλουθες:

- την ανάμιξη μικρών παρτίδων προκειμένου να μεγάλώσει το μέγεθος της παρτίδας

- την ανάμιξη των τελευταίων τμημάτων παραγωγής (δηλ. σχετικά μικρών ποσοτήτων απομονωμένου υλικού) από παρτίδες του ίδιου ενδιαμέσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας προκειμένου να σχηματισθεί μια μόνο παρτίδα.

8.43 Οι διαδικασίες ανάμιξης πρέπει να ελέγχονται και να τεκμηριώνονται επαρκώς και η παρτίδα από ανάμιξη πρέπει να ελέγχεται, ως προς τη συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές, εφόσον απαιτείται.

8.44 Η καταγραφή παρτίδας σχετικά με τη διαδικασία ανάμιξης πρέπει να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα πάλι στις μεμονωμένες παρτίδες, οι οποίες αποτελούν το μίγμα.

8.45 Όταν οι φυσικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας είναι σημαντικές (π.χ. δραστικές ουσίες, που προορίζονται για χρήση σε στερεές από του στόματος μορφές ή εναιωρήματα), οι εργασίες ανάμιξης πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας προκειμένου να αποδεικνύεται η ομοιογένεια της παρτίδας μετά τη συνένωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο των σημαντικών ιδιοτήτων (π.χ. κατανομή του μεγέθους σωματίων, πυκνότητα του χύμα προϊόντος και πυκνότητα με ελαφρό κτύπημα), που μπορεί να επηρεάζονται από τη διαδικασία ανάμιξης.

8.46 Αν η ανάμιξη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη σταθερότητα, πρέπει να διεξάγεται έλεγχος σταθερότητας των τελικών παρτίδων ανάμιξης.

8.47 Η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου της παρτίδας ανάμιξης πρέπει να βασίζεται στην ημερομηνία παραγωγής των παλαιότερων τελικών τμημάτων ή της παρτίδας στο μίγμα.

8.5 Έλεγχος Πιθανής Επιμόλυνσης

8.50 Αν υπάρχει επαρκής έλεγχος, είναι δυνατόν να προσδιορισθεί ότι, σε διαδοχικές παρτίδες του ίδιου ενδιαμέσου προϊόντος ή της ίδιας δραστικής ουσίας, τα υλικά προσμίξεις βρίσκονται σε περίσσεια. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τις προσμίξεις, που προσκολλώνται στο τοίχωμα ενός micronizer, την στιβάδα προσμίξεων από υγρούς κρυστάλλους, που παραμένουν στο δοχείο φυγοκέντρου μετά την απομάκρυνση του περιεχομένου και την ατελή κένωση υγρών ή κρυστάλλων από το δοχείο επεξεργασίας, κατά την μεταφορά του υλικού στο επόμενο στάδιο κατά τη διαδικασία. Τέτοια μεταφορά δεν πρέπει να καταλήξει στη μεταφορά των προϊόντων διάσπασης ή της μικροβιακής επιμόλυνσης, που μπορούν να μεταβάλλουν αρνητικά την καθιερωμένη εικόνα προσμίξεων της δραστικής ουσίας.

8.51 Οι εργασίες παραγωγής πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο που θα αποτρέπει την επιμόλυνση των ενδιαμέσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών από άλλα υλικά.

8.52 Όταν γίνεται χειρισμός των δραστικών ουσιών μετά τον καθαρισμό, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποτροπή επιμόλυνσης.

9. Συσκευασία και Επικόλληση Ετικέτας για Ταυτοποίηση των Δραστικών ουσιών και των Ενδιαμέσων Προϊόντων

9.1 Γενικά

9.10 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες, οι οποίες να περιγράφουν την παραλαβή, την ταυτοποίηση, την καραντίνα κατά την αποθήκευση, το δειγματισμό, την εξέταση και /ή τον έλεγχο και την αποδέσμευση και τον χειρισμό των υλικών συσκευασίας και επισήμανσης.

9.11 Τα υλικά συσκευασίας και επισήμανσης πρέπει να συμφωνούν με τις καθιερωμένες προδιαγραφές. Εκείνα που δεν συμφωνούν με τις προδιαγραφές αυτές πρέπει να απορρίπτονται ώστε να μην επιτρέπεται η χρήση τους σε εργασίες, για τις οποίες αυτά δεν είναι κατάλληλα.

9.12 Οι καταγραφές για κάθε φορτίο ετικετών και υλικών συσκευασίας πρέπει να διατηρούνται, προκειμένου να αποδεικνύεται η παραλαβή, η εξέταση ή ο έλεγχος και αν αυτά είναι αποδεκτά ή έχουν απορριφθεί.

9.2 Υλικά Συσκευασίας

9.20 Οι περιέκτες πρέπει να παρέχουν επαρκή προστασία εναντίον της φθοράς ή της μόλυνσης του ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας, που μπορεί να παρατηρηθεί κατά την μεταφορά και την συνιστώμενη αποθήκευση.

9.21 Οι περιέκτες πρέπει να είναι καθαροί και, όταν υποδεικνύεται από την φύση του ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας, να έχουν απολυμανθεί ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι κατάλληλοι για την χρήση που προορίζονται. Οι περιέκτες αυτοί πρέπει να μην έχουν ιδιότητα αντιδραστικού, προσθετικού ή προσροφητικού

υλικού, που θα μπορούσε να μεταβάλλει την ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας πέραν των καθορισμένων ορίων.

9.22 Αν οι περιέκτες είναι επανειλημμένης χρήσεως, πρέπει να καθαρίζονται σύμφωνα με τις τεκμηριωμένες διαδικασίες και πρέπει να αφαιρούνται ή να καταστρέφονται οι προηγούμενες ετικέτες.

9.3 Ετικέτες και Έλεγχος

9.30 Η πρόσβαση στις περιοχές αποθήκευσης των ετικετών πρέπει να επιτρέπεται μόνο για το εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

9.31 Για να ελέγχεται η συμφωνία των ποσοτήτων των ετικετών, που εκδόθηκαν, που χρησιμοποιήθηκαν και επεστράφησαν και για να αξιολογούνται οι ασυμφωνίες, που εντοπίζονται μεταξύ του αριθμού περιεκτών με επισήμανση και του αριθμού των ετικετών που εκδόθηκαν πρέπει να χρησιμοποιούνται διαδικασίες. Ασυμφωνίες αυτής της μορφής πρέπει να διερευνώνται και η διερεύνηση πρέπει να εγκρίνεται από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας.

9.32 Όλες οι πλεονάζουσες ετικέτες με αριθμό παρτίδας ή άλλη εκτύπωση, που συνδέεται με παρτίδα, πρέπει να καταστρέφονται. Οι επιστρεφόμενες ετικέτες πρέπει να διατηρούνται και να αποθηκεύονται με τρόπο, ο οποίος εμποδίζει την ανάμιξη τους και παρέχει τον σωστό εντοπισμό τους.

9.33 Οι απηρχαιωμένες και εκτός ημερομηνίας ετικέτες πρέπει να καταστρέφονται.

9.34 Τα εξαρτήματα εκτύπωσης, που χρησιμοποιούνται, για να εκτυπώνονται ετικέτες για τις εργασίες της συσκευασίας πρέπει να ελέγχονται, ώστε να εξασφαλίζεται ότι όλες οι εκτυπώσεις συμφωνούν με την εκτύπωση, που καθορίζεται στην καταγραφή αρχείου της παραγωγής.

9.35 Οι τυπωμένες ετικέτες που εκδίδονται για μια παρτίδα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά ως προς την σωστή ταυτότητα και τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές στην καταγραφή αρχείου του παραγωγού για την παραγωγή. Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής πρέπει να τεκμηριώνονται.

9.36 Στην καταγραφή παραγωγής της παρτίδας πρέπει να περιλαμβάνεται μια τυπωμένη ετικέτα αντιπροσωπευτική εκείνων, που χρησιμοποιήθηκαν.

9.4 Εργασίες για τη Συσκευασία και την Επικόλληση των Ετικετών

9.40 Πρέπει να υπάρχουν τεκμηριωμένες διαδικασίες, οι οποίες να έχουν σχεδιασθεί για να εξασφαλίζεται ότι χρησιμοποιούνται τα σωστά υλικά συσκευασίας και οι σωστές ετικέτες.

9.41 Οι εργασίες επισήμανσης πρέπει να έχουν σχεδιασθεί προκειμένου να εμποδίζονται οι αναμιξεις. Πρέπει

να υπάρχει φυσικός ή χωροταξικός χωρισμός από εργασίες, που περιλαμβάνουν άλλα ενδιάμεσα προϊόντα ή δραστικές ουσίες.

9.42 Οι ετικέτες που χρησιμοποιούνται σε περιέκτες των ενδιαμέσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών πρέπει να αναφέρουν το όνομα ή τον κωδικό αριθμό ταυτοποίησης, τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος και τις συνθήκες αποθήκευσης, όταν τέτοιες πληροφορίες είναι σημαντικές για να εξασφαλίζεται η ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας.

9.43 Επίσης, αν το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστική ουσία προορίζεται να μεταφερθεί εκτός του ελέγχου του συστήματος διαχείρισης υλικών του παραγωγού, το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού, η ποσότητα του περιεχομένου και οι ειδικές συνθήκες μεταφοράς και οποιεσδήποτε νομικές υποχρεώσεις πρέπει να περιλαμβάνονται στην ετικέτα. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία λήξης, πρέπει να αναφέρεται στην ετικέτα η ημερομηνία λήξης και το Πιστοποιητικό Ανάλυσης. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία επανελέγχου, η ημερομηνία επανελέγχου πρέπει να αναφέρεται στην ετικέτα και/ ή το Πιστοποιητικό Ανάλυσης.

9.44 Οι εγκαταστάσεις συσκευασίας και επισήμανσης πρέπει να υποβάλλονται σε επιθεώρηση αμέσως πριν από την χρήση, ώστε να εξασφαλίζεται ότι έχουν απομακρυνθεί όλα τα υλικά, που δεν απαιτούνται για την επόμενη εργασία συσκευασίας. Η εξέταση αυτή πρέπει να τεκμηριώνεται στα αρχεία παραγωγής παρτίδας, το αρχείο της εγκατάστασης ή άλλο σύστημα τεκμηρίωσης.

9.45 Τα ενδιάμεσα προϊόντα ή οι δραστικές ουσίες, που έχουν συσκευασθεί και επισημανθεί πρέπει να εξετάζονται προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι οι περιέκτες και οι συσκευασίες στην παρτίδα έχουν την σωστή ετικέτα. Η εξέταση αυτή πρέπει να αποτελεί τμήμα της εργασίας συσκευασίας. Τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων πρέπει να καταγράφονται στα αρχεία παραγωγής ή ελέγχου παρτίδας.

9.46 Οι περιέκτες ενδιαμέσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών, που μεταφέρονται εκτός του ελέγχου του παραγωγού πρέπει να είναι σφραγισμένοι με τρόπο που, αν η σφραγίδα παραβιασθεί ή λείπει, ο παραλήπτης να τεθεί σε επιφυλακή επειδή τα περιεχόμενα ενδέχεται να έχουν μεταβληθεί.

10 Αποθήκευση και Διακίνηση

10.1 Διαδικασίες Αποθήκευσης

10.10 Πρέπει να διατίθενται εγκαταστάσεις για την αποθήκευση όλων των υλικών σε κατάλληλες συνθήκες (π.χ. ελεγχόμενη θερμοκρασία και υγρασία όταν χρειάζεται). Τα αρχεία για τις συνθήκες αυτές πρέπει να διατηρούνται, αν είναι σημαντικές για τη διατήρηση των χαρακτηριστικών της ύλης.

10.11 Εκτός αν υπάρχει εναλλακτικό σύστημα για να εμποδίζεται η ακούσια ή μη εγκεκριμένη χρήση των

υλών, που είναι σε καραντίνα, που απορρίφθηκαν, επεστράφησαν ή ανακλήθηκαν, πρέπει να καθορίζονται ιδιαίτερες περιοχές αποθήκευσης για την προσωρινή αποθήκευση τους μέχρι να ληφθεί η απόφαση για την μελλοντική χρήση τους.

10.2 Διαδικασίες Διακίνησης

10.20 Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα πρέπει να αποδεσμεύονται για διανομή σε τρίτα μέρη μόνο αφού έχουν αποδεσμευτεί από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας. Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα μπορούν να μεταφέρονται υπό απομόνωση σε άλλη μονάδα υπό τον έλεγχο της εταιρίας, όταν υπάρχει εξουσιοδότηση από τις μονάδες ποιότητας και αν υφίστανται κατάλληλοι έλεγχοι και τεκμηρίωση.

10.21 Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα πρέπει να μεταφέρονται με τρόπο που δεν επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα τους.

10.22 Οι ειδικές συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης για μια δραστική ουσία ή ενδιάμεσο προϊόν πρέπει να αναφέρονται στην ετικέτα.

10.23 Ο παραγωγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο αποδέκτης της σύμβασης (εργολάβος) για την μεταφορά της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος γνωρίζει και ακολουθεί τις κατάλληλες συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης.

10.24 Πρέπει να υφίσταται σύστημα, με το οποίο η διακίνηση κάθε παρτίδας του ενδιάμεσου και /ή της δραστικής ουσίας μπορεί να προσδιορίζεται αμέσως, ώστε να επιτρέπεται η ανάκληση της.

11. Εργαστηριακοί Έλεγχοι

11.1 Γενικοί Έλεγχοι

11.10 Η(οι) ανεξάρτητη(ες) μονάδα(ες) ποιότητας πρέπει να έχει(ουν) στη διάθεση της(τους) επαρκείς εργαστηριακές εγκαταστάσεις.

11.11 Πρέπει να υφίστανται τεκμηριωμένες διαδικασίες, οι οποίες να περιγράφουν το δειγματοσμό, τον έλεγχο, την έγκριση ή την απόρριψη των υλών και καταγραφής σε αρχείο και της αποθήκευσης των εργαστηριακών δεδομένων. Οι εργαστηριακές καταγραφές αρχείου πρέπει να διατηρούνται σύμφωνα με το Τμήμα 6.6.

11.12 Όλες οι προδιαγραφές, τα προγράμματα δειγματοσμού και οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να είναι επιστημονικά ορθές και κατάλληλες προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι οι πρώτες ύλες, τα ενδιάμεσα προϊόντα, οι δραστικές ουσίες και οι ετικέτες και τα υλικά συσκευασίας συμφωνούν με τα καθιερωμένα πρότυπα ποιότητας και/ ή καθαρότητας. Οι προδιαγραφές και οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να συμφωνούν με εκείνες στο τμήμα αρχείου εγκρίσεων /φακέλων. Είναι δυνατόν να υπάρχουν προδιαγραφές επιπλέον εκείνων που αναφέρονται στο τμήμα αρχείου εγκρίσεων/ φακέλων. Οι προδιαγραφές, τα προγράμματα δειγματοσμού και οι διαδικασίες ελέγχου συμπεριλαμβανομένων των με-

ταβολών τους, πρέπει να διατυπώνονται από την κατάλληλη οργανωτική μονάδα και να εξετάζονται και να εγκρίνονται από την (τις) μονάδα(ες) ποιότητας.

11.13 Πρέπει να καθιερώνονται κατάλληλες προδιαγραφές για τις δραστικές ουσίες σύμφωνα με τα εγκεκριμένα πρότυπα και σε συμφωνία με τη διαδικασία παραγωγής. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν έλεγχο προσμίξεων (π.χ. οργανικές προσμίξεις, ανόργανες προσμίξεις και κατάλοιπα διαλυτών). Αν για τη δραστική ουσία υπάρχει προδιαγραφή για μικροβιολογική καθαρότητα, πρέπει να καθιερώνονται και να ικανοποιούνται κατάλληλα όρια δράσης ολικών μικροβιακών φορτίων και ανεπιθύμητων οργανισμών. Αν για τη δραστική ουσία υπάρχει προδιαγραφή για ενδοτοξίνες, πρέπει να καθιερωθούν και να ικανοποιούνται κατάλληλα όρια δράσης.

11.14 Οι εργαστηριακοί έλεγχοι πρέπει να εφαρμόζονται και να τεκμηριώνονται ως προς τον χρόνο της εκτέλεσης. Οποιοσδήποτε παρεκκλίσεις από τις διαδικασίες που περιγράφηκαν ανωτέρω, πρέπει να τεκμηριώνονται και να εξηγούνται.

11.15 Οποιοδήποτε αποτέλεσμα ελήφθη εκτός προδιαγραφής, πρέπει να διερευνάται και να τεκμηριώνεται σύμφωνα με μια διαδικασία. Η διαδικασία αυτή πρέπει να απαιτεί ανάλυση των δεδομένων, αξιολόγηση του εάν υφίσταται σημαντικό πρόβλημα, ανάθεση των εργασιών για διορθωτικές ενέργειες, και συμπεράσματα. Οποιαδήποτε επανάληψη του δειγματοσμού και/ ή επανέλεγχος μετά από αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών, πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με μια τεκμηριωμένη διαδικασία.

11.16 Τα αντιδραστήρια και τα πρότυπα διαλύματα πρέπει να ετοιμάζονται και να επισημαίνονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Οι ημερομηνίες για «Χρήση μέχρι...» πρέπει να αναφέρονται, ανάλογα με την περίπτωση, για τα αναλυτικά αντιδραστήρια ή τα πρότυπα διαλύματα.

11.17 Για την παραγωγή δραστικών ουσιών πρέπει να λαμβάνονται κύρια πρότυπα αναφοράς, όπως χρειάζεται. Για κάθε κύριο πρότυπο αναφοράς πρέπει να τεκμηριώνεται η πηγή. Πρέπει να διατηρούνται αρχεία για την αποθήκευση και την χρήση κάθε κύριου προτύπου αναφοράς σύμφωνα με τις υποδείξεις του προμηθευτή. Τα κύρια πρότυπα αναφοράς που ελήφθησαν από επισημής αναγνωρισμένη πηγή χρησιμοποιούνται κανονικά χωρίς έλεγχο, αν αποθηκεύονται σε συνθήκες σύμφωνα με τις υποδείξεις του προμηθευτή.

11.18 Όταν δεν είναι διαθέσιμο ένα κύριο πρότυπο αναφοράς από επισήμως αναγνωρισμένη πηγή, πρέπει να καθιερωθεί «κύριο πρότυπο της εταιρίας». Πρέπει να διεξάγεται κατάλληλος έλεγχος για να τεκμηριώνεται πλήρως η ταυτότητα και η καθαρότητα του κύριου προτύπου αναφοράς. Η κατάλληλη τεκμηρίωση αυτού του ελέγχου πρέπει να διατηρείται.

11.19 Τα δευτερεύοντα πρότυπα αναφοράς πρέπει να ετοιμάζονται κατάλληλα, να ταυτοποιούνται, να ελέγ-

χονται, να εγκρίνονται και να αποθηκεύονται. Η καταλληλότητα κάθε παρτίδας δευτερεύοντος προτύπου αναφοράς πρέπει να καθορίζεται πριν από την πρώτη χρήση, μέσω σύγκρισης του έναντι ενός κύριου πρότυπου αναφοράς. Κάθε παρτίδα δευτερεύοντος πρότυπου αναφοράς πρέπει περιοδικά να υποβάλλεται σε επανέλεγχο ποιότητας σύμφωνα με γραπτό πρωτόκολλο.

11.2 Έλεγχος των Ενδιαμέσων Προϊόντων και των Δραστικών ουσιών

11.20 Για κάθε παρτίδα ενδιάμεσου προϊόντος και δραστικής ουσίας, πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι προκειμένου να καθορίζεται η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές.

11.21 Για κάθε δραστική ουσία πρέπει κανονικά να καθιερώνεται μια εικόνα προσμίξεων, η οποία να περιγράφει τις εντοπισμένες και μη εντοπισμένες προσμίξεις, που υπάρχουν σε μια τυπική παρτίδα, που παράγεται με συγκεκριμένη ελεγχόμενη διαδικασία παραγωγής. Η εικόνα προσμίξεων πρέπει να περιλαμβάνει την ταυτότητα ή κάποιο ποιοτικό αναλυτικό προσδιορισμό (π.χ. χρόνο κατακράτησης), την περιοχή περιεκτικότητας για κάθε πρόσμιξη, που παρατηρήθηκε και την κατάταξη κάθε εντοπισμένης πρόσμιξης (π.χ. ανόργανη, οργανική, διαλύτης). Η εικόνα προσμίξεων κανονικά εξαρτάται από την παραγωγική διαδικασία και την προέλευση της δραστικής ουσίας. Για τις δραστικές ουσίες με προέλευση από βότανα ή ζωικούς ιστούς, κανονικά, δεν είναι αναγκαία η εικόνα προσμίξεων. Τα ζητήματα βιοτεχνολογίας καλύπτονται στην Κατευθυντήρια Γραμμή Q6B του ICH.

11.22 Η εικόνα προσμίξεων πρέπει να συγκρίνεται σε κατάλληλα διαστήματα έναντι της εικόνας προσμίξεων κατά την υποβολή του κανονιστικού φακέλου ή να συγκρίνεται έναντι δεδομένων του ιστορικού, προκειμένου να ανιχνεύονται οι μεταβολές στη δραστική ουσία, οι οποίες προέρχονται από τροποποιήσεις στις πρώτες ύλες, στις παραμέτρους του εξοπλισμού εργασίας ή στην παραγωγική διαδικασία.

11.23 Σε κάθε παρτίδα ενδιάμεσου προϊόντος και δραστικής ουσίας, όταν καθορίζεται η μικροβιακή ποιότητα, πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι μικροβιολογικοί έλεγχοι.

11.3 Αξιολόγηση της αξιοπιστίας των Αναλυτικών Διαδικασιών - βλέπε Τμήμα 12.

11.4 Πιστοποιητικά Ανάλυσης

11.40 Για κάθε παρτίδα ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας πρέπει να εκδίδονται αυθεντικά Πιστοποιητικά Ανάλυσης, εφόσον ζητηθούν.

11.41 Στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το όνομα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας μαζί με, όπου είναι κατάλληλο, την κατηγορία του, τον αριθμό παρτίδας και την ημερομηνία αποδέσμευσης του. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία

λήξης, η ημερομηνία λήξης πρέπει να αναφέρεται στην ετικέτα και στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία επανελέγχου, η ημερομηνία επανελέγχου πρέπει να υποδεικνύεται στην ετικέτα και /ή στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης.

11.42 Το Πιστοποιητικό πρέπει να περιλαμβάνει κατάλογο με κάθε έλεγχο, που διεξήχθη σύμφωνα με τις απαιτήσεις του συγκεντρωτικού τόμου (φαρμακοποιίας) ή του πελάτη, μαζί με τα όρια αποδοχής και τα αριθμητικά αποτελέσματα, που ελήφθησαν (αν τα αποτελέσματα ελέγχου είναι αριθμητικά).

11.43 Τα Πιστοποιητικά πρέπει να φέρουν ημερομηνία και υπογραφή από το εξουσιοδοτημένο προσωπικό της (των) μονάδας(ων) ποιότητας και πρέπει να παρουσιάζουν το όνομα, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου του αρχικού παραγωγού. Όταν η ανάλυση διεξήχθη από εκείνον, που υπέβαλλε σε ανασυσκευασία ή σε εκ νέου επεξεργασία το προϊόν, το Πιστοποιητικό Ανάλυσης πρέπει να παρουσιάζει το όνομα, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου εκείνου που υπέβαλλε σε ανασυσκευασία / εκ νέου επεξεργασία το προϊόν και παραπομπή στο όνομα του αρχικού παραγωγού.

11.44 Αν εκδοθούν νέα Πιστοποιητικά από ή εκ μέρους εκείνων που υπέβαλλαν σε ανασυσκευασία ή σε εκ νέου επεξεργασία το προϊόν, των αντιπροσώπων ή των παραγωγών της δραστικής ουσίας, αυτά τα Πιστοποιητικά πρέπει να παρουσιάζουν το όνομα, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου του εργαστηρίου που διεξήγε την ανάλυση. Επίσης πρέπει να περιέχουν μια παραπομπή στο όνομα και τη διεύθυνση του αρχικού παραγωγού και στο αρχικό Πιστοποιητικό παρτίδας, του οποίου ένα αντίγραφο πρέπει να επισυνάπτεται.

11.5 Παρακολούθηση της Σταθερότητας των Δραστικών ουσιών

11.50 Ένα τεκμηριωμένο, εξελισσόμενο πρόγραμμα πρέπει να σχεδιάζεται για να παρακολουθούνται τα χαρακτηριστικά σταθερότητας των δραστικών ουσιών και τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώνονται οι κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης και οι ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξης.

11.51 Οι διαδικασίες ελέγχου που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο της σταθερότητας πρέπει να αξιολογούνται και να υποδεικνύουν τη σταθερότητα.

11.52 Τα δείγματα για τη σταθερότητα πρέπει να αποθηκεύονται σε περιέκτες που ομοιάζουν με τον περιέκτη που διατίθεται στην αγορά. Για παράδειγμα, αν η δραστική ουσία κυκλοφορεί στην αγορά σε θήκες μέσα σε κυλινδρικά δοχεία ινών, τα δείγματα σταθερότητας μπορούν να συσκευάζονται σε θήκες από το ίδιο υλικό και σε κυλινδρικά δοχεία μικρότερης κλίμακας από παρόμοιας ή ίδιας σύνθεσης υλικό με τα κυλινδρικά δοχεία, που κυκλοφορούν στην αγορά.

11.53 Κανονικά οι πρώτες τρεις παρτίδες παραγωγής εμπορίου πρέπει να εισάγονται σε πρόγραμμα παρακολούθησης.

λούθησης της σταθερότητας προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ημερομηνία επανελέγχου ή λήξης. Ωστόσο, όταν τα δεδομένα από προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η δραστική ουσία αναμένεται να παραμείνει σταθερή για δύο τουλάχιστον χρόνια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν λιγότερες από τρεις παρτίδες.

11.54 Συνεπώς, μια τουλάχιστον παρτίδα ανά έτος της δραστικής ουσίας, που παράγεται (εκτός αν δεν παραχθεί καμία εκείνο το έτος), πρέπει να προστίθεται στο πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας και να ελέγχεται τουλάχιστον ετησίως προκειμένου να επιβεβαιώνεται η σταθερότητα.

11.55 Για τις δραστικές ουσίες με σύντομη διάρκεια ζωής, η εξέταση πρέπει να γίνεται πιο συχνά. Για παράδειγμα, για τις βιοτεχνολογικές / βιολογικές και τις άλλες δραστικές ουσίες με χρόνο ζωής ενός έτους ή συντομότερο, τα δείγματα για σταθερότητα πρέπει να λαμβάνονται και πρέπει να ελέγχονται ανά μήνα επί τους τρεις πρώτους μήνες και σε διαστήματα ανά τρεις μήνες μετά από αυτό. Όταν υφίστανται δεδομένα, τα οποία επιβεβαιώνουν ότι η σταθερότητα της δραστικής ουσίας δεν απειλείται, μπορεί να εξετάζεται η διαγραφή των διαστημάτων ειδικού ελέγχου (π.χ. εξέταση σε 9 μήνες).

11.56 Όταν είναι κατάλληλο, οι συνθήκες αποθήκευσης για τη σταθερότητα πρέπει να συμφωνούν με τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH για τη σταθερότητα.

11.6 Ημερομηνία Λήξης και Επανελέγχου

11.60 Όταν ένα ενδιάμεσο προϊόν προορίζεται να μεταφερθεί εκτός του συστήματος διαχείρισης υλικών του παραγωγού και καθορίζεται μια ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου, πρέπει να είναι διαθέσιμες πληροφορίες οι οποίες να υποστηρίζουν τη σταθερότητα (π.χ. δημοσιευμένες πληροφορίες, αποτελέσματα ελέγχου).

11.61 Η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου μιας δραστικής ουσίας πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν από μελέτες σταθερότητας. Συνηθισμένη πρακτική είναι να χρησιμοποιείται η ημερομηνία επανελέγχου, όχι η ημερομηνία λήξης.

11.62 Προκαταρκτικές ημερομηνίες λήξης ή επανελέγχου της δραστικής ουσίας μπορεί να βασίζονται σε παρτίδες πιλοτικής κλίμακας αν (1) οι πιλοτικές παρτίδες χρησιμοποιούν μια μέθοδο παραγωγής και διαδικασία η οποία προσομοιάζει με την τελική διαδικασία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε εμπορική παραγωγική κλίμακα, και (2) η ποιότητα της δραστικής ουσίας εμφανίζει το υλικό, που πρόκειται να παραχθεί σε εμπορική κλίμακα.

11.63 Με σκοπό τη διεξαγωγή του επανελέγχου πρέπει να λαμβάνεται αντιπροσωπευτικό δείγμα.

11.7 Απόθεμα / Διατήρηση Δειγμάτων

11.70 Η συσκευασία και η διατήρηση δειγμάτων ως αποθεμάτων γίνεται με σκοπό την ενδεχόμενη μελλο-

νική αξιολόγηση της ποιότητας των παρτίδων της δραστικής ουσίας και όχι για σκοπούς μελλοντικού ελέγχου της σταθερότητας.

11.71 Για κάθε παρτίδα δραστικής ουσίας, πρέπει καταλλήλως ταυτοποιημένα δείγματα να διατηρούνται επί ένα έτος μετά από την ημερομηνία λήξης της παρτίδας, που καθορίστηκε από τον παραγωγό ή επί τρία χρόνια μετά από τη διακίνηση της παρτίδας, όποιο διάστημα είναι το μεγαλύτερο. Για τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία επανελέγχου, παρόμοια δείγματα αποθέματα πρέπει να διατηρούνται επί τρία έτη, μετά από την ολοκλήρωση της διακίνησης της παρτίδας από τον παραγωγό.

11.72 Το δείγμα απόθεμα πρέπει να αποθηκεύεται με ίδιο σύστημα συσκευασίας με το οποίο αποθηκεύεται η δραστική ουσία ή με ένα το οποίο είναι ισοδύναμο με ή πιο προστατευτικό από το σύστημα συσκευασίας, που διατίθεται στην αγορά. Επαρκής ποσότητα πρέπει να διατηρούνται για να διεξαχθούν δύο πλήρεις αναλύσεις σύμφωνα με τον συγκεντρωτικό τόμο (φαρμακοποιία) ή όταν δεν υπάρχει μονογραφία της φαρμακοποιίας, δύο πλήρεις αναλύσεις με βάση τις προδιαγραφές.

12 Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας

12.1 Πολιτική Αξιολόγησης της Αξιοπιστίας

12.10 Πρέπει να τεκμηριώνονται η συνολική πολιτική της εταιρίας για αξιολόγηση της αξιοπιστίας, οι προθέσεις για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας και η προσέγγιση της, συμπεριλαμβανομένης και της αξιολόγησης της αξιοπιστίας των διαδικασιών παραγωγής, των διαδικασιών καθαρισμού, των αναλυτικών μεθόδων, των διαδικασιών δοκιμασιών ελέγχου κατά τη διαδικασία, των συστημάτων με υπολογιστές και των υπευθύνων προσώπων για το σχεδιασμό, την εξέταση, την έγκριση και την τεκμηρίωση κάθε φάσης αξιολόγησης της αξιοπιστίας.

12.11 Οι κρίσιμες παράμετροι/ ιδιότητες πρέπει κανονικά να εντοπίζονται κατά την φάση ανάπτυξης ή από δεδομένα ιστορικού και πρέπει να καθορίζονται οι περιοχές οι αναγκαίες για την επαναλήψιμη εργασία. Σ' αυτό πρέπει να περιλαμβάνονται:

- ο καθορισμός της δραστικής ουσίας με όρους των κρίσιμων ιδιοτήτων του προϊόντος
- ο εντοπισμός των παραμέτρων διαδικασίας, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τις κρίσιμες ιδιότητες ποιότητας της δραστικής ουσίας.
- ο καθορισμός της περιοχής για κάθε κρίσιμη παράμετρο της διαδικασίας, που αναμένεται να χρησιμοποιηθεί κατά τον συνηθισμένο έλεγχο παραγωγής και επεξεργασίας.

12.12 Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας πρέπει να εκτείνεται στις εργασίες εκείνες, που προσδιορίζονται ότι είναι σημαντικές για την ποιότητα και την καθαρότητα της δραστικής ουσίας.

12.2 Τεκμηρίωση της αξιολόγησης της αξιοπιστίας

12.20 Πρέπει να καθιερωθεί γραπτό πρωτόκολλο αξιολόγησης της αξιοπιστίας, το οποίο να προσδιορίζει πώς διεξάγεται η αξιολόγηση της αξιοπιστίας μιας συγκεκριμένης διαδικασίας. Το πρωτόκολλο πρέπει να εξετάζεται και να εγκρίνεται από την (τις) μονάδα(ες) ποιότητας και άλλες καθορισμένες μονάδες.

12.21 Το πρωτόκολλο αξιολόγησης της αξιοπιστίας πρέπει να καθορίζει τα σημαντικά στάδια και τα κριτήρια αποδοχής καθώς και τον τύπο της αξιολόγησης της αξιοπιστίας που θα διεξαχθεί (π.χ. αναδρομική, προοπτική, ταυτόχρονη) και τον αριθμό των σειρών της διαδικασίας.

12.22 Πρέπει να ετοιμάζεται αναφορά αξιολόγησης της αξιοπιστίας, η οποία να περιλαμβάνει διασταυρούμενες παραπομπές με το πρωτόκολλο αξιολόγησης της αξιοπιστίας, συνοψίζοντας τα ληφθέντα αποτελέσματα, σχολιάζοντας οποιεσδήποτε αποκλίσεις παρατηρήθηκαν και διατυπώνοντας τα κατάλληλα συμπεράσματα, συμπεριλαμβάνοντας την εισήγηση μεταβολών για τη διόρθωση των ελλείψεων.

12.23 Οποιοσδήποτε παραλλαγές από το πρωτόκολλο αξιολόγησης της αξιοπιστίας πρέπει να τεκμηριώνονται με την κατάλληλη δικαιολογία.

12.3 Καταλληλότητα του βασικού Εξοπλισμού

12.30 Πριν από την έναρξη των ενεργειών για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας της διαδικασίας, πρέπει να ολοκληρωθεί κατάλληλη διαπίστωση της καταλληλότητας του σημαντικού εξοπλισμού και των βοηθητικών συστημάτων. Η διαπίστωση της καταλληλότητας διεξάγεται συνήθως με την εκτέλεση των ακόλουθων ενεργειών, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό:

- Καταλληλότητα του Σχεδιασμού (Design Qualification-DQ): τεκμηριωμένη επιβεβαίωση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων ή των συστημάτων είναι κατάλληλος για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

- Καταλληλότητα της Εγκατάστασης (Installation Qualification-IQ): τεκμηριωμένη επιβεβαίωση ότι ο εξοπλισμός ή τα συστήματα, όπως είναι εγκατεστημένος ή τροποποιημένος, συμφωνεί με τον εγκεκριμένο σχεδιασμό, τις υποδείξεις του παραγωγού και /ή τις απαιτήσεις του χρήστη.

- Εξειδίκευση Λειτουργίας (Operational Qualification-OQ): τεκμηριωμένη επιβεβαίωση ότι ο εξοπλισμός ή τα συστήματα, όπως είναι εγκατεστημένα ή τροποποιημένα, λειτουργούν όπως προορίζονταν σε όλες τις αναμενόμενες περιοχές της λειτουργίας.

- Εξειδίκευση Επίδοσης (Performance Qualification-PQ): τεκμηριωμένη επιβεβαίωση ότι ο εξοπλισμός και τα βοηθητικά συστήματα, όπως έχουν συνδεθεί, μπορούν να ενεργούν αποτελεσματικά και επαναλήψιμα, με βάση την μέθοδο και τις προδιαγραφές της εγκεκριμένης διαδικασίας.

12.4 Προσεγγίσεις της Αξιολόγησης της Αξιοπιστίας των Διαδικασιών

12.40 Η Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας της Διαδικασίας (Process Validation -PV) είναι η τεκμηριωμένη ένδειξη ότι η διαδικασία, όταν εφαρμόζεται μέσα στις καθιερωμένες παραμέτρους, μπορεί να διεξάγεται αποτελεσματικά και κατά επαναλήψιμο τρόπο προκειμένου να παράγει ένα ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία, το οποίο να ικανοποιεί τις προκαθορισμένες προδιαγραφές και τις ιδιότητες ποιότητας του.

12.41 Για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας υπάρχουν τρεις προσεγγίσεις. Η προοπτική αξιολόγηση της αξιοπιστίας είναι η προτιμώμενη προσέγγιση, αλλά υπάρχουν εξαιρέσεις, στις οποίες οι άλλες προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Οι προσεγγίσεις αυτές και η δυνατότητα τους να εφαρμόζονται, καταγράφονται παρακάτω.

12.42 Η προοπτική αξιολόγηση της αξιοπιστίας πρέπει κανονικά να διεξάγεται για όλες τις επεξεργασίες της δραστικής ουσίας, όπως ορίζονται στην παράγραφο 12.12. Η προοπτική αξιολόγηση της αξιοπιστίας που διεξάγεται για επεξεργασία της δραστικής ουσίας πρέπει να ολοκληρώνεται πριν από την εμπορική διακίνηση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, που παράγεται από αυτήν τη δραστική ουσία.

12.43 Η ταυτόχρονη αξιολόγηση της αξιοπιστίας μπορεί να διεξάγεται, όταν δεν διατίθενται δεδομένα από πανομοιόμορφες σειρές παραγωγής, επειδή έχουν παραχθεί περιορισμένος μόνο αριθμός παρτίδων της δραστικής ουσίας, οι παρτίδες της δραστικής ουσίας δεν παράγονται συχνά ή οι παρτίδες δραστικής ουσίας παράγονται με διαδικασία, που έχει αξιολογηθεί και έχει τροποποιηθεί. Πριν από την ολοκλήρωση της ταυτόχρονης αξιολόγησης της αξιοπιστίας, οι παρτίδες μπορούν να αποδεσμεύονται και να χρησιμοποιούνται για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν για εμπορική διακίνηση με βάση την πλήρη παρακολούθηση και εξέταση των παρτίδων της δραστικής ουσίας.

12.44 Εξαιρέση είναι δυνατόν να γίνει για την αναδρομική αξιολόγηση της αξιοπιστίας για καλά τεκμηριωμένες διαδικασίες, που έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς σημαντικές μεταβολές στην ποιότητα της δραστικής ουσίας εξαιτίας μεταβολών στις πρώτες ύλες, τον εξοπλισμό, τα συστήματα, τις εγκαταστάσεις ή τη διαδικασία παραγωγής. Η προσέγγιση αυτή της αξιοπιστίας της μπορεί να χρησιμοποιείται όταν:

- (1) έχουν εντοπισθεί κρίσιμες ιδιότητες ποιότητας και κρίσιμες παράμετροι της διαδικασίας

- (2) έχουν καθιερωθεί κατάλληλα κριτήρια αποδοχής και έλεγχοι κατά τη διαδικασία

- (3) παρατηρήθηκαν σημαντικά ελαττώματα διαδικασίας/ προϊόντος, που είναι δυνατόν να αποδίδονται σε αίτια άλλα, εκτός από σφάλμα του χειριστή ή ελαττώματα του εξοπλισμού, που δεν συνδέονται με την καταλληλότητα του εξοπλισμού, και

- (4) για την υφιστάμενη δραστική ουσία έχει καθιερωθεί εικόνα των προσμίξεων.

12.45 Οι παρτίδες που έχουν επιλεγεί για την αναδρομική αξιολόγηση της αξιοπιστίας πρέπει να είναι αντι-

προσωπευτικές όλων παρτίδων, που έχουν παραχθεί κατά την περίοδο του ελέγχου και να συμπεριλαμβάνουν εκείνες τις παρτίδες, οι οποίες δεν κατόρθωσαν να ικανοποιούν τις προδιαγραφές, και πρέπει να έχουν επαρκή αριθμό προκειμένου να καταδεικνύουν την ομοιομορφία της διαδικασίας. Τα δείγματα που έχουν διατηρηθεί μπορούν να υποβάλλονται σε έλεγχο, προκειμένου να λαμβάνονται δεδομένα για να αξιολογείται η αξιοπιστία της διαδικασίας αναδρομικά.

12.5 Πρόγραμμα για την Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας των Διαδικασιών

12.50 Ο αριθμός σειρών της διαδικασίας, η οποία υπόκειται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας, πρέπει να εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της διαδικασίας ή το μέγεθος της μεταβολής της διαδικασίας, η οποία εξετάζεται. Για την προοπτική και την ταυτόχρονη αξιολόγηση της αξιοπιστίας πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως οδηγός τρεις διαδοχικές επιτυχημένες παρτίδες παραγωγής, αλλά ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις όπου δικαιολογούνται πρόσθετες σειρές προκειμένου να αποδεικνύεται η ομοιομορφία της διαδικασίας (π.χ. σύνθετες επεξεργασίες της δραστικής ουσίας ή επεξεργασίες της δραστικής ουσίας με παρατεταμένους χρόνους ολοκλήρωσης). Για την αναδρομική αξιολόγηση της αξιοπιστίας, πρέπει να εξετάζονται δεδομένα από δέκα έως τριάντα διαδοχικές παρτίδες, προκειμένου να αξιολογείται η ομοιομορφία της επεξεργασίας, αλλά, αν δικαιολογηθεί, μπορούν να εξετάζονται λιγότερες παρτίδες.

12.51 Κατά τη διάρκεια μελετών αξιολόγησης της αξιοπιστίας της διαδικασίας, πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται οι κρίσιμες παράμετροι της διαδικασίας. Οι παράμετροι της διαδικασίας που δεν συνδέονται με την ποιότητα, όπως οι μεταβλητές που ελέγχονται για να ελαχιστοποιείται η κατανάλωση ενέργειας ή η χρήση του εξοπλισμού, δεν χρειάζεται να περιλαμβάνονται στην αξιολόγηση της αξιοπιστίας της διαδικασίας.

12.52 Με την αξιολόγηση της αξιοπιστίας πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η εικόνα των προσμίξεων για κάθε δραστική ουσία βρίσκεται εντός των καθορισμένων ορίων. Η εικόνα προσμίξεων πρέπει να είναι όμοια με ή καλύτερη από τα δεδομένα του ιστορικού και, εφόσον χρειάζεται, με την εικόνα που προσδιορίζεται κατά την ανάπτυξη της διαδικασίας ή για παρτίδες που χρησιμοποιούνται σε βασικές κλινικές και τοξικολογικές μελέτες.

12.6 Περιοδική Ανασκόπηση των Συστημάτων που έχουν υποβληθεί σε Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας

12.60 Τα συστήματα και οι διαδικασίες πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά για να επαληθεύεται ότι ακόμη λειτουργούν κατά αξιόπιστο τρόπο. Κανονικά δεν υπάρχει ανάγκη για επανάληψη της αξιολόγησης της αξιοπιστίας, όταν δεν έχουν γίνει σημαντικές μεταβολές στο σύστημα ή στη διαδικασία και ο έλεγχος της ποιότητας επιβεβαιώνει ότι το σύστημα ή η διαδικασία παράγει με ομοιόμορφο τρόπο υλικό, που ικανοποιεί τις προδιαγραφές του.

12.7 Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας των Διαδικασιών Καθαρισμού

12.70 Οι διαδικασίες καθαρισμού πρέπει κανονικά να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας. Γενικά η αξιολόγηση της αξιοπιστίας της διαδικασίας καθαρισμού πρέπει να κατευθύνεται σε καταστάσεις ή στάδια της διαδικασίας όπου η επιμόλυνση ή μεταφορά υλικών προκαλεί μέγιστο κίνδυνο για την ποιότητα της δραστικής ουσίας. Για παράδειγμα, σε αρχική παραγωγή ενδέχεται να μην χρειάζεται να διεξαχθεί αξιολόγηση της αξιοπιστίας των διαδικασιών καθαρισμού του εξοπλισμού, όταν οι προσμίξεις απομακρύνονται σε επακόλουθα στάδια καθαρισμού του υλικού.

12.71 Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας των διαδικασιών καθαρισμού πρέπει να αντικατοπτρίζει τις μορφές της πραγματικής χρήσης του εξοπλισμού. Αν παράγονται διάφορες δραστικές ουσίες ή ενδιάμεσα προϊόντα με τον ίδιο εξοπλισμό και ο εξοπλισμός καθαρίζεται με την ίδια διαδικασία, για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας μπορεί να επιλεγεί ένα αντιπροσωπευτικό ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία. Η επιλογή αυτή πρέπει να βασίζεται στη διαλυτότητα και στη δυσκολία του καθαρισμού και ο υπολογισμός των ορίων των προσμίξεων να βασίζεται στην ισχύ, την τοξικότητα και την σταθερότητα.

12.72 Το πρωτόκολλο αξιολόγησης της αξιοπιστίας της διαδικασίας του καθαρισμού πρέπει να περιγράφει τον εξοπλισμό που πρέπει να υποβληθεί σε καθαρισμό, τις διαδικασίες, τα υλικά, τα αποδεκτά επίπεδα καθαρισμού, τις παραμέτρους που θα παρακολουθούνται και θα ελέγχονται και τις αναλυτικές μεθόδους. Το πρωτόκολλο πρέπει επίσης να υποδεικνύει τον τύπο των δειγμάτων που θα λαμβάνονται και πώς αυτά θα συλλέγονται και θα επισημαίνονται.

12.73 Ο δειγματισμός πρέπει να περιλαμβάνει την λήψη με σπόγγο, με έκπλυση ή με εναλλακτικές μεθόδους (π.χ. άμεση εκχύλιση), ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να ανιχνευθούν προσμίξεις δυσδιάλυτες και ευδιάλυτες. Οι μέθοδοι δειγματισμού που χρησιμοποιούνται πρέπει να μπορούν να μετρήσουν ποσοτικά τα επίπεδα των προσμίξεων που παραμένουν στις επιφάνειες του εξοπλισμού μετά από τον καθαρισμό. Ο δειγματισμός με σπόγγο ενδέχεται να μην είναι πρακτικά κατάλληλος, όταν οι επιφάνειες επαφής με το προϊόν δεν είναι εύκολα προσβάσιμες εξαιτίας του σχεδιασμού του εξοπλισμού και /ή των περιορισμών της διαδικασίας (π.χ. εσωτερικές επιφάνειες ελαστικών σωλήνων, σωλήνων μεταφοράς, δοχείων αντιδραστήρων με μικρές θύρες ή που περιέχουν τοξικά υλικά και μικρός πολύπλοκος εξοπλισμός όπως οι μικροϊονιστές και οι μικρορευστοποιητές).

12.74 Πρέπει να χρησιμοποιούνται αναλυτικές μέθοδοι, των οποίων έχει αξιολογηθεί η αξιοπιστία και οι οποίες έχουν ευαισθησία να ανιχνεύουν προσμίξεις ή στοιχεία επιμόλυνσης. Το όριο ανίχνευσης για κάθε αναλυτική μέθοδο πρέπει να είναι αρκετά ευαίσθητο, ώστε να ανιχνεύει το ισχύον όριο αποδοχής της πρόσμιξης ή του στοιχείου επιμόλυνσης. Πρέπει να ορίζεται το επίπεδο ανάκτησης της μεθόδου, το οποίο είναι δυνατόν να επιτευχθεί. Τα όρια πρόσμιξης πρέπει να είναι πρακτικά,

να είναι δυνατόν να επιτευχθούν, να επιβεβαιωθούν και να βασίζονται στην περισσότερο επιβλαβή πρόσμιξη. Τα όρια μπορούν να ορίζονται με βάση την ελάχιστη γνωστή του περισσότερο επιβλαβούς συστατικού της

12.75 Μελέτες καθαρισμού /απολύμανσης του εξοπλισμού πρέπει να ρυθμίζουν την μικροβιολογική επιμόλυνση / επιμόλυνση με ενδοτοξίνες για τις διαδικασίες εκείνες, όπου υπάρχει ανάγκη να μειωθεί ο συνολικός αριθμός μικροβίων ή οι ενδοτοξίνες στη δραστική ουσία, ή σε άλλες διαδικασίες όπου τέτοιας μορφής επιμόλυνση είναι δυνατόν να προκαλεί ανησυχία (π.χ. μη στερείρες δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στείρων προϊόντων).

12.76 Οι διαδικασίες καθαρισμού πρέπει να παρακολουθούνται σε κατάλληλα διαστήματα μετά από την αξιολόγηση της αξιοπιστίας, ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι διαδικασίες αυτές είναι αποτελεσματικές, όταν χρησιμοποιούνται κατά την συνηθισμένη παραγωγή. Η καθαρότητα του εξοπλισμού είναι δυνατόν να εξετάζεται με αναλυτικούς ελέγχους και οπτική εξέταση, όταν αυτό είναι εφικτό. Η οπτική εξέταση μπορεί να επιτρέπει την ανίχνευση μεγάλης μόλυνσης, η οποία είναι συγκεντρωμένη σε μικρές περιοχές και η οποία αλλιώς θα έμενε χωρίς να ανιχνεύεται με το δειγματισμό και/ ή με την ανάλυση.

12.8 Αξιολόγηση της Αξιοπιστίας των Αναλυτικών Μεθόδων.

12.80 Οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας εκτός αν η μέθοδος που χρησιμοποιείται περιλαμβάνεται στη σχετική φαρμακοποία ελέγχου ή άλλο αναγνωρισμένο πρότυπο αναφοράς. Η καταλληλότητα όλων των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται πρέπει οπωσδήποτε να επιβεβαιώνονται σε πραγματικές συνθήκες χρήσεως και να τεκμηριώνονται.

12.81 Οι μέθοδοι πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας προκειμένου να περιλαμβάνουν εξέταση των χαρακτηριστικών που περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες γραμμές του ICH για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας των αναλυτικών μεθόδων. Ο βαθμός της αναλυτικής αξιολόγησης της αξιοπιστίας που διεξάγεται πρέπει να αντικατοπτρίζει τον σκοπό της ανάλυσης και το στάδιο της διαδικασίας παραγωγής της δραστικής ουσίας.

12.82 Πριν από την έναρξη της αξιολόγησης της αξιοπιστίας των αναλυτικών μεθόδων πρέπει να εξετάζεται η κατάλληλη εκτίμηση των ιδιοτήτων του αναλυτικού εξοπλισμού.

12.83 Πλήρεις καταγραφές πρέπει να διατηρούνται σχετικά με κάθε τροποποίηση της αναλυτικής μεθόδου που υποβλήθηκε σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας. Τέτοιες καταγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν την αιτία για την τροποποίηση και κατάλληλα δεδομένα προκειμένου να επιβεβαιώνεται ότι η τροποποίηση δίνει αποτελέσματα, τα οποία είναι ακριβή και αξιόπιστα όπως και η καθορισμένη μέθοδος.

13. Σύστημα Ελέγχου των Αλλαγών

13.10 Πρέπει να καθιερώνεται επίσημο σύστημα ελέγχου των αλλαγών ώστε να αξιολογείται η αξιοπιστία

όλων των αλλαγών, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την παραγωγή και τον έλεγχο του ενδιάμεσου ή της δραστικής ουσίας.

13.11 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τον εντοπισμό, την τεκμηρίωση, τον κατάλληλο έλεγχο και την έγκριση των αλλαγών των πρώτων υλών, των προδιαγραφών, των αναλυτικών μεθόδων, των εγκαταστάσεων, των υποστηρικτικών συστημάτων, του εξοπλισμού (συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού μέρους υπολογιστών), των σταδίων της διαδικασίας, της επισήμανσης και της συσκευασίας των υλικών και του λογισμικού του υπολογιστή.

13.12 Οποιοσδήποτε προτάσεις για σχετικές αλλαγές της Ορθής Πρακτικής κατά την Παραγωγή (GMP) πρέπει να διατυπώνονται, να εξετάζονται και να εγκρίνονται από τις κατάλληλες οργανωτικές μονάδες και να εξετάζονται και να εγκρίνονται από την (τις) μονάδα(ες) ποιότητας.

13.13 Η ενδεχόμενη επίδραση της προτεινόμενης αλλαγής στην ποιότητα του ενδιάμεσου ή της δραστικής ουσίας πρέπει να υποβάλλεται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας. Μια διαδικασία κατάταξης μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του επιπέδου ελέγχου, της αξιολόγησης της αξιοπιστίας και της τεκμηρίωσης που απαιτείται για να δικαιολογηθεί μια αλλαγή σε διαδικασία, που έχει υποβληθεί σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας.

13.14 Όταν ενσωματώνονται οι εγκεκριμένες αλλαγές, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι αναθεωρούνται όλα τα τεκμήρια που επηρεάζονται από τις αλλαγές.

13.15 Αφού έχει ενσωματωθεί μια αλλαγή πρέπει να διεξαχθεί μια αξιολόγηση των πρώτων παρτίδων, που παράγονται ή ελέγχονται εφαρμόζοντας την αλλαγή

13.16 Για τις κρίσιμες αλλαγές πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο να επηρεάζουν τις ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξης. Αν είναι ανάγκη, δείγματα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας, που έχουν παραχθεί με την τροποποιημένη διαδικασία, μπορούν να τεθούν σε πρόγραμμα επιταχυνόμενης σταθερότητας και/ ή μπορούν να προστεθούν στο πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας.

13.17 Οι παραγωγοί των υφιστάμενων δοσολογικών μορφών πρέπει να ενημερώνονται ότι οι αλλαγές από την καθορισμένη παραγωγή και τις διαδικασίες ελέγχου της επεξεργασίας είναι δυνατόν να επηρεάσουν την ποιότητα της δραστικής ουσίας.

14. Απόρριψη και Επανάληψη της Χρησιμοποίησης Υλικών

14.1 Απόρριψη

14.10 Τα ενδιάμεσα και οι δραστικές ουσίες, που δεν επιτυγχάνεται να ικανοποιούν τις καθορισμένες προδιαγραφές πρέπει να φέρουν ταυτοποίηση γι' αυτό και να διατηρούνται σε καραντίνα. Τα ενδιάμεσα προϊόντα ή

οι δραστικές ουσίες είναι δυνατόν να υποβάλλονται σε επανεπεξεργασία ή σε εκ νέου παραγωγική διαδικασία, όπως περιγράφεται παρακάτω. Η τελική διάθεση των υλικών που απορρίφθηκαν πρέπει να καταγράφεται.

14.2 Επανεπεξεργασία

14.20 Η εισαγωγή ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένης μιας η οποία δεν συμφωνεί με τα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, πάλι στη διαδικασία και η υποβολή της σε επανεπεξεργασία με επανάλυση ενός σταδίου κρυστάλλωσης ή άλλων κατάλληλων σταδίων χημικού ή φυσικού χειρισμού (π.χ. απόσταξη, διήθηση, χρωματογραφία, κωνιοποίηση), τα οποία είναι τμήμα της καθιερωμένης διαδικασίας παραγωγής γενικά θεωρούνται αποδεκτές. Ωστόσο, αν χρησιμοποιείται επανεπεξεργασία για τις περισσότερες παρτίδες, η επανεπεξεργασία αυτή πρέπει να περιλαμβάνεται ως τμήμα της κανονικής διαδικασίας.

14.21 Η συνέχιση ενός σταδίου της επεξεργασίας, επειδή μια δοκιμασία ελέγχου κατά τη διαδικασία έχει καταδείξει ότι εκείνο το στάδιο δεν έχει ολοκληρωθεί, θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα της κανονικής επεξεργασίας. Αυτό δεν θεωρείται ότι είναι επανεπεξεργασία.

14.22 Η εισαγωγή πάλι στη διαδικασία υλικού, που δεν έχει συμμετάσχει σε αντίδραση και η επανάλυση της χημικής αντίδρασης θεωρείται ότι είναι επανεπεξεργασία, εκτός αν είναι τμήμα της καθιερωμένης διαδικασίας. Αυτής της επανεπεξεργασίας πρέπει να προηγείται προσεκτική αξιολόγηση, προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι η ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας δεν επηρεάστηκε αρνητικά, εξαιτίας του ενδεχόμενου σχηματισμού παρα-προϊόντων και υπεραντιδραστικών υλικών.

14.3 Εκ νέου παραγωγική διαδικασία

14.30 Πριν ληφθεί μία απόφαση να υποβληθούν εκ νέου σε παραγωγική διαδικασία (να ξαναδουλεψούν) παρτίδες οι οποίες δεν συμφωνούν με τα καθορισμένα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, πρέπει να διερευνηθεί η αιτία της μη συμφωνίας.

14.31 Οι παρτίδες που έχουν υποβληθεί σε εκ νέου παραγωγική διαδικασία πρέπει να υπόκεινται σε κατάλληλη αξιολόγηση, έλεγχο, έλεγχο σταθερότητας, αν δικαιολογείται και τεκμηρίωση για να καταδεικνύεται ότι το προϊόν από την εκ νέου παραγωγική διαδικασία έχει ισοδύναμη ποιότητα με εκείνο που έχει παραχθεί με την αρχική διαδικασία. Η ταυτόχρονη αξιολόγηση της αξιοπιστίας συχνά είναι η κατάλληλη προσέγγιση της αξιολόγησης της αξιοπιστίας για τις διαδικασίες εκ νέου παραγωγής. Αυτό επιτρέπει σε ένα πρωτόκολλο να προσδιορίζει πώς θα διεξαχθεί η διαδικασία της εκ νέου παραγωγής και τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Αν μια μόνο παρτίδα πρόκειται να υποβληθεί σε εκ νέου παραγωγή τότε είναι δυνατόν να γραφεί μια έκθεση και η παρτίδα να αποδεσμευτεί, εφόσον βρεθεί ότι είναι αποδεκτή.

14.32 Πρέπει να παρέχονται διαδικασίες για την σύγκριση της εικόνας προσμίξεων για κάθε παρτίδα που

έχει υποβληθεί σε εκ νέου παραγωγή με παρτίδες που έχουν παραχθεί με την καθορισμένη διαδικασία. Όταν οι αναλυτικές συστηματικές μέθοδοι δεν είναι επαρκείς για να χαρακτηρίσουν την παρτίδα που υποβλήθηκε σε εκ νέου παραγωγή, πρέπει να χρησιμοποιούνται πρόσθετες μέθοδοι.

14.4 Ανάκτηση των Υλικών και των Διαλυτών

14.40 Η ανάκτηση (π.χ. από μητρικό φαρμακώχο διάλυμα ή διηθήματα) των ουσιών που συμμετέχουν στην αντίδραση, των ενδιάμεσων προϊόντων ή της δραστικής ουσίας θεωρείται αποδεκτή, με την προϋπόθεση ότι υφίστανται οι εγκεκριμένες διαδικασίες και τα ανακτημένα υλικά ικανοποιούν προδιαγραφές κατάλληλες για την χρήση για την οποία προορίζονται.

14.41 Οι διαλύτες μπορούν να ανακτώνται και να επαναλαμβάνεται η χρήση στις ίδιες διαδικασίες ή σε διαφορετικές διαδικασίες, με την προϋπόθεση ότι οι διαδικασίες ανάκτησης ελέγχονται και παρακολουθούνται προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι οι διαλύτες ικανοποιούν τα κατάλληλα πρότυπα πριν από την επανάλυση της χρήσης ή την ανάμιξη με άλλα εγκεκριμένα υλικά.

14.42 Νέοι και ανακτημένοι διαλύτες και αντιδραστήρια είναι δυνατόν να ενώνονται αν επαρκής έλεγχος έχει καταδείξει την καταλληλότητα τους για όλες τις παραγωγικές διαδικασίες στις οποίες ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν.

14.43 Η χρήση των ανακτημένων διαλυτών, των μητρικών φαρμακώχων διαλυμάτων και των άλλων ανακτημένων υλικών πρέπει να τεκμηριώνεται επαρκώς.

14.5 Επιστροφές

14.50 Τα επιστραφέντα ενδιάμεσα προϊόντα ή οι δραστικές ουσίες πρέπει να φέρουν ανάλογη επισήμανση και να απομονώνονται.

14.51 Αν οι συνθήκες υπό τις οποίες τα επιστραφέντα ενδιάμεσα προϊόντα ή οι δραστικές ουσίες έχουν αποθηκευθεί ή αποσταλεί πριν από την επιστροφή τους ή κατά τη διάρκεια της ή η κατάσταση των περιεκτών τους προκαλεί αμφιβολία σχετικά με την ποιότητα τους, τα επιστραφέντα ενδιάμεσα προϊόντα ή οι δραστικές ουσίες πρέπει να υποβληθούν σε επανεπεξεργασία, εκ νέου παραγωγή ή να καταστραφούν, ανάλογα με την περίπτωση.

14.52 Τα αρχεία των επιστραφέντων ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών πρέπει να διατηρούνται. Για κάθε επιστροφή, η τεκμηρίωση πρέπει να περιλαμβάνεται:

- το όνομα και η διεύθυνση του παραλήπτη
- το ενδιάμεσο ή η δραστική ουσία, ο αριθμός παρτίδας και η ποσότητα που επιστράφη
- η αιτία της επιστροφής
- η χρήση ή η διάθεση του ενδιάμεσου ή της δραστικής ουσίας, που επιστράφη

15 Παράπονα και Ανακλήσεις

15.10 Όλα τα παράπονα που συνδέονται με την ποιότητα, είτε λαμβάνονται προφορικά ή γραπτώς, πρέπει να καταχωρούνται σε αρχείο και να διερευνώνται σύμφωνα με γραπτή διαδικασία.

15.11 Τα αρχεία παραπόνων πρέπει να περιλαμβάνουν:

- το όνομα και τη διεύθυνση εκείνου που υπέβαλλε παράπονο
- το όνομα (και, όταν απαιτείται, τον τίτλο) και τον αριθμό τηλεφώνου του προσώπου που υπέβαλλε το παράπονο
- την φύση του παραπόνου (συμπεριλαμβανομένου του ονόματος και του αριθμού παρτίδας της δραστικής ουσίας)
- την ημερομηνία στην οποία παρελήφθη το παράπονο
- τη δράση που πραγματοποιήθηκε αρχικά (συμπεριλαμβανομένων των ημερομηνιών και της ταυτότητας του προσώπου που ανέλαβε δράση)
- οποιαδήποτε δράση παρακολούθησης πραγματοποιήθηκε
- την απάντηση που δόθηκε στο πρόσωπο που πρόκλησε το παράπονο (συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας κατά την οποία εστάλη η απάντηση), και
- την τελική απόφαση σχετικά με την παρτίδα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας

15.12 Τα αρχεία παραπόνων πρέπει να διατηρούνται προκειμένου να αξιολογηθούν οι τάσεις, οι συχνότητες που συνδέονται με το προϊόν και η σοβαρότητα με σκοπό να αναληφθεί, και άμεση διορθωτική δράση, αν χρειάζεται.

15.13 Πρέπει να υπάρχει γραπτή διαδικασία, η οποία να καθορίζει τις περιστάσεις, υπό τις οποίες πρέπει να εξετάζεται η ανάκληση ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας.

15.14 Η διαδικασία ανάκλησης πρέπει να προσδιορίζει ποιος πρέπει να απασχοληθεί με την αξιολόγηση των πληροφοριών, πώς η ανάκληση πρέπει να αρχίσει, ποιος πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με την ανάκληση και πώς πρέπει να αντιμετωπισθεί το υλικό που ανακλήθηκε.

15.15 Σε περίπτωση σοβαρής ή ενδεχομένως απειλητικής για τη ζωή κατάστασης, οι τοπικές, οι εθνικές και/ή οι διεθνείς αρχές πρέπει να ενημερώνονται και να ζητείται η συμβουλή τους.

16 Κατ' Ανάθεση Παραγωγού (συμπεριλαμβάνονται και τα Εργαστήρια)

16.10 Όλοι οι κατ' ανάθεση (συμπεριλαμβανομένων και των εργαστηρίων) πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές της Ορθής Πρακτικής κατά την Παραγωγή (GMP) που καθορίζονται στον παρόντα Οδηγό. Πρέπει ιδιαιτέρως να εξετάζεται η πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και η διατήρηση της ιχνηλασιμότητας.

16.11 Οι κατ' ανάθεση παραγωγού (συμπεριλαμβανομένων των εργαστηρίων) πρέπει να αξιολογούνται από εκείνον, που συνάπτει την σύμβαση, προκειμένου να

εξασφαλίσει ότι οι συγκεκριμένες εργασίες, που διεξάγονται στις τοποθεσίες της σύμβασης συμφωνούν με τις αρχές Ορθής Πρακτικής κατά την Παραγωγή (GMP).

16.12 Πρέπει να υπάρχει γραπτή και εγκεκριμένη ανάθεση ή επίσημη συμφωνία μεταξύ εκείνου που συνάπτει την σύμβαση και εκείνου που αποδέχεται την σύμβαση, η οποία να καθορίζει λεπτομερώς τις ευθύνες σύμφωνα με τις αρχές της Ορθής Πρακτικής κατά την Παραγωγή (GMP), συμπεριλαμβανομένων των μέτρων ποιότητας, για κάθε μέρος.

16.13 Η σύμβαση ανάθεσης πρέπει να επιτρέπει σ' εκείνον που συνάπτει την σύμβαση να επιθεωρεί τις εγκαταστάσεις εκείνου που δέχεται την σύμβαση ως προς την συμμόρφωση με τις αρχές της Ορθής Πρακτικής κατά την Παραγωγή (GMP).

16.14 Όταν επιτρέπεται η υπερβολαβία, εκείνος που δέχεται την σύμβαση δεν πρέπει να περάσει σε τρίτο μέρος οποιαδήποτε εργασία του εμπιστεύθηκαν σύμφωνα με την σύμβαση χωρίς την προηγούμενη αξιολόγηση και έγκριση των ρυθμίσεων από εκείνον, που συνάπτει την σύμβαση.

16.15 Τα αρχεία παραγωγής και εργαστηρίου πρέπει να διατηρούνται στον χώρο, όπου διεξάγεται η δραστηριότητα και να είναι άμεσα διαθέσιμα.

16.16 Οι μεταβολές στη διαδικασία, τον εξοπλισμό, τις μεθόδους ελέγχου, τις προδιαγραφές ή άλλες συμβατικές απαιτήσεις δεν πρέπει να διεξάγονται εκτός αν εκείνος που συνάπτει τη σύμβαση έχει ενημερωθεί και έχει εγκρίνει τις μεταβολές

17 Αντιπρόσωποι, Παραγωγοί Πρώτων Υλών, Έμποροι, Διακινητές, Ανασυσκευαστές και Διενεργούντες Ανασήμανση.

17.1 Πεδίο Εφαρμογής

17.10 Το τμήμα αυτό εφαρμόζεται για οποιοδήποτε άλλο μέρος της σύμβασης, εκτός από τον αρχικό παραγωγό, το οποίο ενδέχεται να εμπορεύεται και/ή να κατέχει, να ανασυσκευάζει, να εκτελεί ανασήμανση, να χειρίζεται, να διακινεί ή να αποθηκεύει μια δραστική ουσία ή ενδιάμεσο προϊόν.

17.11 Όλοι οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι έμποροι, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές και οι ενεργούντες την ανασήμανση πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές ορθής πρακτικής κατά την παραγωγή (GMP) όπως ορίζονται στον παρόντα Οδηγό.

17.2 Ιχνηλασιμότητα στοιχείων για τις Δραστικές ουσίες και τα Ενδιάμεσα Προϊόντα, που Διακινήθηκαν

17.20 Οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι έμποροι, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να διατηρούν πλήρη ιχνηλασιμότητα στοιχείων για τη δραστική ουσία και τα ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία διακινούν. Τα τεκμήρια που πρέπει να διατηρούνται και να είναι διαθέσιμα περιλαμβάνουν:

- την ταυτότητα του αρχικού παραγωγού
- τη διεύθυνση του αρχικού παραγωγού
- τις εντολές προμήθειας
- λογαριασμούς φόρτωσης (τεκμηρίωση μεταφοράς)
- έγγραφα παραλαβής
- το όνομα ή τον προσδιορισμό της δραστικής ή του ενδιαμέσου προϊόντος
- τον αριθμό παρτίδας του παραγωγού
- τα αρχεία μεταφοράς και διακίνησης
- όλα τα αυθεντικά Πιστοποιητικά Ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του αρχικού παραγωγού
- την ημερομηνία επανελέγχου ή λήξης.

17.3 Διαχείριση της Ποιότητας

17.30 Οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι έμποροι, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να καθιερώσουν, να τεκμηριώνουν και να ενσωματώνουν ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης της ποιότητας, όπως καθορίζεται στο Μέρος 2.

17.4 Ανασυσκευασία, Ανασήμανση και Κατοχή των Δραστικών ουσιών και των Ενδιαμέσων Προϊόντων

17.40 Η ανασυσκευασία, η ανασήμανση και η κατοχή των δραστικών ουσιών και των ενδιαμέσων προϊόντων πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με κατάλληλους ελέγχους της ορθής πρακτικής κατά την παραγωγή (GMP), όπως ορίζεται ρητά στον παρόντα Οδηγό, προκειμένου να αποφεύγονται οι αναμίξεις και η απώλεια της ταυτότητας ή της καθαρότητας της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος.

17.41 Η ανασυσκευασία πρέπει να διεξάγεται σε κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες προκειμένου να αποφευχθεί η μόλυνση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

17.5 Σταθερότητα

17.50 Αν η δραστική ουσία ή το ενδιαμέσο προϊόν έχει ανασυσκευασθεί σε διαφορετικού τύπου περιέκτη από εκείνον που χρησιμοποιείται από τον παραγωγό της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος, πρέπει να διεξάγονται μελέτες σταθερότητας, προκειμένου να δικαιολογείται η καθορισμένη ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου.

17.6 Μεταβίβαση Πληροφοριών

17.60 Οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να μεταβιβάζουν στον πελάτη όλες τις πληροφορίες για την ποιότητα ή τις κανονιστικές πληροφορίες, που ελήφθησαν από ένα παραγωγό της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος, και από τον πελάτη στον παραγωγό της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος.

17.61 Ο αντιπρόσωπος, ο παραγωγός πρώτων υλών, ο έμπορος, ο διακινητής, ο ανασυσκευαστής ή ο ενεργών ανασήμανση ο οποίος προμηθεύει τη δραστική ουσία ή το ενδιαμέσο προϊόν στον πελάτη πρέπει να παρέχει το

όνομα του αρχικού παραγωγού της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος και τον(τους) αριθμό(ούς) παρτίδας, που δόθηκαν.

17.62 Ο αντιπρόσωπος πρέπει επίσης να παρέχει στις κανονιστικές αρχές την ταυτότητα του αρχικού παραγωγού της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος, όταν ζητηθούν. Ο αρχικός παραγωγός είναι δυνατόν να απαντήσει στην κανονιστική αρχή κατ' ευθείαν ή μέσω των εξουσιοδοτημένων αντιπροσώπων, ανάλογα με την νομική σχέση μεταξύ των εξουσιοδοτημένων αντιπροσώπων και του αρχικού παραγωγού της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος. (Στο πλαίσιο αυτό με τον όρο «εξουσιοδοτημένος» εννοείται εξουσιοδοτημένος από τον παραγωγό).

17.63 Πρέπει να ικανοποιούνται οι συγκεκριμένες οδηγίες για το Πιστοποιητικό Ανάλυσης, που περιλαμβάνονται στο Μέρος 11.4.

17.7 Χειρισμός Παραπόνων και Ανακλήσεων

17.70 Οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι έμποροι, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να διατηρούν αρχεία παραπόνων και ανακλήσεων, όπως καθορίζονται στο Τμήμα 15, για όλα τα παράπονα και τις ανακλήσεις που υποπίπτουν στην προσοχή τους.

17.71 Αν η περίπτωση το δικαιολογεί, οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι έμποροι, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να εξετάζουν το παράπονο με τον αρχικό παραγωγό της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος προκειμένου να καθορίζεται αν πρέπει να αρχίσει οποιαδήποτε περαιτέρω ενέργεια με άλλους πελάτες, οι οποίοι ενδέχεται να έχουν λάβει αυτή τη δραστική ουσία ή αυτό το ενδιαμέσο προϊόν είτε με την κανονιστική αρχή ή και με τους δύο. Η διερεύνηση της αιτίας του παραπόνου ή της ανάκλησης πρέπει να διεξάγεται και να τεκμηριώνεται από το κατάλληλο μέρος.

17.72 Όταν αναφερθεί ένα παράπονο στον αρχικό παραγωγό της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος, η καταγραφή που διατηρείται από τους αντιπροσώπους, τους παραγωγούς πρώτων υλών, τους εμπόρους, τους διακινητές, τους ανασυσκευαστές ή τους ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να περιλαμβάνει οποιαδήποτε απάντηση παρελήφθη από τον αρχικό παραγωγό της δραστικής ουσίας ή του ενδιαμέσου προϊόντος (συμπεριλαμβάνοντας την ημερομηνία και τις πληροφορίες που έχουν δοθεί).

17.8 Χειρισμός των Επιστροφών

17.80 Ο χειρισμός των επιστροφών πρέπει να διεξάγεται όπως καθορίζεται στο Τμήμα 14.52. Οι αντιπρόσωποι, οι παραγωγοί πρώτων υλών, οι έμποροι, οι διακινητές, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες ανασήμανση πρέπει να διατηρούν τεκμηρίωση των δραστικών ουσιών ή ενδιαμέσων προϊόντων, που επεστράφησαν.

18. Ειδικές Οδηγίες για τις Δραστικές Ουσίες που έχουν Παραχθεί με Καλλιέργεια/ Ζύμωση Κυττάρων

18.10 Το Τμήμα 18 προορίζεται να ρυθμίζει τους ειδικούς ελέγχους για τις δραστικές ουσίες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα από καλλιέργεια ή ζύμωση κυττάρων με την χρήση φυσικών ή ανασυνδυασμένων οργανισμών, οι οποίοι δεν έχουν καλυφθεί επαρκώς στα προηγούμενα τμήματα. Δεν προορίζεται να αποτελεί ένα αυθυπόστατο Τμήμα. Γενικά, εφαρμόζονται οι αρχές της ορθής πρακτικής κατά την παραγωγή (GMP) από τα άλλα τμήματα του παρόντος εγγράφου. Σημειώνεται ότι οι αρχές της ζύμωσης για «κλασσικές» διαδικασίες παραγωγής μικρών μορίων και για διαδικασίες που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένους και μη ανασυνδυασμένους οργανισμούς για την παραγωγή πρωτεϊνών και/ή πολυπεπτιδίων είναι ίδιες, παρά το ότι ο βαθμός ελέγχου θα διαφέρει. Όταν είναι χρήσιμο, το τμήμα αυτό θα ρυθμίζει τις διαφορές αυτές. Γενικά, ο βαθμός ελέγχου για τις βιοτεχνολογικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για να παρασκευασθούν πρωτεΐνες και πολυπεπτίδια είναι μεγαλύτερος από εκείνον για κλασσικές διαδικασίες ζύμωσης.

18.11 Ο όρος «βιοτεχνολογική διαδικασία» (biotech) αναφέρεται στη χρήση κυττάρων ή οργανισμών οι οποίοι έχουν δημιουργηθεί ή τροποποιηθεί από ανασυνδυασμένο DNA, υβρίδιωμα ή άλλη τεχνολογία για να παρασκευασθούν ου δραστικές ουσίες. Οι δραστικές ουσίες που έχουν παραχθεί με βιοτεχνολογικές διαδικασίες κανονικά συνίστανται από ουσίες με υψηλό μοριακό βάρος, όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα πολυπεπτίδια, για τα οποία παρέχονται ειδικές οδηγίες στο παρόν Τμήμα. Ορισμένες δραστικές ουσίες μικρού μοριακού βάρους, όπως τα αντιβιοτικά, τα αμινοξέα, οι βιταμίνες και οι υδατάνθρακες, είναι δυνατόν να παράγονται επίσης με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το επίπεδο ελέγχου για αυτού του τύπου τις δραστικές ουσίες είναι όμοιο με εκείνο που ισχύει για την κλασσική ζύμωση.

18.12 Ο όρος «κλασσική» ζύμωση αναφέρεται σε διαδικασίες οι οποίες χρησιμοποιούν μικροοργανισμούς, οι οποίοι υφίστανται στη φύση και/ή έχουν τροποποιηθεί με συμβατικές μεθόδους (π.χ. ακτινοβολία ή χημική μετάλλαξη) προκειμένου να παραχθούν οι δραστικές ουσίες. Οι δραστικές ουσίες που έχουν παραχθεί με «κλασσική ζύμωση» κανονικά είναι προϊόντα με μικρό μοριακό βάρος όπως τα αντιβιοτικά, τα αμινοξέα, οι βιταμίνες και οι υδατάνθρακες.

18.13 Η παραγωγή των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων με κυτταρική καλλιέργεια ή ζύμωση περιλαμβάνει βιολογικές διαδικασίες όπως καλλιέργεια κυττάρων ή εκχύλιση και καθαρισμό υλικού από ζώντες οργανισμούς. Σημειώνεται ότι ενδέχεται να υπάρχουν επιπλέον στάδια διαδικασίας, όπως η φυσικοχημική τροποποίηση, τα οποία αποτελούν τμήμα της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται (μέσα, συστατικά ρυθμιστικού) ενδέχεται να παρέχουν τη δυνατότητα ανάπτυξης μικροβιολογικών στοιχείων μόλυνσης.

Ανάλογα με την πηγή, την μέθοδο παραγωγής της δραστικής ουσίας ή του δραστικού προϊόντος και την χρήση για την οποία προορίζονται, μπορεί να χρειάζεται έλεγχος του βιολογικού φορτίου, της ιικής μόλυνσης και/ή των ενδοτοξινών κατά την παραγωγική διαδικασία

και την παρακολούθηση της διαδικασίας σε κατάλληλα στάδια.

18.14 Σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να καθιερώνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι, ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος και /ή της δραστικής ουσίας. Ενώ ο παρών Οδηγός αρχίζει στο στάδιο της κυτταρικής καλλιέργειας/ ζύμωσης, τα προηγούμενα στάδια (π.χ. δημιουργία κυτταρικής τράπεζας - cell banking) πρέπει να διεξάγονται υπό κατάλληλους ελέγχους της διαδικασίας. Ο παρών Οδηγός καλύπτει την κυτταρική καλλιέργεια/ ζύμωση από το σημείο στο οποίο ένα φιαλίδιο με κυτταρική τράπεζα ανακτάται για να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγική διαδικασία.

18.15 Πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλος εξοπλισμός και κατάλληλοι περιβαλλοντικοί έλεγχοι για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Τα κριτήρια αποδοχής για την ποιότητα του περιβάλλοντος και την συχνότητα παρακολούθησης πρέπει να εξαρτώνται από το στάδιο της παραγωγής και τις συνθήκες παραγωγής (ανοικτά, κλειστά ή συστήματα αποκλειστικής παραγωγής).

18.16 Γενικά, στους ελέγχους της διαδικασίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- η διατήρηση της Κυτταρικής Τράπεζας Εργασίας (όταν εφαρμόζεται)
- ο σωστός ενοφθαλμισμός και εξάπλωση της καλλιέργειας
- ο έλεγχος των κρίσιμων παραμέτρων λειτουργίας κατά την κυτταρική ζύμωση/ καλλιέργεια.
- η παρακολούθηση της διαδικασίας για την αύξηση των κυττάρων, τη διακύμανση (για τις περισσότερες διαδικασίες κυτταρικής καλλιέργειας) και την παραγωγικότητα, όταν εφαρμόζεται.
- οι διαδικασίες συλλογής και καθαρισμού του προϊόντος, με τις οποίες απομακρύνονται τα κύτταρα, τα κυτταρικά υπολείμματα και τα συστατικά του μέσου ενώ προστατεύεται το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστική ουσία από την επιμόλυνση (ιδιαίτερως μικροβιολογικής φύσεως) και από την ελάττωση της ποιότητας.
- η παρακολούθηση του βιολογικού φορτίου και, όταν χρειάζεται, τα επίπεδα ενδοτοξίνης σε κατάλληλη φάση παραγωγής, και

- τα προβλήματα ιικής ασφάλειας όπως περιγράφονται στην Κατευθυντήρια Γραμμή Q5A του ICH Ποιότητα Βιοτεχνολογικών Προϊόντων : Ιική Ασφάλεια των Προϊόντων Βιοτεχνολογίας που Προέρχονται απόΚυτταρικές Γραμμές Ανθρώπινης ή Ζωικής Προέλευσης.

18.17 Όταν είναι κατάλληλο, πρέπει να καταδεικνύεται η απομάκρυνση των συστατικών του μέσου, των πρωτεϊνών του κυττάρου ξενιστή, άλλων προσμίξεων, που συνδέονται με τη διαδικασία, των προσμίξεων που συνδέονται με το προϊόν και των στοιχείων επιμόλυνσης.

18.2 Διατήρηση της Κυτταρικής Τράπεζας και Τήρηση Αρχείων

18.20 Η πρόσβαση σε κυτταρικές τράπεζες πρέπει να επιτρέπεται μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

18.21 Οι κυτταρικές τράπεζες πρέπει να διατηρούνται σε συνθήκες αποθήκευσης που καθορίστηκαν για να διατηρούν τη βιωσιμότητα και να προλαμβάνουν την επιμόλυνση.

18.22 Πρέπει να διατηρούνται τα αρχεία για την χρήση των φιαλιδίων από τις κυτταρικές τράπεζες και οι συνθήκες αποθήκευσης.

18.23 Όταν είναι κατάλληλο, οι κυτταρικές τράπεζες πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για να προσδιορίζεται η καταλληλότητα για χρήση.

18.24 Για μια πληρέστερη συζήτηση σχετικά με τις κυτταρικές τράπεζες δείτε την Κατευθυντήρια Γραμμή Q5D του ICH Ποιότητα των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων: Παραγωγή και Χαρακτηρισμός των Κυτταρικών Υποστρωμάτων που Χρησιμοποιούνται για την Παραγωγή Βιοτεχνολογικών/ Βιολογικών Προϊόντων.

18.3 Καλλιέργεια/ Ζύμωση Κυττάρων

18.30 Όταν χρειάζεται ασηπτική προσθήκη κυτταρικών υποστρωμάτων, μέσων, ρυθμιστικών και αερίων, πρέπει να χρησιμοποιούνται συστήματα κλειστά ή για αποκλειστική παραγωγή, όποτε είναι δυνατόν. Αν ο ενοφθαλμισμός του αρχικού δοχείου ή οι επακόλουθες μεταφορές ή προσθήκες (μέσων, ρυθμιστικών) διεξάγονται σε ανοικτά δοχεία, πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι και να εφαρμόζονται διαδικασίες προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης.

18.31 Όταν η ποιότητα της δραστικής ουσίας μπορεί να επηρεάζεται από μικροβιακή μόλυνση, πρέπει να εφαρμόζονται χειρισμοί με την χρήση ανοικτών δοχείων σε χώρο με βιολογική ασφάλεια ή σε όμοια ελεγχόμενο περιβάλλον.

18.32 Το προσωπικό πρέπει να φέρει κατάλληλα ενδύματα και να παίρνει ειδικές προφυλάξεις όταν χειρίζεται τις καλλιέργειες.

18.33 Οι κρίσιμες παράμετροι εργασίας (για παράδειγμα η θερμοκρασία, η τιμή pH, οι ρυθμοί ανάδευσης, η προσθήκη αερίων, η πίεση) πρέπει να παρακολουθούνται για να εξασφαλίζεται η ομοιομορφία με την καθιερωμένη διαδικασία. Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται η ανάπτυξη των κυττάρων, η βιωσιμότητα (για τις περισσότερες διαδικασίες καλλιέργειας κυττάρων) και, όταν είναι κατάλληλο, η παραγωγικότητα. Οι κρίσιμες παράμετροι κυμαίνονται από την μια διαδικασία στην άλλη και για την κλασική ζύμωση ορισμένες παράμετροι (η βιωσιμότητα των κυττάρων, για παράδειγμα) ενδέχεται να μην χρειάζεται να παρακολουθούνται.

18.34 Ο εξοπλισμός καλλιέργειας κυττάρων πρέπει να υποβάλλεται σε καθαρισμό και να αποστειρώνεται μετά από την χρήση. Ο εξοπλισμός ζύμωσης πρέπει να υποβάλλεται σε καθαρισμό και να απολυμαίνεται ή να αποστειρώνεται, εφόσον είναι κατάλληλο.

18.35 Τα μέσα της καλλιέργειας πρέπει να αποστειρώνονται πριν από την χρήση όταν είναι κατάλληλο για να προστατευτεί η ποιότητα της δραστικής ουσίας.

18.36 Πρέπει να υπάρχουν κατάλληλες διαδικασίες προκειμένου να ανιχνεύεται η μόλυνση και να καθορίζεται η πορεία δράσεως που πρέπει να αναληφθεί. Αυτό πρέπει να περιλαμβάνει διαδικασίες, προκειμένου να προσδιορίζεται η επίδραση της μόλυνσης επί του προϊόντος και εκείνες προκειμένου να απαλλάσσεται ο εξοπλισμός από την επιμόλυνση και να επιστρέφει σε κατάσταση για χρήση σε επακόλουθες παρτίδες. Ξένοι οργανισμοί που παρατηρούνται κατά τις διαδικασίες ζύμωσης πρέπει να εντοπίζονται, όπως χρειάζεται, και η επίδραση της παρουσίας τους στην ποιότητα του προϊόντος πρέπει να αξιολογείται, αν χρειάζεται. Τα αποτελέσματα αυτών των αξιολογήσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάθεση των παραγόμενων προϊόντων.

18.37 Τα αρχεία για τα περιστατικά επιμόλυνσης πρέπει να διατηρούνται.

18.38 Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για πολλά προϊόντα μπορεί να δικαιολογεί πρόσθετη εξέταση μετά από τον καθαρισμό μεταξύ των παραγωγών προϊόντος, όπως απαιτείται, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

18.4 Συλλογή, Απομόνωση και Καθαρισμός του Προϊόντος Ζύμωσης

18.40 Τα στάδια συλλογής, είτε για να απομακρυνθούν κύτταρα ή κυτταρικά συστατικά ή για να συλλεχθούν κυτταρικά συστατικά μετά από την αποσύνθεση, πρέπει να διεξάγονται με εξοπλισμό και σε περιοχές που έχουν σχεδιασθεί προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης.

18.41 Οι διαδικασίες συγκέντρωσης και καθαρισμού, οι οποίες απομακρύνουν ή απενεργοποιούν τον οργανισμό παραγωγής, τα κυτταρικά υπολείμματα και τα συστατικά του μέσου (ενώ ελαχιστοποιούν την αποικοδόμηση, την μόλυνση και την ελάττωση της ποιότητας) πρέπει να είναι κατάλληλες, ώστε να εξασφαλίζεται ότι το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστική ουσία ανακτάται με σταθερή ποιότητα.

18.42 Όλος ο εξοπλισμός πρέπει να καθαρίζεται σωστά και, όπως είναι κατάλληλο, να απολυμαίνεται μετά από την χρήση. Πολλαπλές διαδοχικές παραγωγές παρτίδων χωρίς καθαρισμό μπορούν να χρησιμοποιούνται, αν δεν τίθεται σε κίνδυνο η ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας.

18.43 Αν χρησιμοποιούνται ανοικτά συστήματα, ο καθαρισμός της ουσίας πρέπει να διεξάγεται σε περιβαλλοντικές συνθήκες κατάλληλες για τη συντήρηση της ποιότητας του προϊόντος.

18.44 Αν ο εξοπλισμός πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για πολλά προϊόντα, ενδέχεται να είναι κατάλληλοι πρόσθετοι έλεγχοι, όπως η χρήση ρητινών χρωματογραφίας για συγκεκριμένη χρήση ή η διεξαγωγή πρόσθετης δοκιμασίας.

18.5 Στάδια Ικής Απομάκρυνσης/ Απενεργοποίησης

18.50 Για περισσότερο ειδικές πληροφορίες δείτε την Κατευθυντήρια Γραμμή Q5A του ICH Ποιότητα των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων: Αξιολόγηση της Ικκής Ασφάλειας των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων που Παράγονται από Κυτταρικές Γραμμές Ανθρώπινης ή Ζωικής Προέλευσης.

18.51 Τα στάδια ικκής απομάκρυνσης και ικκής απενεργοποίησης είναι κρίσιμα στάδια επεξεργασίας για ορισμένες επεξεργασίες και πρέπει να διεξάγονται εντός των παραμέτρων τους, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας.

18.52 Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις ώστε να προλαμβάνεται η ενδεχόμενη ική μόλυνση από τα στάδια πριν από την ική έως μετά την ική απομάκρυνση/ απενεργοποίηση. Συνεπώς, η εφαρμογή ανοικτής διαδικασίας πρέπει να διεξάγεται σε χώρους, οι οποίοι είναι ξεχωριστοί από άλλες δραστηριότητες επεξεργασίας και έχουν ξεχωριστές μονάδες χειρισμού του αέρα.

18.53 Ο ίδιος εξοπλισμός κανονικά δεν χρησιμοποιείται για διαφορετικά στάδια καθαρισμού της ουσίας. Ωστόσο, αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ο ίδιος εξοπλισμός, ο εξοπλισμός πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλο καθαρισμό και να απολυμαίνεται πριν από την επανάληψη της χρήσης. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για να προλαμβάνεται η ενδεχόμενη μεταφορά ιών (π.χ. μέσω του εξοπλισμού ή του περιβάλλοντος) από προηγούμενα στάδια.

19. Δραστικές Ουσίες για Χρήση σε Κλινικές Δοκιμές

19.1 Γενικά

19.10 Για την παραγωγή μιας νέας δραστικής ουσίας για ερευνητική χρήση δεν είναι κατάλληλοι όλοι οι έλεγχοι κατά την ανάπτυξη της από τα προηγούμενα τμήματα αυτού του Οδηγού. Στο Τμήμα 19 προβλέπονται ειδικές αποκλειστικές οδηγίες για αυτές τις περιπτώσεις.

19.11 Οι έλεγχοι που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να συμφωνούν με τη φάση της ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος στο οποίο ενσωματώνεται η δραστική ουσία. Οι διαδικασίες επεξεργασίας και ελέγχου πρέπει να είναι ευέλικτες και να παρέχουν τη δυνατότητα αλλαγών καθώς αυξάνουν οι γνώσεις για τη διαδικασία και εξελίσσεται ο κλινικός έλεγχος του φαρμακευτικού προϊόντος από τις προκλινικές έως τις κλινικές φάσεις. Εφόσον η ανάπτυξη του φαρμάκου φθάσει στη φάση, όπου η δραστική ουσία παράγεται για χρήση σε φαρμακευτικά προϊόντα, που προορίζονται για κλινικές δοκιμές, οι παραγωγοί πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι δραστικές ουσίες παράγονται σε κατάλληλες εγκαταστάσεις με την χρήση κατάλληλων διαδικασιών παραγωγής και ελέγχου για να διασφαλίζεται η ποιότητα της δραστικής ουσίας.

19.2 Ποιότητα

19.20 Κατά την παραγωγή των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να εφαρμόζονται κα-

τάλληλες πτυχές των αρχών ορθής πρακτικής κατά την παραγωγή (GMP) με κατάλληλο μηχανισμό έγκρισης για κάθε παρτίδα.

19.21 Μια μονάδα (Μονάδες) ποιότητας ανεξάρτητη(ες) από την παραγωγή πρέπει να καθιερωθεί(ούν) για την έγκριση ή την απόρριψη κάθε παρτίδας δραστικής ουσίας για χρήση σε κλινικές δοκιμές.

19.22 Μερικές από τις λειτουργίες ελέγχου που συνήθως διεξάγονται από την (τις) μονάδα(ες) ποιότητας είναι δυνατόν να διεξάγονται σε άλλες οργανωτικές μονάδες.

19.23 Τα μέτρα ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνουν ένα σύστημα ελέγχου των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας, των ενδιάμεσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών.

19.24 Τα προβλήματα επεξεργασίας και ποιότητας πρέπει να αξιολογούνται.

19.25 Η επισήμανση των δραστικών ουσιών που προορίζονται για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα και πρέπει να ταυτοποιείται το υλικό ότι προορίζεται για ερευνητική χρήση.

19.3 Εξοπλισμός και Εγκαταστάσεις

19.30 Κατά τη διάρκεια όλων των φάσεων της κλινικής ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μικρής κλίμακας εγκαταστάσεων ή εργαστηρίων για την παραγωγή παρτίδων των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές, πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες ώστε να διασφαλίζεται ότι ο εξοπλισμός είναι βαθμονομημένος, καθαρός και κατάλληλος για την χρήση για την οποία προορίζεται.

19.31 Οι διαδικασίες για τη χρήση των εγκαταστάσεων πρέπει να διασφαλίζουν ότι ο χειρισμός των υλικών γίνεται με τρόπο που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης και διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

19.4 Έλεγχος των Πρώτων Υλών

19.40 Οι πρώτες ύλες, που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να αξιολογούνται με έλεγχο, ή να παραλαμβάνονται με ανάλυση του προμηθευτή και να υπόκεινται σε έλεγχο της ταυτότητας. Όταν ένα υλικό θεωρείται επικίνδυνο, πρέπει να αρκεί η ανάλυση του προμηθευτή.

19.41 Σε ορισμένες περιπτώσεις η καταλληλότητα της πρώτης ύλης είναι δυνατόν να προσδιορίζεται πριν να χρησιμοποιηθεί με βάση τη δυνατότητα αποδοχής σε μικρής κλίμακας αντιδράσεις (δηλ. έλεγχος χρήσης) μάλλον παρά μόνο με διεξαγωγή αναλυτικού ελέγχου.

19.5 Παραγωγή

19.50 Η παραγωγή των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να τεκμηριώνεται σε εργα-

στηριακά σημειωματάρια, αρχεία παρτίδων ή με άλλα κατάλληλα μέσα. Στα τεκμήρια αυτά πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των υλικών παραγωγής, με τον εξοπλισμό, την εφαρμογή επεξεργασίας και τις επιστημονικές παρατηρήσεις.

19.51 Οι αναμενόμενες αποδόσεις είναι δυνατόν να κυμαίνονται περισσότερο και να προσδιορίζονται λιγότερο από τις αναμενόμενες αποδόσεις που χρησιμοποιούνται σε εμπορικές διαδικασίες. Δεν αναμένονται διερευνήσεις στις διακυμάνσεις της απόδοσης.

19.6 Αξιολόγηση της αξιοπιστίας

19.60 Η διαδικασία αξιολόγησης της αξιοπιστίας για την παραγωγή των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές κανονικά δεν έχει εφαρμογή, όταν παράγεται μια μόνο παρτίδα ή όταν οι μεταβολές της διαδικασίας κατά την ανάπτυξη της δραστικής ουσίας καθιστούν δύσκολη ή μη ακριβή την αντιγραφή της παρτίδας. Ο συνδυασμός των ελέγχων, η βαθμονόμηση και, όταν έχει εφαρμογή, η καταλληλότητα του εξοπλισμού διασφαλίζουν την ποιότητα της δραστικής ουσίας κατά την φάση της ανάπτυξης.

19.61 Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το Τμήμα 12 όταν οι παρτίδες παράγονται για εμπορική χρήση, ακόμη και όταν οι παρτίδες αυτές παράγονται σε μικρή κλίμακα.

19.7 Αλλαγές

19.70 Κατά την ανάπτυξη αναμένονται αλλαγές, καθώς αποκτώνται γνώσεις και κλιμακώνεται η παραγωγή. Κάθε αλλαγή στην παραγωγή, τις προδιαγραφές ή τις διαδικασίες ελέγχου πρέπει να καταγράφονται σε αρχείο κατάλληλα.

19.8 Εργαστηριακοί Έλεγχοι

19.80 Οι αναλυτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για να αξιολογηθεί μια παρτίδα δραστικής ουσίας για κλινικές δοκιμές πρέπει να είναι επιστημονικά σωστές, παρά το ότι ενδέχεται να μην έχουν ακόμη υποβληθεί σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας.

19.81 Πρέπει να τεθεί σε λειτουργία σύστημα για τη διατήρηση δειγμάτων ως απόθεμα από όλες τις παρτίδες. Το σύστημα αυτό πρέπει να διασφαλίζει ότι επαρκής ποσότητα από κάθε δείγμα ως απόθεμα διατηρείται για κατάλληλη χρονική διάρκεια μετά από την έγκριση, την λήξη ή τη διακοπή μιας εφαρμογής.

19.82 Ο καθορισμός ημερομηνίας λήξης και επανελέγχου όπως ορίζεται στο Τμήμα 11.6 εφαρμόζεται σε υφιστάμενες δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές. Για τις νέες δραστικές ουσίες, δεν εφαρμόζεται κανονικά το Τμήμα 11.6 σε πρώιμες φάσεις των κλινικών δοκιμών.

19.9 Τεκμηρίωση

19.90 Πρέπει να υφίσταται ένα σύστημα, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι πληροφορίες που αποκτήθηκαν κατά

την ανάπτυξη και την παραγωγή των δραστικών ουσιών για χρήση σε κλινικές δοκιμές είναι τεκμηριωμένες και διαθέσιμες.

19.91 Η ανάπτυξη και η εφαρμογή των αναλυτικών μεθόδων, που χρησιμοποιούνται για να υποστηρίξουν την αποδέσμευση μιας παρτίδας δραστικής ουσίας για χρήση σε κλινικές δοκιμές, πρέπει να τεκμηριώνονται κατάλληλα.

19.92 Πρέπει να χρησιμοποιείται σύστημα διατήρησης των αρχείων της παραγωγής και του ελέγχου και των τεκμηρίων. Το σύστημα αυτό πρέπει να διασφαλίζει ότι διατηρούνται οι καταγραφές αρχείου και τα τεκμήρια για κατάλληλη χρονική διάρκεια μετά από την έγκριση, τη λήξη ή τη διακοπή μιας εφαρμογής.

20 Γλωσσάριο

Κριτήρια αποδοχής

Είναι τα αριθμητικά όρια, οι περιοχές ή άλλα κατάλληλα μέτρα για την αποδοχή των αποτελεσμάτων ελέγχου.

Δραστική Φαρμακευτική Ουσία (API) (ή Φαρμακευτική Ουσία)

Είναι κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος και η οποία, όταν χρησιμοποιείται στην παραγωγή του φαρμάκου, καθίσταται δραστικό συστατικό του φαρμάκου. Οι ουσίες αυτές προορίζονται να προσφέρουν φαρμακολογική δραστηριότητα ή άλλη άμεση δράση στη διάγνωση, τη θεραπεία, την ανακούφιση, την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της νόσου ή να επηρεάζουν τη δομή και την λειτουργία του οργανισμού.

Πρώτη Ύλη Δραστικής Φαρμακευτικής Ουσίας

Είναι μια πρώτη ύλη, το ενδιάμεσο προϊόν ή μια δραστική ουσία η οποία χρησιμοποιείται στην παραγωγή μιας δραστικής ουσίας και η οποία ενσωματώνεται ως ένα σημαντικό δομικό τμήμα στη δομή της δραστικής ουσίας. Μια Πρώτη Ύλη δραστικής ουσίας μπορεί να είναι ένα είδος εμπορίου, ένα υλικό του οποίου ο εφοδισμός γίνεται από ένα ή περισσότερους προμηθευτές με σύμβαση ή εμπορική συμφωνία ή παράγεται από την εταιρία. Οι Πρώτες Ύλες της δραστικής ουσίας κανονικά διαθέτουν καθορισμένες χημικές ιδιότητες και δομή.

Παρτίδα

Είναι μια συγκεκριμένη ποσότητα υλικού που έχει παραχθεί σε μια διαδικασία ή σειρά διαδικασιών με τρόπο που αυτή αναμένεται να είναι ομοιογενής εντός συγκεκριμένων ορίων. Στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, μια παρτίδα μπορεί να αντιστοιχεί σε ένα καθορισμένο τμήμα της παραγωγής. Το μέγεθος της παρτίδας μπορεί να καθορίζεται είτε με προσδιορισμένη ποσότητα ή με την ποσότητα που παράγεται σε καθορισμένο χρονικό διάστημα.

Αριθμός Παρτίδας

Είναι ένας μοναδικός συνδυασμός αριθμών ή γραμμάτων και/ή συμβόλων ο οποίος ταυτοποιεί την παρτίδα

και με τον οποίο μπορεί να προσδιορίζεται το ιστορικό της παραγωγής και της διακίνησης.

Βιολογικό Φορτίο

Είναι το επίπεδο και ο τύπος (π.χ. ανεπιθύμητων ή όχι) μικροοργανισμών, οι οποίοι είναι δυνατόν να βρίσκονται σε πρώτες ύλες, στα αρχικά υλικά της δραστηκής ουσίας, στα ενδιάμεσα προϊόντα ή στις δραστηκές ουσίες. Το βιολογικό φορτίο δεν πρέπει να θεωρείται ως μόλυνση, εκτός αν τα επίπεδα έχουν ξεπεραστεί ή αν έχουν ανιχνευθεί ανεπιθύμητοι οργανισμοί.

Βαθμονόμηση

Πρόκειται για την επίδειξη του ότι ένα συγκεκριμένο όργανο ή εξάρτημα δίνει αποτελέσματα εντός καθορισμένων ορίων σε σύγκριση με εκείνα που λαμβάνονται με ένα πρότυπο αναφοράς ή ένα πρότυπο, του οποίου είναι εφικτή η αναδρομική αναζήτηση αποτελεσμάτων σε κατάλληλη περιοχή μετρήσεων.

Σύστημα Υπολογιστών

Είναι ομάδα από μηχανικά συστατικά και συσχετισμένα λογισμικά, που έχουν σχεδιασθεί και συναρμολογηθεί για να εκτελούν συγκεκριμένη λειτουργία ή ομάδα λειτουργιών.

Σύστημα μέσω Υπολογιστών

Είναι η διαδικασία ή λειτουργία που ολοκληρώνεται με ένα σύστημα υπολογιστών.

Μόλυνση

Είναι η ανεπιθύμητη εισαγωγή προσμίξεων χημικής ή μικροβιακής φύσεως ή ξένου σωματίου, σε ή επάνω σε πρώτη ύλη, ενδιάμεσο προϊόν ή δραστηκή ουσία κατά την παραγωγή, τη δειγματοληψία, την συσκευασία ή την ανασυσκευασία, την αποθήκευση ή την μεταφορά.

Παραγωγός κατ' Ανάθεση

Είναι ο παραγωγός που διενεργεί ορισμένες πτυχές της παραγωγικής διαδικασίας εκ μέρους του αρχικού παραγωγού.

Κρίσιμο

Ο όρος περιγράφει ένα στάδιο διαδικασίας, μια συνθήκη διαδικασίας, μια προδιαγραφή ελέγχου ή άλλη σχετική παράμετρο ή στοιχείο το οποίο πρέπει να ελέγχεται εντός προκαθορισμένων κριτηρίων για να εξασφαλίζεται ότι η δραστηκή ουσία ικανοποιεί τις προδιαγραφές της.

Διασταυρούμενη Επιμόλυνση

Είναι η μόλυνση ενός υλικού ή προϊόντος από ένα άλλο υλικό ή προϊόν.

Απόκλιση

Είναι η απομάκρυνση από μια εγκεκριμένη οδηγία ή καθιερωμένο πρότυπο.

Φαρμακευτικό Προϊόν

Είναι η δοσολογική μορφή στην τελική άμεση συσκευασία που προορίζεται για διάθεση στην αγορά.

Φαρμακευτική Ουσία

Δείτε Δραστηκό Φαρμακευτικό Συστατικό

Ημερομηνία Λήξης

Είναι η ημερομηνία που βρίσκεται στον περιέκτη/ τις ετικέτες μιας δραστηκής ουσίας η οποία καθορίζει τον χρόνο κατά τον οποίο η δραστηκή ουσία αναμένεται να παραμείνει εντός των καθορισμένων προδιαγραφών ζωής, αν αποθηκεύεται σε καθορισμένες συνθήκες, και μετά από την οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Πρόσμιξη

Είναι οποιοδήποτε συστατικό βρίσκεται στο ενδιάμεσο προϊόν ή στη δραστηκή ουσία, το οποίο δεν αποτελεί την επιθυμητή ουσία.

Εικόνα Προσμίξεων

Είναι η περιγραφή των ταυτοποιημένων και των μη ταυτοποιημένων προσμίξεων που βρίσκονται σε μια δραστηκή ουσία.

Έλεγχος κατά τη διαδικασία (in-process)

Είναι οι έλεγχοι που διεξάγονται κατά τη διαδικασία προκειμένου να παρακολουθείται και, αν εφαρμόζεται, να ρυθμίζεται η διαδικασία και/ ή να διασφαλίζεται ότι το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστηκή ουσία συμφωνεί με τις προδιαγραφές του.

Lot

Βλέπε Παρτίδα

Αριθμός Lot βλέπε Αριθμός Παρτίδας

Παραγωγή

Είναι όλες οι εργασίες παραλαβής υλικών, παραγωγής, συσκευασίας, ανασυσκευασίας, επισήμανσης, ανασήμανσης, ελέγχου ποιότητας, αποδέσμευσης, αποθήκευσης και διακίνησης των δραστηκών ουσιών και οι συνδεδεμένοι έλεγχοι.

Υλικό

Ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να δηλώνει τις πρώτες ύλες (αρχικά υλικά, αντιδραστήρια, διαλύτες), τα βοηθήματα της διαδικασίας, τις δραστηκές ουσίες και τα υλικά συσκευασίας και επισήμανσης.

Μητρικό Υγρό

Είναι το κατάλοιπο υγρό που παραμένει μετά από τις διαδικασίες κρυστάλλωσης ή απομόνωσης. Το μητρικό υγρό είναι δυνατόν να περιέχει υλικά που δεν συμμετείχαν στην αντίδραση, ενδιάμεσα προϊόντα, ορισμένα επίπεδα δραστηκής ουσίας και /ή προσμίξεις. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται για περαιτέρω επεξεργασία.

Υλικό Συσκευασίας

Είναι κάθε υλικό που προορίζεται να προστατεύει ένα ενδιάμεσο προϊόν ή μια δραστηκή ουσία κατά την αποθήκευση και την μεταφορά.

Διαδικασία

Είναι η τεκμηριωμένη περιγραφή των εργασιών, που πρόκειται να διεξαχθούν, των προφυλάξεων που θα ληφθούν και των μετρήσεων που θα εφαρμοσθούν κατ' ευθείαν ή εμμέσως και συνδέονται με την παραγωγή ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή μιας δραστηκής ουσίας.

Βοηθήματα της Διαδικασίας

Είναι τα υλικά, εκτός από διαλύτες, που χρησιμοποιούνται ως ένα βοήθημα κατά την παραγωγή ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή μιας δραστικής ουσίας, τα οποία δεν συμμετέχουν τα ίδια σε μια χημική ή βιολογική αντίδραση (π.χ. βοήθημα διήθησης, ενεργός άνθρακας, κλπ).

Έλεγχος της Διαδικασίας

Δείτε Έλεγχος κατά τη διαδικασία (in- process).

Παρασκευή (Δραστικής ουσίας)

Είναι όλες οι λειτουργίες που περιλαμβάνονται στην παρασκευή μιας δραστικής ουσίας από την παραλαβή των υλικών έως την επεξεργασία και την συσκευασία της δραστικής ουσίας.

Καταλληλότητα

Είναι η ενέργεια με την οποία αποδεικνύεται και τεκμηριώνεται ότι ο εξοπλισμός ή τα βοηθητικά συστήματα έχουν εγκατασταθεί σωστά, λειτουργούν σωστά και ουσιαστικά οδηγούν στα αναμενόμενα αποτελέσματα. Η εξέταση της καταλληλότητας αποτελεί μέρος της αξιολόγησης της αξιοπιστίας, αλλά μόνο τα μεμονωμένα στάδια της εξέτασης της δεν συνιστούν διαδικασία αξιολόγησης της αξιοπιστίας.

Διασφάλιση της Ποιότητας (QA)

Είναι το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων που έχουν γίνει με σκοπό να διασφαλίζεται ότι όλες οι δραστικές ουσίες έχουν την ποιότητα που απαιτείται για την χρήση για την οποία προορίζονται και διατηρούνται τα συστήματα ποιότητας.

Έλεγχος Ποιότητας (QC)

Είναι η εξέταση ή ο έλεγχος ότι ικανοποιούνται οι προδιαγραφές.

Μονάδα(ες) Ποιότητας

Πρόκειται για την ανεξάρτητη από την παραγωγή οργανωτική μονάδα η οποία ικανοποιεί τις ευθύνες για τη Διασφάλιση Ποιότητας και του Ελέγχου Ποιότητας. Αυτό μπορεί να γίνεται με τη μορφή μεμονωμένων μονάδων Διασφάλισης Ποιότητας και Ελέγχου Ποιότητας ή μια μεμονωμένη οντότητα ή ομάδα, ανάλογα με το μέγεθος και τη δομή του οργανισμού.

Καραντίνα (Απομόνωση)

Είναι το καθεστώς των υλικών, που είναι φυσικά απομονωμένα ή για τα οποία με άλλα αποτελεσματικά μέσα αναβάλλεται μια απόφαση σχετικά με την επακόλουθη έγκριση ή απόρριψη τους.

Πρώτες Ύλες

Είναι γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να καθορίσει τα αρχικά υλικά, τα αντιδραστήρια και τους διαλύτες, που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών.

Κύριο Πρότυπο Αναφοράς

Είναι η ουσία η οποία έχει καταδειχθεί με ένα εκτεταμένο σύστημα αναλυτικών ελέγχων ότι είναι αυθεντικό υλικό, το οποίο πρέπει έχει υψηλή καθαρότητα. Το πρότυπο αυτό μπορεί να :

(1) έχει ληφθεί από μια επισήμως αναγνωρισμένη πηγή, ή (2) να έχει παρασκευασθεί με ανεξάρτητη σύνθεση, ή (3) να έχει ληφθεί από υφιστάμενο υλικό παραγωγής υψηλής καθαρότητας, ή (4) να έχει παρασκευασθεί με περαιτέρω καθαρισμό υφιστάμενου υλικού παραγωγής.

Δευτερεύον Πρότυπο Αναφοράς

Είναι μια ουσία καθιερωμένης ποιότητας και καθαρότητας, όπως καταδεικνύεται με σύγκριση με κύριο πρότυπο αναφοράς, η οποία χρησιμοποιείται ως πρότυπο αναφοράς για την συστηματική εργαστηριακή ανάλυση.

Επανεπεξεργασία

Νοείται όταν ένα ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία, συμπεριλαμβανομένου ενός που δεν συμφωνεί με τα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, εισάγεται πάλι στη διαδικασία και επαναλαμβάνεται ένα στάδιο κρυστάλλωσης ή άλλα στάδια κατάλληλων χημικών ή φυσικών χειρισμών (π.χ. απόσταξη, διήθηση, χρωματογραφία, κονιοποίηση) τα οποία είναι τμήμα της καθιερωμένης διαδικασίας παραγωγής. Η συνέχιση του σταδίου της επεξεργασίας, μετά από μια δοκιμασία ελέγχου κατά τη διαδικασία, το οποίο έχει καταδείξει ότι το στάδιο δεν είναι πλήρες, θεωρείται τμήμα της κανονικής διαδικασίας και όχι επανεπεξεργασία.

Ημερομηνία Επανελέγχου

Είναι η ημερομηνία κατά την οποία ένα υλικό πρέπει να επανελεγχθεί για να διασφαλισθεί ότι ακόμη είναι κατάλληλο για χρήση.

Εκ νέου παραγωγική διαδικασία (Ξαναδούλεμα)

Νοείται όταν ένα ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία, που δεν συμφωνεί με τα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, υποβάλλεται σε ένα ή περισσότερα στάδια επεξεργασίας, τα οποία είναι διαφορετικά από την καθιερωμένη διαδικασία παραγωγής για να ληφθεί ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία με αποδεκτή ποιότητα (π.χ. ανακρυστάλλωση με διαφορετικό διαλύτη).

Υπογραφή (υπογεγραμμένο)

Δείτε τον ορισμό του υπογεγραμμένου

Υπογεγραμμένο (υπογραφή)

Πρόκειται για την καταχώρηση σε αρχείο του ατόμου που διεξήγε μια συγκεκριμένη ενέργεια ή εξέταση. Η καταχώρηση αυτή είναι δυνατόν να είναι τα αρχικά, πλήρης χειρόγραφη υπογραφή, προσωπική σφραγίδα ή ασφαλής ηλεκτρονική υπογραφή με θεώρηση του γνήσιου.

Διαλύτης

Είναι ανόργανο και οργανικό υγρό που χρησιμοποιείται ως φορέας για την παρασκευή διαλυμάτων ή εναιωρημάτων στην παραγωγή ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή μιας δραστικής ουσίας.

Προδιαγραφή

Είναι κατάλογος ελέγχων, παραπομπών σε αναλυτικές

διαδικασίες και κατάλληλων κριτηρίων αποδοχής τα οποία είναι αριθμητικά όρια, περιοχές ή άλλα κριτήρια για τον περιγραφόμενο έλεγχο. Αυτός αποτελεί το σύστημα κριτηρίων με τα οποία πρέπει να συμφωνεί ένα υλικό για να θεωρείται αποδεκτό για την χρήση που προορίζεται. «Συμφωνία με την προδιαγραφή» σημαίνει ότι το υλικό, όταν ελέγχεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες αναλυτικές διαδικασίες, θα ικανοποιεί τα αναφερόμενα κριτήρια αποδοχής.

Αξιολόγηση της αξιοπιστίας

Είναι το τεκμηριωμένο πρόγραμμα, το οποίο παρέχει υψηλού βαθμού διασφάλιση ότι μια συγκεκριμένη διαδικασία, μέθοδος ή σύστημα θα παράγει με σταθερό τρόπο αποτέλεσμα που θα ικανοποιεί τα προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής.

Πρωτόκολλο Αξιολόγησης της Αξιοπιστίας

Είναι ένα γραπτός σχεδιασμός με τον οποίο δηλώνεται πώς θα διεξάγεται η αξιολόγηση της αξιοπιστίας και με τον οποίο καθορίζονται τα κριτήρια αποδοχής. Για παράδειγμα, το πρωτόκολλο για την παραγωγική διαδικασία καθορίζει τον εξοπλισμό για την επεξεργασία, τις κρίσιμες παραμέτρους της διαδικασίας / τις περιοχές λειτουργίας, τα χαρακτηριστικά του προϊόντος, το δειγματισμό, τα δεδομένα ελέγχου, που θα συγκεντρώνονται, τον αριθμό σειρών αξιολόγησης αξιοπιστίας και τα αποδεκτά αποτελέσματα ελέγχου.

Αναμενόμενη Απόδοση

Είναι η ποσότητα του υλικού ή το ποσοστό της θεωρητικής απόδοσης που αναμένεται σε κάθε κατάλληλη φάση παραγωγής με βάση προηγούμενη εργαστηριακή, πιλοτική κλίμακα ή δεδομένα παραγωγής.

Θεωρητική Απόδοση

Είναι η ποσότητα, η οποία θα παρασκευάζεται σε κάθε κατάλληλη φάση παραγωγής, με βάση την ποιότητα του υλικού, που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, όταν απουσιάζει οποιαδήποτε απώλεια ή σφάλμα της πραγματικής παραγωγής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

Η παραγωγή στερίων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής επιμόλυνσης, και επιμόλυνσης 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 παραγωγής πρέπει να ακολουθεί, με αυστηρότητα, μεθόδους παρασκευής και διαδικασίες που έχουν καθιερωθεί μετά από προσεκτική μελέτη και των οποίων ο έλεγχος και η αξιοπιστία έχει επιβεβαιωθεί (validated). Η εξασφάλιση της στεριότητας ή άλλων ποιοτικών παραμέτρων δεν πρέπει να παραπέμπεται αποκλειστικά

στις καταληκτικές διαδικασίες ή στις δοκιμασίες τελικού προϊόντος.

Σημείωση

Οι οδηγίες αυτές δεν φιλοδοξούν να περιγράψουν μεθόδους, σε όλες τους τις λεπτομέρειες, για τον προσδιορισμό της μικροβιακής και σωματιδιακής καθαρότητας του αέρα, των επιφανειών, κ.λπ. Προς τούτο παραπέμπουν σε άλλες επιτόμες, όπως τα Πρότυπα CEN/ISO.

Γενικά

1. Η παραγωγή στερίων προϊόντων πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρούς χώρους στους οποίους η είσοδος του προσωπικού και ή του εξοπλισμού και των υλικών πρέπει να διενεργείται μέσω αεροφρακτών. Οι καθαροί χώροι πρέπει να διατηρούνται σε κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας και να αερίζονται με αέρα που έχει προηγουμένως περάσει από φίλτρα κατάλληλης αποτελεσματικότητας.

Οι διάφορες εργασίες προετοιμασίας των σκευών και οργάνων, παρασκευής προϊόντων και πλήρωσης, πρέπει να εκτελούνται σε ξεχωριστούς χώρους, μέσα στο συγκρότημα των καθαρών χώρων. Οι εργασίες παραγωγής διακρίνονται σε δύο κατηγορίες : πρώτον, σε αυτές κατά τις οποίες το προϊόν αποστειρώνεται στον τελικό περιέκτη και δεύτερον σε αυτές που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες σε ορισμένα ή σε όλα τα στάδια.

Οι καθαροί χώροι για την παραγωγή στερίων προϊόντων ταξινομούνται με βάση τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του χώρου εργασίας. Κάθε εργασία παραγωγής απαιτεί κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας του χώρου εργασίας υπό συνθήκες λειτουργίας, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής επιμόλυνσης και επιμόλυνσης από σωματίδια των υπό χειρισμό προϊόντων ή υλικών.

Προκειμένου να πληρούνται οι όροι «λειτουργίας», ο σχεδιασμός των εν λόγω χώρων 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 παραγωγικό εξοπλισμό, χωρίς όμως να είναι παρόν το προσωπικό χειρισμού. Ως κατάσταση «λειτουργίας» ορίζεται εκείνη όπου οι εγκαταστάσεις λειτουργούν κατά τον προβλεπόμενο τρόπο με παρόντα τον καθορισμένο αριθμό του προσωπικού να εργάζεται.

Οι καταστάσεις «λειτουργίας» ή «ετοιμότητας» πρέπει να καθορίζονται για κάθε καθαρό χώρο ή ακολουθία (suite) καθαρών χώρων.

Στην παραγωγή στερίων φαρμακευτικών προϊόντων διακρίνονται 4 βαθμίδες καθαρών χώρων.

Βαθμίδα Α : Μία περιορισμένη ζώνη για εργασίες υψηλής επικινδυνότητας π.χ. πλήρωση, πωματισμός, χρήση ανοικτών φυσιγγων και φιαλιδίων, πραγματοποίηση 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 0,36-0,54 m/s (ενδεικτική τιμή) στη θέση εργασίας, στις εφαρμογές ανοιχτού καθαρού χώρου.

Η διατήρηση του συστήματος στρωτής ροής αέρα ηρεμεί να καταδεικνύεται, να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται η αξιοπιστία του (validated).

Σύστημα μονής κατεύθυνσης ροής αέρα και χαμηλότερες ταχύτητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κλειστά συστήματα (isolators και glove boxes)

Βαθμίδα Β. Αφορά στις συνθήκες του χώρου που πε-

ριβάλλει το χώρο Βαθμίδας Α, για τις εργασίες άσηπτης παρασκευής και πλήρωσης.

Βαθμίδα Γ και Δ : Καθαροί χώροι για τη διεκπεραίωση των λιγότερο κρίσιμων φάσεων παραγωγής των στερών προϊόντων.

Ο κατωτέρω πίνακας ταξινομεί τις διάφορες βαθμίδες με βάση τον αριθμό σωματιδίων που υπάρχουν στον αέρα:

Βαθμίδα	Σε ετοιμότητα (β)		Σε λειτουργία (β)	
	Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων ανά m ³ , μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου των			
	0,5 μm (δ)	5 μm	0,5 μm (δ)	5 μm
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 ορίζεται (στ)	Δεν ορίζεται (στ)

Σημειώσεις:

(α) Η μέτρηση των σωματιδίων στηρίζεται στην χρήση μετρητή διακριτών αερομεταφερόμενων σωματιδίων και μετράται η συγκέντρωση των σωματιδίων που είναι μεγαλύτερου ή ίσου μεγέθους προς τα οριζόμενα όρια. Ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης για την παρακολούθηση της συγκέντρωσης των σωματιδίων πρέπει να χρησιμοποιείται στην ζώνη βαθμίδας Α και η χρήση του συνιστάται και για τους περιβάλλοντες χώρους βαθμίδας Β. Για τον έλεγχο επιτήρησης (ρουτίνας), ο συνολικός όγκος του δείγματος δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 1 m³ για τους χώρους βαθμίδας Α και Β και για τους χώρους βαθμίδας Γ επίσης κατά πρό-τίμηση.

(β) Οι σωματιδιακές συνθήκες όπως ορίζονται στον πίνακα για την κατάσταση «σε ετοιμότητα» πρέπει να επιτυγχάνονται μετά από μία σύντομη περίοδο «καθαρισμού» 15-20 λεπτών (ενδεικτική τιμή) χωρίς την παρουσία προσωπικού μετά την ολοκλήρωση των εργασιών. Οι σωματιδιακές συνθήκες για την βαθμίδα Α σε κατάσταση σε λειτουργία» όπως ορίζονται στον πίνακα πρέπει να διατηρούνται στη ζώνη που περιβάλλει άμεσα το προϊόν οποτεδήποτε το προϊόν ή ο ανοιχτός περιέκτης είναι εκτεθειμένος στο περιβάλλον. Είναι αποδεκτό ότι δεν είναι πάντοτε δυνατή η επίδειξη της συμμόρφωσης με τα όρια των σωματιδίων στο σημείο της πλήρωσης όταν πραγματοποιείται πλήρωση, λόγω της δημιουργίας σωματιδίων ή σταγονιδίων από το ίδιο το προϊόν

(γ) Προκείμενου να επιτευχθούν οι βαθμίδες Β, Γ και 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 κατάλληλα τερματικά φίλτρα, όπως τα φίλτρα HEPA για τις βαθμίδες Α, Β και Γ.

(δ) Οι ενδεικτικές τιμές σχετικά με τον μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό σωματιδίων στις συνθήκες “ετοιμότητας” και “λειτουργίας”*, αντιστοιχούν κατά προσέγγισιν στις κατηγορίες καθαρότητας του προτύπου EN/ISO 14644-1 για τα σωματίδια μεγέθους 0,5 μm

(ε) Αυτοί οι χώροι αναμένεται να είναι εντελώς ελεύθεροι σωματιδίων μεγέθους μεγαλύτερου ή ίσου των 5 μm. Επειδή είναι αδύνατο να επιδειχθεί η απουσία σωματιδίων ως στατιστικά σημαντική, τα όρια τίθενται στο 1 σωματίδιο m³. Κατά την πιστοποίηση της διαβάθμισης (qualification) πρέπει να αποδεικνύεται ότι οι χώροι διατηρούνται μέσα στα καθορισμένα όρια.

(στ) Οι απαιτήσεις και τα όρια θα εξαρτηθούν από τη φύση των διεξαγόμενων εργασιών.

Άλλα χαρακτηριστικά όπως θερμοκρασία και σχετική υγρασία εξαρτώνται από το προϊόν και τη φύση των διεξαγόμενων εργασιών. Αυτές οι παράμετροι δεν πρέπει να συσχετίζονται με τα καθορισμένα πρότυπα καθαρότητας.

Ο ακόλουθος πίνακας παραθέτει μερικά παραδείγματα εργασιών που πραγματοποιούνται στις διάφορες βαθμίδες

(βλέπε επίσης παραγράφους 11 και 12).

Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους (βλ. παρ. 11)
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 για πλήρωση που ακολουθεί
Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών επί άσηπτων παρασκευών (βλ. παρ. 12)
Δ	Άσηπτη Παρασκευή και πλήρωση
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων προς διήθηση
Δ	Χειρισμός σκευών μετά τον καθαρισμό

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

5. Οι άσηπτες εργασίες πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μεθόδους όπως οι πλάκες καθίζησης, οι ογκομετρικές δειγματοληψίες αέρος και επιφανειών (π.χ. με στειλεούς και πλάκες επαφής). Οι δειγματοληπτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη φάση της λειτουργίας δεν πρέπει να παρεμβαίνουν στην προστασία των καθαρών χώρων. Τα αποτελέσματα της παρακολούθησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξέταση των

σχετικών με τη συγκεκριμένη παρτίδα στοιχείων κατά τη φάση της αποδέσμευσης του τελικού προϊόντος. Μετά από κάθε κρίσιμη εργασία επιβάλλεται ο έλεγχος των επιφανειών και του προσωπικού.

Απαιτείται επίσης πρόσθετη μικροβιολογική παρακολούθηση πέραν των διεργασιών παραγωγής π.χ. μετά τον έλεγχο και την επιβεβαίωση αξιοπιστίας (validation) των συστημάτων, τον καθαρισμό και απολύμανσή τους.

Συνιστώμενα όρια για τη μικροβιολογική παρακολούθηση των καθαρών χώρων κατά τη λειτουργία.

Βαθμίδα	Συνιστώμενα όρια μικροβιακής επιμόλυνσης (α)			
	Δείγμα αέρα cfu/m ³	Πλάκες καθίζησης (διάμετρος 9,0 mm) cfu/4 ώρες (β)	πλάκες επαφής (διάμετρος 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.

6. Επιβάλλεται ο καθορισμός κατάλληλων ορίων συναγερμού και αντιδράσεως, σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα της σωματιδιακής και μικροβιολογικής παρακολούθησης. Σε περίπτωση υπέρβασης των εν λόγω ορίων, οι διαδικασίες λειτουργίας πρέπει να καθορίζουν διορθωτικά μέτρα.

Τεχνολογία Συστημάτων Απομόνωσης

7. Η χρήση τεχνολογίας Συστημάτων Απομόνωσης προκειμένου να μειωθούν οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους εργασίας δύνανται να περιορίσει σημαντικά τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, από το περιβάλλον, των προϊόντων που παράγονται κατά τρόπο άσηπτο. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες διαφορετικού σχεδιασμού συστημάτων απομόνωσης και διατάξεων μεταφοράς. Το σύστημα απομόνωσης και ο περιβάλλον χώρος πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις ποιότητας του αέρα των αντίστοιχων χώρων. Τα συστήματα απομόνωσης κατασκευάζονται από διάφορα υλικά, υποκείμενα, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, σε διάτρηση και διαρροές. Τα συστήματα μεταφοράς μπορούν να ποικίλουν από συστήματα μία απλής ή διπλής πόρτας έως ερμητικά σφραγισμένα συστήματα με ενσωματωμένους αποστειρωτικούς μηχανισμούς.

Η μεταφορά υλικών προς και από τη μονάδα παραγωγής αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δυναμικές πηγές επιμόλυνσης. Γενικά, ο εντός της διάταξης απομόνωσης χώρος, αποτελεί ζώνη που προορίζεται για τους χειρισμούς υψηλού κινδύνου, μολονότι αναγνωρίζεται ότι ενδέχεται να μην υπάρχει η στρωτή ροή αέρα στη ζώνη εργασίας όλων των ως άνω διατάξεων.

Η απαιτούμενη ποσότητα του αέρα στον περιβάλλοντα χώρο 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 παραγωγή.

8. Τα συστήματα απομόνωσης πρέπει να εγκαθίστανται μόνο μετά από επαρκή έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας τους (validation). Κατά τη διαδικασία αυτή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλοι οι κρίσιμοι παράγοντες της συγκεκριμένης τεχνολογίας, για παράδειγμα η ποιότητα του αέρα εντός και εκτός (περιβάλλον χώρος) του συστήματος απομόνωσης, η απολύμανση του συστήματος απομόνωσης, η διαδικασία μεταφοράς και η ακεραιότητα του συστήματος απομόνωσης.

9. Η παρακολούθηση πρέπει να διενεργείται τακτικά και πρέπει να περιλαμβάνει συχνούς ελέγχους διαρροών από το σύστημα απομόνωσης και τη διάταξη χειροκτίων /χειριδίων.

Τεχνολογία εμφύσησης /πλήρωσης /σφράγισης

10. Οι μονάδες εμφύσησης /πλήρωσης/ σφράγισης είναι επί τούτου κατασκευασμένα μηχανήματα τα οποία, με μία συνεχή και αυτοματοποιημένη σειρά εργασιών, παράγουν περιέκτες από θερμοπλαστικά κοκκώδη υλικά, τους πληρούν και τους σφραγίζουν. Ο εξοπλισμός εμφύσησης/ πλήρωσης /σφράγισης που χρησιμοποιείται για άσηπτη παραγωγή, 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 βιώσιμων και μη βιώσιμων μικροοργανισμών στη φάση ετοιμότητας, και μονό με το όριο βιώσιμων μικροοργανισμών στη φάση λειτουργίας. Η εγκατάσταση του εξοπλισμού εμφύσησης/ πλήρωσης /σφράγισης που χρησιμοποιείται στην παραγωγή προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Δ.

Λόγω των ιδιοτήτων της εν λόγω τεχνολογίας, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή ιδίως στα εξής σημεία:

Σχεδιασμός και έλεγχος της καταλληλότητας του εξοπλισμού, έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας αναπαραγωγιμότητας των επιτόπιων εργασιών καθαρισμού και αποστείρωσης, περιβάλλον χώρος του καθαρού χώρου όπου είναι εγκατεστημένος ο εξοπλισμός, κατάρτιση και ιματισμός του χειριστή, παρεμβάσεις στην κρίσιμη ζώνη του εξοπλισμού, ιδίως δε τυχόν εργασίες άσηπτης συναρμολόγησης που προηγούνται της πλήρωσης.

Προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους

11. 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 επιμόλυνσης και να δημιουργούνται κατ' αυτόν τον τρόπο κατάλληλες συνθήκες για τη διήθηση και την αποστείρωση. Όταν το προϊόν υπόκειται σε υψηλό ή ασυνήθη βαθμού κίνδυνο επιμόλυνσης (επειδή, επί παραδείγματι το προϊόν ίσως αποτελεί πρόσφορο έδαφος ανάπτυξης μικροοργανισμών, ή επειδή πρέπει να προηγηθεί της αποστείρωσης μακροχρόνια περίοδος, ή επειδή αναγκαστικά παρασκευάζεται κυρίως όχι σε κλειστά δοχεία), τότε η προετοιμασία πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ.

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

Όταν ελλοχεύει ασυνήθης κίνδυνος επιμόλυνσης του προϊόντος από το περιβάλλον, λόγω, επί παραδείγματι, του ορθού ρυθμού διεξαγωγής της πλήρωσης, του μεγάλου εύρους του στομίου των περιεκτών ή της αναγκαστικής έκθεσης των περιεκτών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των ολίγων δευτερολέπτων προτού διενεργηθεί η σφράγιση, η πλήρωση πρέπει να πραγματοποιείται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο τουλάχιστον βαθμίδας Γ. Η παρασκευή και η πλήρωση των αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει, κατά κανόνα, να διενεργείται πριν από την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, σε χώρο βαθμίδας Γ.

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

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

Ο χειρισμός και η πλήρωση άσηπτως παρασκευασθέντων προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β.

Πριν από την ολοκλήρωση του πωματισμού, η μεταφορά μερικώς κλεισμένων περιεκτών, όπως συνηθίζεται στη λυοφιλοποίηση, πρέπει να διενεργείται, είτε

σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β, είτε σε σφραγισμένα αμαξίδια μεταφοράς σε χώρο βαθμίδας Β.

Όσον αφορά τις στείρες αλοιφές, κρέμες, εναιωρήματα και γαλακτώματα, η παρασκευή και η πλήρωση πρέπει να διενεργούνται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β, εφόσον το προϊόν εκτίθεται και δεν υφίσταται στη συνέχεια διήθηση.

Προσωπικό

13. Μονό το ελάχιστο απαιτούμενο προσωπικό πρέπει να παρίσταται στους καθαρούς χώρους - αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη διάρκεια άσηπτων διαδικασιών παραγωγής. Οι επιθεωρήσεις και οι έλεγχοι πρέπει να διενεργούνται στο μέτρο του δυνατού, από το εξωτερικό των καθαρών χώρων.

14. Όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού καθαρισμού και συντήρησης) που χρησιμοποιείται στους χώρους αυτούς, πρέπει να εκπαιδεύεται τακτικά σε θέματα που σχετίζονται με την ορθή παραγωγή στείρων προϊόντων. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία υγιεινής και βασικής μικροβιολογίας. Όταν είναι αναγκαία η είσοδος, στους χώρους, μη εκπαιδευμένου εξωτερικού προσωπικού (π.χ. προσωπικό εταιρειών συντήρησης ή οικοδομικών εργασιών) πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα για την καθοδήγηση και επίβλεψη τους.

15. Το προσωπικό που έχει συμμετάσχει σε εργασίες επεξεργασίας υλικών ζωικών ιστών ή καλλιέργειών μικροοργανισμών, διαφορετικών από αυτές που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής, δεν πρέπει να εισέρχεται στους χώρους παραγωγής στείρων προϊόντων παρά μόνον εφόσον τηρηθούν καθορισμένες και αυστηρότατες διαδικασίες.

16. Είναι απαραίτητη η τήρηση υψηλών επιπέδων προσωπικής υγιεινής και καθαριότητας. Πρέπει να απαιτείται από το προσωπικό που συμμετέχει στην παραγωγή 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. Τα μέτρα που αφορούν στο προσωπικό του οποίου η παρουσία συνεπάγεται έναν ανεπίτρεπτο κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, πρέπει να αποφασίζονται από κατάλληλο πρόσωπο που έχει αρμοδίως καθορισθεί για τον σκοπό αυτό.

17. Η αλλαγή και η πλύση των ενδυμάτων πρέπει να διενεργείται βάσει γραπτής διαδικασίας που αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης των ενδυμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στον καθαρό χώρο ή της παρείσφρησης μολυσματικών παραγόντων στους χώρους αυτούς.

18. Στους καθαρούς χώρους απαγορεύονται τα ωρολόγια χειρός, το μακιγιάρισμα και τα κοσμήματα.

19. Τα ενδύματα και η ποιότητά τους πρέπει να είναι τα ενδεδειγμένα για τη συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής και τη βαθμίδα του συγκεκριμένου χώρου εργασίας. Ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούνται πρέπει να προστατεύει το υπό παραγωγή προϊόν από τυχόν επιμολύνσεις.

Ακολουθεί περιγραφή του ιματισμού που απαιτείται για κάθε βαθμίδα :

Βαθμίδα Δ: Τα μαλλιά και τα γένια, αν υπάρχουν, 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 επιμόλυνση προερχόμενη εκτός του καθαρού χώρου.

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

Βαθμίδα Α/Β : Τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι, αν υπάρχουν, περισιφίγγονται από κουκούλα που δένει στο λαιμό της στολής, το πρόσωπο πρέπει να καλύπτεται από μάσκα, προκειμένου να αποφεύγεται η εκπομπή σταγονιδίων. 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.

Ο προσωπικός, μη εργασιακός ιματισμός δεν πρέπει να μεταφέρεται σε αποδυτήρια που επικοινωνούν με χώρους βαθμίδας Β ή Γ. Σε κάθε εργαζόμενο σε χώρο βαθμίδας Α/Β, πρέπει να παρέχεται καθαρός αποστειρωμένος προστατευτικός ιματισμός (αποστειρωμένος ή επαρκώς απολυμανθείς) για κάθε συνεδρία εργασίας του. Για γάντια πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά την εκτέλεση των εργασιών. Οι μάσκες και τα γάντια πρέπει να αντικαθίστανται τουλάχιστον σε κάθε συνεδρία εργασίας.

Ο καθαρισμός και ο χειρισμός του ιματισμού που προορίζεται για τους καθαρούς χώρους πρέπει να διενεργείται κατά τρόπον ώστε αυτός να μην συγκεντρώνει επιπλέον μολυσματικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να ελευθερωθούν σε μεταγενέστερη φάση. Οι εργασίες αυτές πρέπει να εκτελούνται βάσει γραπτών διαδικασιών. Είναι επιθυμητό να υπάρχουν ξεχωριστά επί τούτου πλυντήρια ρούχων. Η μη κατάλληλη επεξεργασία του ιματισμού φθείρει τις ίνες και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο διασποράς σωματιδίων.

Εγκαταστάσεις

Στις καθαρές ζώνες, όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς σχισμές, ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται η ελευθέρωση ή η επικάλυψη σωματιδίων ή μικροοργανισμών και να καθίσταται δυνατή η επανειλημμένη χρήση προϊόντων καθαρισμού και απολυμαντικών. 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, ερμάκια και εν γένει εφοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται ώστε

να αποφεύγεται η ύπαρξη εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται οι συρόμενες πόρτες.

Οι ψευδοροφές πρέπει να σφραγίζονται προκειμένου να αποφεύγεται η επιμόλυνση από τον υπερκείμενο κενό χώρο.

Οι σωλήνες, αγωγοί και συναφή είδη πρέπει να εγκαθίστανται κατά τρόπον ώστε να μην δημιουργούνται εσοχές, ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν.

Η ύπαρξη νεροχυτών και αποχετεύσεων πρέπει να απαγορεύεται σε χώρους βαθμίδας Α/Β όπου εκτελούνται άσηπτες εργασίες. Στους άλλους χώρους πρέπει να εγκαθίστανται αεροθραύστες μεταξύ των μηχανημάτων ή του νεροχύτη και της αποχέτευσης. Τα επιδαπέδια σιφώνια των καθαρών χώρων κατώτερων βαθμίδων πρέπει να είναι εφοδιασμένα με παγίδες και υδραυλικούς συνδέσμους, ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή.

Τα αποδυτήρια πρέπει να σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και να εξασφαλίζουν τον φυσικό διαχωρισμό των διαφόρων φάσεων της διαδικασίας της ένδυσης, ελαχιστοποιώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη μικροβιακή και σωματιδιακή επιμόλυνση του προστατευτικού ιματισμού. Πρέπει να σαρώνονται αποτελεσματικά με φιλτραρισμένο αέρα. Στην κατάσταση «ετοιμότητας» το τελικό τμήμα των αποδυτηρίων πρέπει να κατατάσσεται στην ίδια βαθμίδα με τον χώρο στον οποίο οδηγεί. Ενίοτε είναι προτιμότερη η χρήση χωριστών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από τον καθαρό χώρο. Κατά κανόνα, εγκαταστάσεις για το πλύσιμο των χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στο πρώτο τμήμα των αποδυτηρίων.

28. 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 περισσοτέρων της μίας θυρών ταυτοχρόνως.

29. Κατά την παραγωγή, η παροχή φιλτραρισμένου αέρα πρέπει να διατηρεί, υπό οιοσδήποτε συνθήκες λειτουργίας, μία θετική πίεση σε σχέση με τους περιβάλλοντες χώρους κατώτερης βαθμίδας και να σαρώνει το χώρο αποτελεσματικά. Οι διαφορές πίεσεως μεταξύ γειτνιαζουσών αιθουσών διαφορετικών βαθμίδων πρέπει να είναι της τάξεως των 10-15 pascals (ενδεικτικές τιμές). Επιπλέον, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στην προστασία του χώρου υψηλότερου κινδύνου, ήτοι στο χώρο όπου εκτίθενται το προϊόν και τα καθορισθέντα σκεύη και όργανα που προορίζονται να έρθουν σε επαφή με το προϊόν. Οι διάφορες συστάσεις όσον αφορά την παροχή αέρα και τις διαφορές πίεσεως επιδέχονται τροποποιήσεων όταν καθίσταται αναγκαία ή συγκράτηση ορισμένων υλικών ή προϊόντων, όπως π.χ. παθογόνων, 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 απαγεται από τον καθαρό χώρο.

Πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα πρότυπα ροής αέρα δεν ενέχουν κίνδυνο επιμόλυνσης: πρέπει π.χ., να λαμβάνεται μέριμνα ώστε τα ρεύματα αέρα να μην διασπείρουν σωματίδια από κάποιο άτομο, εργασία ή μηχανήμα, προς ζώνη υψηλότερης επικινδυνότητας για το προϊόν.

Η παροχή αέρα πρέπει να συνοδεύεται από σύστημα συναγερμού, κατάλληλο να επισημαίνει κάθε πρόβλημα στην παροχή αέρα. Μεταξύ των χώρων όπου η διαφορά πίεσεως είναι ιδιαίτερη σημασίας, πρέπει να είναι εγκατεστημένες διατάξεις ενδεικτικές της διαφοράς πίεσεως. Οι

εν λόγω διαφορές πίεσεως πρέπει να καταγράφονται τακτικά ή άλλως πως να τεκμηριώνονται.

Εξοπλισμός

32. Από χώρισμα μεταξύ καθαρού χώρου Α ή Β και χώρου επεξεργασίας με μικρότερη καθαρότητα αέρα, απαγορεύεται η διέλευση μεταφορικού ιμάντα, εκτός εάν ο ίδιος ο ιμάντας υφίσταται διαρκή αποστείρωση (π.χ. σε σήραγγα αποστείρωσης).

33. 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 του καθαρού χώρου. Εάν απαιτείται αποστείρωση, αυτή πρέπει να εκτελείται, ει δυνατόν, μετά από πλήρη αποσυναρμολόγηση.

34. Εάν η συντήρηση του εξοπλισμού πραγματοποιήθηκε εντός του καθαρού χώρου και τα απαιτούμενα πρότυπα καθαρότητας και/ή τήρησης άσηπτων συνθηκών δεν τηρήθηκαν κατά τις εργασίες συντήρησης, ο εν λόγω χώρος πρέπει να καθαριστεί, απολυμανθεί και, ενδεχομένως, να αποστειρωθεί, προτού επαναληφθεί η παραγωγή.

35. Ο σχεδιασμός, η κατασκευή και η συντήρηση των εγκαταστάσεων επεξεργασίας και διανομής ύδατος πρέπει να εγγυώνται μία αξιόπιστη παροχή νερού κατάλληλης ποιότητας. Οι εν λόγω εγκαταστάσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πέραν της προβλεπόμενης από τον κατασκευαστή δυναμικότητας 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° Ο.

36. Το σύνολο του εξοπλισμού, όπου συμπεριλαμβάνονται οι αποστειρωτές, τα συστήματα αερισμού και διήθησης του αέρα, τα στόμια αερισμού και τα φίλτρα αερίων, τα συστήματα επεξεργασίας, παραγωγής, αποθήκευσης και παροχής και διανομής νερού, πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του (validation) και σε προγραμματισμένη συντήρηση. Η επαναχρησιμοποίηση του πρέπει να υπόκειται σε έγκριση.

Υγιεινή

37. Η υγιεινή των καθαρών χώρων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Οι εν λόγω χώροι πρέπει να καθαρίζονται εις βάθος βάσει γραπτού προγράμματος. Όταν χρησιμοποιούνται απολυμαντικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τύπου. Είναι αναγκαία η τακτική μικροβιολογική παρακολούθηση, προκειμένου να ανιχνεύεται η ενδεχόμενη ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

38. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά πρέπει να ελέγχονται για μικροβιακή επιμόλυνση, τα αραιά διαλύματά τους πρέπει να φυλάσσονται σε περιέκτες

που έχουν εκ των προτέρων υποστεί καθαρισμό, και να αποθηκεύονται μόνο για συγκεκριμένες περιόδους, εκτός εάν αποστειρώνονται. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται σε χώρους βαθμίδας Α και Β, πρέπει να είναι στείρα πριν χρησιμοποιηθούν.

39. Ο καπνισμός των καθαρών χώρων μπορεί να είναι χρήσιμος για τη μείωση της μικροβιακής επιμόλυνσης δυσπρόσιτων σημείων.

Παραγωγή

40. Καθ' όλη τη διάρκεια των φάσεων της παραγωγής συμπεριλαμβανομένων αυτών που προηγούνται της αποστείρωσης πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι τυχόν επιμολύνσεις.

41. Η παραγωγή ή η πλήρωση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων μικροβιακής προέλευσης δεν πρέπει να διενεργείται σε χώρους 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 στείρων φαρμακευτικών προϊόντων.

42. Ο έλεγχος και η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) των άσηπτων διαδικασιών παραγωγής πρέπει να περιλαμβάνει προσομοίωση της παραγωγικής διαδικασίας, με τη χρήση θρεπτικού υλικού (media fill). Η επιλογή του θρεπτικού υλικού πρέπει να γίνεται με βάση την φαρμακοτεχνική μορφή του προϊόντος και την επιλεκτικότητα, τη διαύγεια, τη συγκέντρωση και την καταλληλότητα για αποστείρωση του θρεπτικού υλικού. Η προσομοίωση της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να απομεινύεται στον μέγιστο δυνατό βαθμό τις συνήθεις διαδικασίες άσηπτης παραγωγής και να περιλαμβάνει όλες τις κρίσιμες φάσεις της παραγωγής που ακολουθούν. Η προσομοίωση της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να λαμβάνει υπόψη ποικίλες παρεμβάσεις που είναι γνωστό ότι μπορεί να συμβούν κατά την κανονική παραγωγή καθώς επίσης σε καταστάσεις χειρότερων περιπτώσεων (worst case situations). Οι προσομοιώσεις της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να διενεργούνται ως αρχικός έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) με τρεις διαδοχικούς ικανοποιητικούς ελέγχους προσομοίωσης ανά βάρδια και ως επαναλαμβανόμενος έλεγχος σε καθορισμένα διαστήματα και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στο σύστημα εξαερισμού (HVAC system), στον εξοπλισμό, στη παραγωγική διαδικασία και στον αριθμό των βαρδιών. Κατά κανόνα, οι προσομοιώσεις της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να επαναλαμβάνονται δύο φορές το χρόνο ανά βάρδια και ανά παραγωγική 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 περιεκτών που απαρτίζουν την παρτίδα. Ο επιθυμητός στόχος είναι η μηδενική ανάπτυξη αλλά ένα ποσοστό επιμόλυνσης κατώτερο του 0,1% με συντελεστή εμπιστοσύνης 95% μπορεί να είναι αποδεκτό. Ο παρασκευαστής πρέπει να θεσπίζει όρια συναγερμού και αντίδρασης. Κάθε επιμόλυνση πρέπει να διερευνάται.

43 Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε κάθε έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) να μην εκθέτει σε κίνδυνο τις διαδικασίες.

44 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 επιμολύνσεων και ανάλογα με την περίπτωση, για την ανίχνευση ενδοτοξινών. Πρέπει να τηρούνται γραπτά στοιχεία των σχετικών ως άνω ελέγχων, καθώς και των τυχόν ληφθέντων μέτρων.

45. Οι δραστηριότητες στους καθαρούς χώρους και ιδίως κατά τη διάρκεια των εργασιών άσηπτης παραγωγής, πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο, και οι κινήσεις του προσωπικού πρέπει να είναι προσεκτικές και μεθοδικές, προκειμένου να αποφεύγεται η ελευθέρωση σωματιδίων και οργανισμών λόγω υπερβολικής κινητικότητας. Λόγω της φύσεως της ενδυμάτων που φοριούνται στους χώρους αυτούς, η θερμοκρασία περιβάλλοντος και η υγρασία δεν πρέπει να είναι ενοχλητικά υψηλές.

46. Η μικροβιακή επιμόλυνση 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.

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

48. Όπου ενδείκνυται, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σωματιδιακής επιμόλυνσης του τελικού προϊόντος.

49. 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.

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

51. Ο χρόνος από την έναρξη της παρασκευής διαλύματος μέχρι την αποστείρωση ή διήθηση 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 κατασκευαστή συνθήκες αποθήκευσης.

Το μικροβιακό φορτίο πρέπει να ελέγχεται πριν την αποστείρωση. Πρέπει να καθορίζεται οριακή τιμή μικροβιακής επιμόλυνσης για το αμέσως προ της αποστείρωσεως χρονικό διάστημα, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Όπου ενδείκνυται, πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία πυρετογόνων. Όλα τα διαλύματα, ιδιαίτερα δε τα προοριζόμενα για έγχυση υγρά παρασκευάσματα μεγάλου όγκου, πρέπει να υφίστανται διήθηση με μικροβιοκρατή ηθμό, ει δυνατόν τοποθετημένο ακριβώς προ του σημείου πληρώσεως.

Τα σκεύη και όργανα, οι περιέκτες, ο εξοπλισμός, καθώς και άλλο είδος του οποίου είναι απαραίτητη η

παρουσία σε καθαρό χώρο όπου πραγματοποιούνται άσηπτες εργασίες, πρέπει να αποστειρώνεται και να εισάγεται στο χώρο μέσω διπλόθυρων εντοιχισμένων αποστειρωτών ή μέσω διαδικασίας με την οποία επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα δηλαδή η αποφυγή της επιμόλυνσης. Τα μη καιόμενα αέρια πρέπει να διηθούνται μέσω μικροβιοκρατών ηθμών.

54. Η αποτελεσματικότητα κάθε νέας διαδικασίας πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται ως προς την αξιοπιστία της (validation) και αυτό πρέπει να επαληθεύεται σε προγραμματισμένα διαστήματα, βάσει των προηγούμενων αποτελεσμάτων, ή όποτε πραγματοποιηθούν σημαντικές αλλαγές παραγωγικής διαδικασίας ή εξοπλισμού.

Αποστείρωση

55. Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υφίστανται έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας τους (validation). Ιδιαίτερη προσοχή επιδεικνύεται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η εφαρμοζόμενη 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. Οπωσδήποτε, η αποστειρωτική διαδικασία πρέπει να είναι σύμφωνη με τις άδειες κυκλοφορίας και παραγωγής.

Προτού υιοθετηθεί οιαδήποτε αποστειρωτική διαδικασία, πρέπει να καταδεικνύεται, με φυσικές μετρήσεις και βιολογικούς δείκτες, όπου απαιτείται, η καταλληλότητα της για το προϊόν και η αποτελεσματικότητά της για την επίτευξη των επιδιωκόμενων αποστειρωτικών συνθηκών σε όλα τα τμήματα κάθε τύπου φορτίου που προορίζεται για επεξεργασία. Η αξιοπιστία της αποστειρωτικής διαδικασίας πρέπει να επαληθεύεται σε προγραμματισμένα διαστήματα, τουλάχιστον μία φορά κατ' έτος, και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό. Τα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να φυλάσσονται. Για να είναι αποτελεσματική η αποστείρωση, πρέπει να υποβάλλεται στην απαιτούμενη επεξεργασία το σύνολο του προϊόντος, και ο σχεδιασμός της διαδικασίας να εξασφαλίζει ότι αυτό επιτυγχάνεται. Πρέπει να καθορίζονται κατάλληλα αξιολογημένα (validated) σχήματα φόρτωσης για όλες τις διαδικασίες αποστείρωσης.

59. Οι βιολογικοί δείκτες πρέπει να θεωρούνται ως μία πρόσθετη μέθοδος ελέγχου της αποστείρωσης. Η αποθήκευση και χρήση τους πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή τους και η ποιότητά τους να ελέγχεται μέσω θετικών ελέγχων. Σε περίπτωση χρήσης βιολογικών δεικτών, πρέπει να λαμβάνονται αυστηρά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η εξαιτίας τους μικροβιακή επιμόλυνση.

Πρέπει να υπάρχει ένα σαφές μέσο διάκρισης των 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 π.χ. οι ταινίες αυτόκλειστου, ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου

να επισημαίνεται το κατά πόσον μία παρτίδα (ή υποπαρτίδα) έχει υποβληθεί ή όχι σε διαδικασία αποστείρωσης, πλήν όμως αυτοί δεν αποτελούν αξιόπιστη ένδειξη για το κατά πόσον η παρτίδα είναι πράγματι στείρα.

61. Τα γραπτά στοιχεία κάθε διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να είναι διαθέσιμα. Επιβάλλεται η έγκρισή τους, στο πλαίσιο της διαδικασίας αποδέσμευσης της παρτίδας.

Αποστείρωση με θερμότητα

Κάθε κύκλος αποστείρωσης με θερμότητα πρέπει να απεικονίζεται σε διάγραμμα χρόνου θερμοκρασίας, σε κλίμακα επαρκούς μεγέθους, ή να καταγράφεται με άλλες διατάξεις κατάλληλης ακρίβειας και επαναληψιμότητας. Η θέση των θερμοανιχνευτών που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο κάνη την καταγραφή πρέπει να έχει προκαθοριστεί κατά τον έλεγχο και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation), και, οπότε αυτό είναι δυνατό, η θερμοκρασία να ελέγχεται με δεύτερο ανεξάρτητο θερμοανιχνευτή τοποθετημένο στην ίδια θέση. Η χρήση χημικών ή βιολογικών δεικτών είναι επίσης δυνατή, πλην όμως αυτοί δεν πρέπει να υποκαθιστούν τις φυσικές μετρήσεις.

64. Πρέπει να διατίθεται επαρκής χρόνος ώστε στο σύνολο του φορτίου να έχει επιτευχθεί η απαιτούμενη θερμοκρασία προτού αρχίσει η μέτρηση του χρόνου αποστείρωσης. Ο χρόνος αυτός πρέπει να καθορίζεται για κάθε είδος φορτίου που πρόκειται να αποστειρωθεί.

65. Μετά τη φάση υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου αποστείρωσης με θερμότητα, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης έναντι της επιμόλυνσης του αποστειρωθέντος φορτίου κατά τη διάρκεια της ψύξης. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο που έρχεται σε επαφή με το προϊόν πρέπει να αποστειρώνεται, εκτός εάν είναι δυνατόν να αποδειχθεί ότι κάθε μη στεγανός περιέκτης δεν θα ήταν αποδεκτός για χρήση.

Αποστείρωση με ατμό (υγρή θέρμανση)

66. Για την παρακολούθηση της πορείας της διαδικασίας πρέπει να χρησιμοποιούνται και οι δύο παράμετροι. θερμοκρασία και πίεση. Τα όργανα ελέγχου πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητα από τα όργανα παρακολούθησης και από τα διαγράμματα καταγραφής. Τα συστήματα αυτόματου ελέγχου και παρακολούθησης που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις εφαρμογές πρέπει να έχουν ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία τους (validated) 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 ένδειξη των ανεξάρτητων δεικτών θερμοκρασίας πρέπει να συγκρίνεται τακτικά με τις ενδείξεις καταγραφικού κατά τη διάρκεια 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 συχνοί έλεγχοι διαφυγής (leak tests).

Τα προς αποστείρωση είδη, πλην των προϊόντων σε σφραγισμένους περιέκτες, πρέπει να τυλίγονται σε υλικό που επιτρέπει την απομάκρυνση του αέρα και τη διείσδυση του ατμού, αλλά που ταυτοχρόνως αποτρέπει την εκ νέου επιμόλυνση 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.

Πρέπει να δοθεί η απαιτούμενη προσοχή ώστε να εξασφαλισθεί ότι ο ατμός που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση είναι κατάλληλης ποιότητας και δεν περιέχει πρόσθετα σε επίπεδα που μπορεί να προκαλέσουν επιμόλυνση του προϊόντος ή του εξοπλισμού.

Αποστείρωση με ξηρά θέρμανση

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 φίλτρο HEPA. Στις περιπτώσεις που η εν λόγω διαδικασία αποσκοπεί επίσης στην απομάκρυνση των πυρετογόνων, δοκιμασίες πρόκλησης (challenge tests) με τη χρήση ενδοτοξινών πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μέρος του ελέγχου και επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας (validation).

Αποστείρωση με ακτινοβολία

70. Η αποστείρωση με ακτινοβολία 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 επιβλαβών επιπτώσεων στο προϊόν. Η ακτινοβόληση με υπεριώδη ακτινοβολία δεν αποτελεί, κανονικά, αποδεκτή μέθοδο αποστείρωσης. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να μετράται η δόση ακτινοβολίας. Προς τον σκοπό αυτόν πρέπει να χρησιμοποιούνται δοσιμετρικοί δείκτες ανεξάρτητοι από τη δόση ακτινοβολίας, οι οποίοι 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 ακτινοβόλησης. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται πλαστικοί δοσιμετρητές, η χρήση τους πρέπει να μην υπερβαίνει το χρονικό όριο της διακρίβωσης τους. Οι τιμές απορρόφησης του δοσιμετρητή πρέπει να αναγινώσκονται στο βραχύ χρονικό διάστημα που έπεται της ακτινοβόλησης. Βιολογικοί δείκτες δύνανται να χρησιμοποιηθούν μόνον ως πρόσθετος έλεγχος.

73. Οι διαδικασίες ελέγχου και επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας (validation) πρέπει να εξασφαλίζουν ότι οι επιπτώσεις από την διακύμανση της πυκνότητας των συσκευασιών συνυπολογίζονται.

74. Οι διαδικασίες χειρισμού υλικών πρέπει να εμποδίζουν αναμείξεις μεταξύ ακτινοβολημένων και μη ακτινοβολημένων υλικών. Κάθε συσκευασία πρέπει να

φέρει δίσκο με ακτινοευαίσθητο χρωματικό φίλτρο που διαφοροποιεί τις συσκευασίες που έχουν υποστεί ακτινοβόληση από αυτές που δεν έχουν. Το σύνολο της δόσεως ακτινοβολίας πρέπει να χορηγείται εντός προκαθορισμένου χρονικού διαστήματος.

Αποστείρωση με αιθυλενοξειδίο

Η μέθοδος αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνον όταν δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη καμία άλλη μέθοδος. Κατά τον έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να αποδεικνύεται η απουσία βλαπτικής επίδρασης στο προϊόν, καθώς επίσης και το ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που διατίθενται για απαερισμό επιτρέπουν την μείωση των επιπέδων των τυχόν υπολειμμάτων αερίου και προϊόντων αντίδρασης, σε όρια αποδεκτά για τον συγκεκριμένο τύπο προϊόντος ή υλικού.

77. Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων είναι σημαντική : πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η παρουσία οργανισμών που έχουν πιθανότητα να εγκλεισθούν εντός υλικών όπως οι κρύσταλλοι ή η αποξηραμένη πρωτεΐνη. Η φύση και η ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία.

78. Προτού εκτεθούν στο αέριο, τα υλικά πρέπει να φέρονται σε κατάσταση ισορροπίας ως προς την υγρασία και τη θερμοκρασία που απαιτεί η παραγωγική διαδικασία. Ο χρόνος που απαιτείται για τούτο, πρέπει να εξισορροπείται έναντι της αντίρροπης ανάγκης ελαχιστοποίησης του προ της αποστείρωσης χρόνου.

79. 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 αποτελούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

80. 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 την συγκέντρωση του αερίου, καθώς και για τη συνολική ποσότητα χρησιμοποιηθέντος αερίου. Η πίεση και η θερμοκρασία πρέπει να καταγράφονται, κατά τη διάρκεια του κύκλου σε διάγραμμα. Τα σχετικά γραπτά στοιχεία πρέπει να αποτελούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

81. Μετά την αποστείρωση, το φορτίο πρέπει να αποθηκεύεται κατά ελεγχόμενο τρόπο σε συνθήκες αερισμού που θα επιτρέψουν τη μείωση στα καθορισμένα επίπεδα των υπολειμμάτων αερίου και των προϊόντων αντίδρασης. Η διαδικασία αυτή πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται ως προς την αξιοπιστία της (validated).

Διήθηση φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η αποστείρωση στον τελικό τους περιέκτη δεν είναι δυνατή.

82. Όταν είναι δυνατή η αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, δεν θεωρείται επαρκής η διήθηση και μόνον. Όσον αφορά στις επί του παρόντος διαθέσιμες μεθόδους, , 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 μικρών (ή λιγότερο) ή μέσω ηθμού με ισοδύναμες ικανότητες κατακράτησης μικροοργανισμών, σε προηγουμένως αποστειρωθέντα περιέκτη. Αυτού του είδους οι ηθμοί δύνανται να απομακρύνουν τα περισσότερα βακτήρια και μύκητες, όχι όμως και κάθε ιό ή μυκόπλασμα. Είναι σκόπιμο να εξετάζεται η συμπλήρωση της διαδικασίας της διήθησης με κάποιου βαθμού θερμική επεξεργασία.

83. Λόγω των ενδεχόμενων 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 χρήσιμη. Η τελική αποστειρωτική διήθηση πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο πληρώσεως.

Οι ηθμοί πρέπει να είναι τέτοιοι ώστε οι απελευθερούμενες από αυτούς ίνες να είναι οι ελάχιστες δυνατές.

Η ακεραιότητα του αποστειρωμένου ηθμού πρέπει να επαληθεύεται πριν από τη χρήση και να επιβεβαιώνεται αυτή αμέσως μετά την χρήση, με κατάλληλη μέθοδο όπως ο έλεγχος εκλύσεως φυσαλίδας, διαχέουσας ροής ή διατήρησης της πίεσης. Ο χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση γνωστού όγκου διαλύματος και η διαφορά πιέσεως που πρέπει να εφαρμόζεται στον ηθμό, πρέπει να προσδιορίζονται κατά τον έλεγχο και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation), και κάθε σημαντική διαφορά, κατά τη συνθήκη διαδικασία παραγωγής πρέπει να σημειώνεται και να διερευνάται. Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών πρέπει να περιλαμβάνονται στο δελτίο παραγωγής παρτίδας. Πρέπει να επιβεβαιώνεται η μετά την χρήση ακεραιότητα των φίλτρων των κρίσιμων αερίων και των φίλτρων στα στόμια αερισμού. Η ακεραιότητα των άλλων φίλτρων πρέπει να επιβεβαιώνεται σε κατάλληλα διαστήματα.

86. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος ηθμός για περισσότερες της μιας εργάσιμες ημέρες, εκτός εάν μία τέτοια πρακτική έχει ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία της (validated).

87. Ο ηθμός δεν πρέπει να επιδρά στο προϊόν με αφαίρεση των συστατικών του ή με απελευθέρωση ουσιών μέσα σε αυτό.

Τελική επεξεργασία στείρων προϊόντων

88. Το κλείσιμο των περιεκτών πρέπει να διενεργείται με μεθόδους που έχουν κατάλληλα ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία τους (validated). Οι περιέκτες που κλείνουν με σύντηξη π.χ. οι φύσιγγες από γυαλί ή πλαστικό, πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ακεραιότητας κατά 100%. Δείγματα άλλου τύπου περιεκτών πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλες δοκιμασίες ακεραιότητας

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

90. Μετά την πλήρωση, οι περιέκτες προϊόντων που προορίζονται για παρεντερική χορήγηση πρέπει να επιθεωρούνται ένας προς ένα, προκειμένου να εντοπίζεται κάθε εξωγενής επιμόλυνση 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 τον οπτικό έλεγχο πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις για την όραση τους, φορώντας τους φακούς τους, εφόσον κανονικά φορούν, και να τους παρέχεται η δυνατότητα τακτικών διαλειμμάτων. Όταν χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι επιθεώρησης, η διαδικασία πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validated), και η λειτουργία του εξοπλισμού να ελέγχεται κατά διαστήματα. Τα αποτελέσματα των ελέγχων καταγράφονται και φυλάσσονται.

Έλεγχος ποιότητας

91. Η δοκιμασία στειρότητας που διενεργείται στο τελικό προϊόν πρέπει να θεωρείται μόνο ως ο τελευταίος σειράς ελέγχων με τους οποίους επιβεβαιώνεται η στειρότητα. Η δοκιμασία πρέπει να έχει ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία της (validated) σε σχέση με το(τα) συγκεκριμένο(α) προϊόν(τα).

92. Στις περιπτώσεις εγκεκριμένης παραμετρικής απελευθέρωσης πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στον έλεγχο και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) και στην παρακολούθηση ολόκληρης της διαδικασίας παραγωγής.

93. 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 επιμόλυνσης, όπως π.χ.

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 σημαντική παρέμβαση.

β. για τα προϊόντα που έχουν υποβληθεί σε αποστείρωση με θερμότητα στους τελικούς περιέκτες τους, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη λήψη δειγμάτων από το πιθανότερα ψυχρότερο τμήμα του φορτίου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Αντικείμενο : 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 (1) :

- α) Μικροβιακές καλλιέργειες, με εξαίρεση τις καλλιέργειες που είναι αποτέλεσμα τεχνικών r-DNA
- β) Μικροβιακές και κυτταρικές καλλιέργειες, συμπερι-

λαμβανομένων των καλλιεργειών που είναι αποτέλεσμα τεχνικών ανασυνδυασμού του DNA ή υβριδωμάτων

- γ) Εκχύλιση από βιολογικούς ιστούς
- δ) Πολλαπλασιασμό έμβιων παραγόντων σε έμβρυα ή ζώα

(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 ΠΟΥ για τις εγκαταστάσεις παραγωγής και τα εργαστήρια ελέγχου.

Με τις παρούσες κατευθύνσεις δεν θεσπίζονται λεπτομερείς απαιτήσεις για συγκεκριμένα τάξεις βιολογικών προϊόντων και, για το λόγο αυτό, επιστάται η προσοχή σε άλλες κατευθυντήριες γραμμές τις οποίες έχει εκδώσει η Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (ΕΦΙ), 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).

(1) Στα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με τις μεθόδους αυτές συγκαταλέγονται : εμβόλια, αντιοροί, αντιγόνα, ορμόνες, κυτοκινίνες ένζυμα και άλλα προϊόντα ζυμώσεως (συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των παραγώγων του r-DNA

Γενική αρχή

Η παρασκευή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων δημιουργεί 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.

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 καλλιέργεια κυττάρων ή η ενίσχυση υλικών από ζώντες οργανισμούς. Οι βιολογικές αυτές διεργασίες μπορούν να εμφανίζουν εγγενή μεταβλητότητα, με αποτέλεσμα 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.

Ο έλεγχος των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων συνήθως γίνεται με βιολογικές αναλυτικές τεχνικές, που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη μεταβλητότητα έναν των φυσικοχημικών προσδιορισμών. Κατά συνέπεια, οι έλεγχοι κατά τη διεργασία αποκτούν μεγάλη σπουδαιότητα προκειμένου για την παραγωγή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Προσωπικό

1. 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.

2. 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 διεθυντικά καθήκοντα τους σε σχέση με την εκάστοτε διεργασία.

3. 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

4. Οποιαδήποτε αλλαγή στην ανοσολογική κατάσταση του προσωπικού, θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος και θα πρέπει να αποκλείεται από 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.

5. 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.

Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

6. 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

7. Ο κίνδυνος επιμόλυνσης μεταξύ των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, κυρίως στα στάδια εκείνα της παραγωγικής διεργασίας, 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 εναλλασσόμενη παραγωγή και η χρήση κλειστών συστημάτων. Το είδος του προϊόντος καθώς και ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός καθορίζουν το αναγκαίο βαθμό διαχωρισμού για την αποτροπή της επιμόλυνσης.

8. 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.

9. 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.

10. Η εναλλασσόμενη παραγωγή είναι αποδεκτή για άλλους σπορογόνους 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.

11. 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.

12. 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 επιμόλυνσης. 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.

13. Η επεξεργασία στείρων 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 ασηπτική επεξεργασία παθογόνων μικροοργανισμών, θα πρέπει να περιβάλλονται από στείρα ζώνη με υπερπίεση

14. Οι μονάδες καθαρισμού του αέρα θα πρέπει να είναι ειδικές για τον εκάστοτε χώρο επεξεργασίας και δεν επιτρέπεται ανακυκλοφορία του αέρα από χώρους όπου εκτελούνται εργασίες με ζώντες παθογόνους μικροοργανισμούς.

15. 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 καπνισμό). Η επάρκεια των διαδικασιών καθαρισμού και απολύμανσης θα πρέπει να έχει υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας.

16. 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 στη διάρκεια της επεξεργασίας.

17. Οι σωληνώσεις, οι βαλβίδες και τα φίλτρα των αγωγών πρέπει να είναι σωστά σχεδιασμένα για να διευκολύνονται ο καθαρισμός και η αποστείρωση. Θα πρέπει να προωθείται η εφαρμογή συστημάτων επιτόπου καθαρισμού και επιτόπου 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.

18. Τα πρωτεύοντα περιβλήματα πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και δοκιμαστεί ώστε αποδεδειγμένα να μην υπάρχει κίνδυνος διαρροής.

19. Τα λύματα που ενδέχεται να περιέχουν παθογόνους μικροοργανισμούς πρέπει να υποβάλλονται σε αποτελεσματική απολύμανση.

20. 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 παρσκευασμάτων των ουσιών αυτών.

Κατοικία και περιποίηση των Ζώων

21. Ζώα που 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 περισσότερων ορών και εμβολίων, π.χ. του αντικοκκυτικού εμβολίου (ποντίκια), της πυρετογένειας (κουνέλια), του αντιφυματικού εμβολίου (ινδικά χοιρίδια).

22. Οι γενικές απαιτήσεις όσον αφορά στην 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 παρόμοιους χώρους πρέπει να είναι εφοδιασμένο με ειδική ενδυμασία και να έχει στη διάθεσή του αποδυτήρια. Όταν χρησιμοποιούνται πίθηκοι στην παραγωγή ή τον ποιοτικό έλεγχο βιολογικών προϊόντων, απαιτείται ειδική μέριμνα όπως ορίζεται στις τρέχουσες Απαιτήσεις της ΠΟΥ για τις Βιολογικές Ουσίες, αριθ.7.

Τεκμηρίωση

23. 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.

24. Η συνήθης πρακτική απαιτεί προδιαγραφές για τα ενδιάμεσα και τα χύμα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παραγωγή

Πρώτες ύλες

25. 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 παράδοση τελικού προϊόντος προς πώληση υπόκειται στη λήψη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων από τις εν λόγω δοκιμές.

26. Όταν απαιτείται αποστείρωση των πρώτων υλών, θα πρέπει κατά το δυνατόν να εφαρμόζεται θερμική μέθοδος. Αν είναι απαραίτητο, μπορούν να χρησιμοποιούνται και άλλες, κατάλληλες μέθοδοι για την αδρανποίηση βιολογικών υλών (π.χ. ακτινοβολήση).

Σύστημα ομάδας σπόρων και τράπεζας κυττάρων

27. Για την αποτροπή των ανεπιθύμητων μεταβολών στις ιδιότητες, που μπορούν να προκύψουν από επανειλημμένες μερικές καλλιέργειες ή πολλές 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.

28. Ο αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμοί, επώσεις, 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 κλιμάκωση της διεργασίας δεν θα πρέπει να αλλοιώνει αυτή τη θεμελιώδη σχέση.

29. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να χαρακτηρίζονται επαρκώς και να ελέγχονται για

ξένες προσμίξεις. Η καταλληλότητα τους προς χρήση θα πρέπει ακόμη να αποδεικνύεται από τη σταθερότητα ως προς τα χαρακτηριστικά και την ποιότητα μεταξύ των διαδοχικών παρτίδων του προϊόντος. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να παράγονται, να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης ή αλλοίωσης.

30. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να παρασκευάζονται σε κατάλληλα ελεγχόμενο περιβάλλον για να προστατεύονται τόσο οι ίδιες όσο και - αν αυτό έχει εφαρμογή - το προσωπικό που τις χειρίζεται. Κατά την παρασκευή 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).

31. Τα στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκληση 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 σχολαστικά 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 επανορθωτικά μέτρα θα πρέπει να σημειώνονται.

32. Το υλικό αυτό πρέπει να το χειρίζεται μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό 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 επιμόλυνση. 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.

33. 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

34. Οι ικανότητες των θρεπτικών μέσων των καλλιέργειών από πλευράς προαγωγής της ανάπτυξης θα πρέπει να είναι αποδεδειγμένες.

35. Η προσθήκη υλικών ή καλλιέργειών 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.

36. 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.

37. 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.

38. Πρέπει να δίδεται προσοχή στον έλεγχο της καταλληλότητας των τυχών αναγκαίων διεργασιών για την απομάκρυνση ή την αδρανοποίηση ιών (βλ. καθοδηγητικές σημειώσεις της ΕΦΙ).

39. 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.

40. 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 ολοκληρώνεται ή να απολυμαίνεται μεταξύ των παρτίδων. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του ίδιου εξοπλισμού σε διαφορετικά στάδια της επεξεργασίας. Πρέπει επίσης να έχουν καθοριστεί κριτήρια αποδοχής, η διάρκεια ζωής και μέθοδοι για την αποστείρωση ή απολύμανση των στηλών.

Ποιοτικός έλεγχος

41. Οι έλεγχοι κατά τη διεργασία 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.

42. 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 επικύρωση ενός ελέγχου παρτίδας.

43. Ορισμένες διεργασίες της παραγωγής, π.χ. η ζύμωση, απαιτούν συνεχή παρακολούθηση και έλεγχο. Τα σχετικά δεδομένα πρέπει να αποτελούν μέρος του αρχείου της παρτίδας.

44. Όταν χρησιμοποιούνται συνεχείς καλλιέργειες, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου που απορρέουν από αυτόν τον τύπο μεθόδων παραγωγής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

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 σύντομης τους ημιπεριόδου ζωής μερικά ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αποδεδειγμένα πριν από την ολοκλήρωση ορισμένων δοκιμασιών ποιοτικού ελέγχου. Στην περίπτωση αυτή η συνεχής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος ποιοτικής διασφάλισης αποκτά ιδιαίτερη σημασία.

Σημείωση : Η παρασκευή ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ακολουθεί τους κανόνες καλής παρασκευής που περιγράφονται στον παρόντα οδηγό και στις συμπληρωματικές κατευθυντήριες οδηγίες όπως εκείνες για τα στείρα παρασκευάσματα, κατά περίπτωση. Ωρισμένα σημεία ωστόσο που αφορούν ειδικά το χειρισμό ραδιενεργών προϊόντων, τροποποιούνται ή αναλύονται στις συμπληρωματικές αυτές κατευθυντήριες γραμμές. 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 απαιτήσεις των εθνικών νομοθεσιών.

Προσωπικό

1. 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 της προστασίας από τις ακτινοβολίες.

Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

2. 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.

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.

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 Συμπλήρωμα για τα Στείρα Προϊόντα. Αυτό είναι δυνατό να επιτευχθεί με την παροχή στο σταθμό εργασίας διηθημένου με φίλτρα HEPA αέρα στρωτής 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 βαθμίδας D τουλάχιστον.

5. Η επανακυκλοφορία του αέρα που απαγάγεται 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.

Παραγωγή

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.

Η εξακρίβωση της καταλληλότητας της διαδικασίας, οι έλεγχοι εν λειτουργία 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.

Ποιοτικός έλεγχος

8. 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.

9. Τηρούνται δείγματα αναφοράς από κάθε παρτίδα εκτός αν προβλέπεται διαφορετικά στην άδεια κυκλοφορίας.

Διανομή και ανακλήσεις

10. Τηρούνται λεπτομερή αρχεία της διανομής των προϊόντων και προβλέπονται διαδικασίες στις οποίες περιγράφονται τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν για να σταματήσει η χρήση ελαττωματικών ραδιοφαρμα-

κευτικών προϊόντων. Επίσης πρέπει να αποδεικνύεται ότι η διαδικασία της ανάκλησης είναι εφαρμόσιμη σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΤΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Σημείωση : Το παράρτημα αυτό έχει εφαρμογή σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο αντικείμενο της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, πλην των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που αποτελούν αντικείμενο χωριστού παραρτήματος.

Παρασκευή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια

Για τους σκοπούς των παραγράφων αυτών νοούνται ως :

φαρμακούχο σιτηρέσιο. κάθε μίγμα κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή προϊόντων με ζωοτροφή ή ζωοτροφές, το οποίο παρασκευάζεται έτοιμο για διάθεση στην αγορά και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ή άλλων ιδιοτήτων του ως φαρμακευτικού προϊόντος που καλύπτεται από το άρθρο 1 παράγραφος 2 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.

πρόμιγμα για φαρμακούχα σιτηρέσια, κάθε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που έχει παρασκευαστεί εκ των προτέρων με προοπτική να χρησιμοποιηθεί αργότερα στην παρασκευή φαρμακούχων σιτηρεσίων.

1. Η παρασκευή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια απαιτεί τη χρήση μεγάλων ποσοτήτων φυτικών υλών, που είναι ευπρόσβλητες από άτομα και τρωκτικά. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και εξοπλιστεί και να λειτουργούν με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται αυτός ο κίνδυνος (σημείο 3.4) ενώ θα πρέπει επίσης να εντάσσονται σε τακτικό πρόγραμμα για την καταπολέμηση των παρασίτων.

2. Λόγω της μεγάλης ποσότητας σκόνης που ελευθερώνεται κατά την παραγωγή χύμα υλικών για προμείγματα, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποτροπή της αλληλομόλυνσης και στον ευχερή καθαρισμό (σημείο 3.14), π.χ. με την εγκατάσταση όπου είναι δυνατόν, στεγανών συστημάτων μεταφοράς και συλλεκτών σκόνης. Η εγκατάσταση παρόμοιων συστημάτων πάντως δεν αίρει την ανάγκη τακτικού καθαρισμού των χώρων παραγωγής.

3. Τα τμήματα της διεργασίας που ενδέχεται να έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στη σταθερότητα του ή των δραστικών συστατικών (π.χ. η χρήση ατμού για την παραγωγή σφαιριδίων) θα πρέπει να εκτελούνται με ενιαίο τρόπο από παρτίδα σε παρτίδα.

4. Πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια για την παρασκευή των προμιγμάτων σε χώρους αποκλειστικής χρήσεως, κατά το δυνατόν ανεξάρτητους από την κυρίως μονάδα παραγωγής. Εναλλακτική λύση είναι οι εν λόγω χώροι αποκλειστικής χρήσεως να περιβάλλονται από ουδέτερη ζώνη ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης των άλλων χώρων παρασκευής.

Παρασκευή εξωπαρασιτοκτόνων

5. Κατά παρέκκλιση από το σημείο 3.6, επιτρέπεται η παραγωγή και η πλήρωση εξωπαρασιτοκτόνων για εξωτερική εφαρμογή σε ζώα, εφόσον αποτελούν κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και υπόκεινται σε άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, σε εναλλασσόμενη βάση σε χώρους παραγωγής παρασιτοκτόνων. Στους χώρους αυτούς πάντως δεν θα πρέπει να παράγονται άλλες κατηγορίες κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

6. Πρέπει να εφαρμόζονται επαρκείς διαδικασίες καθαρισμού ελεγμένης καταλληλότητας για την αποτροπή της αλληλομόλυνσης και να λαμβάνονται μέτρα για να εξασφαλίζεται η ασφαλής αποθήκευση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τον οδηγό.

Παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πενικιλίνες

7. Η χρήση πενικιλινών στην κτηνιατρική δεν δημιουργεί τους ίδιους κινδύνους υπερευαισθησίας για τα ζώα όπως στην περίπτωση του ανθρώπου. Αν και έχουν παρατηρηθεί κρούσματα υπερευαισθησίας στα άλογα και στους σκύλους, υπάρχουν άλλες ουσίες με τοξική δράση σε ορισμένα είδη, π.χ. τα ιονοφα αντιβιοτικά στα άλογα. Η απαίτηση να παρασκευάζονται τα προϊόντα αυτά σε ανεξάρτητες εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως (σημείο 3.6), παρόλο που συνιστάται να τηρείται, μπορεί να παραβλεφθεί στην περίπτωση εγκαταστάσεων που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει όμως να λαμβάνεται κάθε αναγκαίο μέτρο για την αποτροπή της αλληλομόλυνσης και των τυχόν κινδύνων για την ασφάλεια του προσωπικού σύμφωνα με τον οδηγό. Στις περιπτώσεις αυτές, τα προϊόντα που περιέχουν πενικιλίνες πρέπει να παρασκευάζονται σε εναλλασσόμενη βάση, ακολουθούμενη από τις ενδεδειγμένες διαδικασίες απολύμανσης και καθαρισμού ελεγμένης καταλληλότητας.

Διατήρηση δειγμάτων (σημεία 1.4 viii και 6.14)

8. Αναγνωρίζεται ότι, λόγω του μεγάλου όγκου της τελικής συσκευασίας ορισμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ιδίως των προμιγμάτων, μπορεί να μην είναι εφικτό για τους παρασκευαστές να διατηρούν δείγματα από κάθε παρτίδα προϊόντος στην τελική του συσκευασία. Ωστόσο οι παρασκευαστές πρέπει να εξασφαλίζουν τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα σύμφωνα με τον οδηγό.

9. Σε κάθε περίπτωση, ο περιέκτης που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση πρέπει να αποτελείται από το ίδιο υλικό, όπως η πρωτεύουσα συσκευασία του εμπορίου, μέσα στην οποία διατίθεται στην αγορά το προϊόν.

Στείρα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα

10. Εφόσον αυτό έχει γίνει δεκτό από την αρμόδια αρχή, τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αποστειρώνονται στο τελικό στάδιο της παραγωγής μπορούν να παρασκευάζονται σε καθαρούς χώρους βαθμού καθαρότητας χαμηλότερου από τον απαιτούμενο σύμφωνα με το παράρτημα "Στείρα σκευάσματα", τουλάχιστον όμως σε περιβάλλον βαθμού καθαρότητας D.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

Η παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή και την αξιολόγηση του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας.

Λόγω του μεγάλου αριθμού των ειδών ζώων και των σχετικών παθογόνων παραγόντων, τα παρασκευαζόμενα προϊόντα εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία και ο όγκος της παραγωγής είναι συχνά χαμηλός³ για το λόγο αυτό συνηθίζεται η εργασία σε εναλλασσόμενη βάση. Επιπλέον, εξαιτίας της ίδιας της φύσης της παραγωγής (καλλιέργειες, έλλειψη αποστείρωσης στο τελικό στάδιο κλπ.), τα προϊόντα πρέπει να προστατεύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικά από τη μόλυνση και την αλληλεπίμολυση. Πρέπει επίσης να προστατεύεται το περιβάλλον, κυρίως όταν στην παραγωγή υπεισέρχεται η χρήση παθογόνων ή εξωτικών βιολογικών παραγόντων ενώ και η προστασία των εργαζομένων πρέπει να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, όταν η παραγωγή συνεπάγεται τη χρήση βιολογικών παραγόντων με παθογόνο δράση στον άνθρωπο.

Οι παράγοντες αυτοί, συνδυαζόμενοι με την εγγενή μεταβλητότητα των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και ιδίως με τη σχετική αδυναμία των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου στο τελικό προϊόν να αποδώσουν επαρκή στοιχεία για τα προϊόντα, συντελούν ώστε ο ρόλος του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας να αποκτά υπέρτατη σημασία. Η ανάγκη κυριαρχίας σε όλα τα σημεία της ΟΠΠ εκτίθενται παρακάτω, καθώς και σε όσα αναφέρονται περιληπτικά στον παρόντα οδηγό, δεν μπορεί ποτέ να τονιστεί αρκετά. Είναι ιδίως σημαντικό να αξιολογούνται αυστηρά τα δεδομένα που προκύπτουν από τον έλεγχο και την παρακολούθηση των διαφόρων συνιστωσών της ΟΠΠ (εξοπλισμός εγκαταστάσεις, προϊόν κλπ.) και να λαμβάνονται αποφάσεις με πλήρη γνώση των θεμάτων, που να οδηγούν σε κατάλληλα μέτρα και να καταγράφονται.

Προσωπικό

1. Σε όλο το προσωπικό που απασχολείται σε χώρους όπου παράγονται ανοσολογικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των επιφορτισμένων με τον καθαρισμό και τη συντήρηση) πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση και ενημέρωση σε θέματα υγιεινής και μικροβιολογίας. Πρέπει επίσης να τους παρέχεται επιμόρφωση ειδική για τα προϊόντα με τα οποία εργάζονται.

2. Τα υπεύθυνα μέλη του προσωπικού θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει πιστοποιημένες σπουδές σε έναν από τους παρακάτω τομείς ή όλους : βακτηριολογία, βιολογία, βιομετρία, χημεία, ανοσολογία, ιατρική, παρασιτολογία, φαρμακευτική, φαρμακολογία, ιολογία και κτηνιατρική και, επίσης, να γνωρίζουν επαρκώς τα μέτρα περιβαλλοντικής προστασίας.

3. Το προσωπικό θα πρέπει να προστατεύεται κατά της πιθανής προσβολής από τους βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διεργασία. Στην περίπτωση των βιολογικών παραγόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της μόλυνσης του προσωπικού που εργάζεται με τους παράγοντες αυτούς ή με πειραματόζωα.

Όπου αυτό έχει εφαρμογή, το προσωπικό πρέπει να εμβολιάζεται και να υποβάλλεται σε ιατρική εξέταση.

4. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για να αποφεύγεται η έξοδος βιολογικών παραγόντων από τη μονάδα παραγωγής μέσω του προσωπικού ως φορέως. Ανάλογα με το είδος των βιολογικών παραγόντων, στα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται η πλήρης αλλαγή ενδυμάτων και το υποχρεωτικό ντους πριν από την απομάκρυνση από το χώρο παραγωγής.

5. Στην περίπτωση των ανοσολογικών παραγόντων, ο κίνδυνος μόλυνσης ή αλληλοεπιμολυνση από το προσωπικό είναι ιδιαίτερα σοβαρός.

Η μόλυνση από το προσωπικό πρέπει να προλαμβάνεται με μια σειρά μέτρων και διαδικασιών, που να εξασφαλίζουν τη χρήση κατάλληλης προστατευτικής ενδυμασίας κατά τα διάφορα στάδια της παραγωγικής διεργασίας.

Η αλληλοεπιμολυνση μεταξύ των προϊόντων και του προσωπικού που απασχολείται στην παραγωγή πρέπει να προλαμβάνεται με μια σειρά μέτρων και διαδικασιών, που να εξασφαλίζουν ότι το προσωπικό μεταβαίνει τον ένα χώρο στον άλλο, μόνον αφού έχει λάβει τα ενδεδειγμένα μέτρα για τον αποκλεισμό του κινδύνου μόλυνσης. Στη διάρκεια του ωραρίου εργασίας, το προσωπικό δεν πρέπει να μεταβαίνει από χώρους όπου υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης από ζώντες μικροοργανισμούς ή στεγάζονται ζώα σε εγκαταστάσεις όπου εκτελούνται εργασίες με άλλα προϊόντα ή οργανισμούς. Αν η μετάβαση αυτή είναι αναπόφευκτη, το προσωπικό που απασχολείται στην παραγωγή πρέπει να τηρεί επακριβώς καθορισμένες διαδικασίες απολύμανσης, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η αλλαγή ενδυμάτων και υποδημάτων και, αν είναι απαραίτητο, το ντους.

Το προσωπικό που εισέρχεται σε έναν χώρο κλειστού περιβάλλοντος, στον οποίο δεν έχει γίνει επεξεργασία οργανισμών σε ανοικτό κύκλωμα το προηγούμενο δωδεκάωρο για να ελέγξει καλλιέργειες που περιέχονται σε σφραγισμένες και επιφανειακά απολυμασμένες φιάλες, θεωρείται ότι δεν διατρέχει κίνδυνο μόλυνσης, εκτός αν πρόκειται για καλλιέργειες εξωτικού οργανισμού

Εγκαταστάσεις

6. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί με τρόπον ώστε να ελέγχονται οι κίνδυνοι τόσο για το προϊόν όσο και για το περιβάλλον. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση χώρων κλειστού περιβάλλοντος, καθαρών, καθαρών/κλειστού περιβάλλοντος ή ελεγχόμενων.

7. Η επεξεργασία εμβίων βιολογικών παραγόντων πρέπει να γίνεται σε χώρους κλειστού περιβάλλοντος. Ο βαθμός της συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον εξαρτάται από την παθογένεια του μικροοργανισμού και

το κατά πόσον έχει ταξινομηθεί ως εξωτικός. (Έχουν επίσης εφαρμογή άλλα σχετικά νομοθετήματα, όπως οι οδηγίες 90/219/ΕΟΚ και 90/220/ΕΟΚ).

8. Οι εργασίες με αδρανοποιημένους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να εκτελούνται σε καθαρούς χώρους. Καθαροί χώροι πρέπει να χρησιμοποιούνται και για τις εργασίες με μη μολυσμένα κύτταρα που έχουν απομονωθεί από πολυκύτταρους οργανισμούς και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με θρεπτικά υλικά που έχουν αποστειρωθεί με διήθηση

9. Οι εργασίες ανοικτού κυκλώματος με προϊόντα ή συστατικά που δεν πρόκειται να αποστειρωθούν στη συνέχεια, πρέπει να εκτελούνται σε εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα σε χώρο βαθμού καθαρότητας Β.

10. Άλλες εργασίες με έμβιους βιολογικούς παράγοντες (ποσοτικοί έλεγχοι, ερευνητικές και διαγνωστικές υπηρεσίες κλπ.) πρέπει να εκτελούνται σε κατάλληλες συνθήκες συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον και διαχωρισμού, αν στο ίδιο κτίριο διεξάγονται παραγωγικές διεργασίες. Ο βαθμός συγκράτησης εξαρτάται από την παθογένεια του βιολογικού παράγοντα και από το αν έχει διαγνωστικές δραστηριότητες, υπάρχει κίνδυνος εισαγωγής εξαιρετικά παθογόνων οργανισμών για το λόγο αυτό, ο βαθμός συγκράτησης πρέπει να είναι ικανός να ανταπεξέλθει σε όλους τους κλειστούς κινδύνους. Είναι επίσης πιθανόν να απαιτείται συγκράτηση σε κλειστό περιβάλλον, όταν οι δραστηριότητες ποιοτικού ελέγχου ή άλλες εκτελούνται σε κτίρια που γειτνιάζουν άμεσα με τα κτίρια της παραγωγής

11. Οι εγκαταστάσεις κλειστού περιβάλλοντος πρέπει να απολυμαίνονται εύκολα και να έχουν τα εξής χαρακτηριστικά

α) έλλειψη απευθείας ανοίγματος προς το εξωτερικό περιβάλλον

β) εξαερισμό με ατμοσφαιρικό αέρα σε υποπίεση. Ο αέρας θα πρέπει να απάγεται μέσω φίλτρων HEPA (απόλυτα φίλτρα) και να ανακυκλοφορεί μόνο στον ίδιο χώρο και με την προϋπόθεση νέου καθαρισμού με φίλτρα HEPA (κατά κανόνα ο όρος αυτός τηρείται με τη διοχέτευση του αέρα που ανακυκλοφορεί μέσω των φίλτρων HEPA της κανονικής παροχής αέρα του συγκεκριμένου χώρου). Παρόλα αυτά, η ανακυκλοφορία του αέρα μεταξύ διαφορετικών χώρων είναι επιτρεπτή, υπό τον όρο ο αέρας να διέρχεται από δύο φίλτρα HEPA στο σωλήνα εξαγωγής, από τα οποία το πρώτο πρέπει να υποβάλλεται σε συνεχή παρακολούθηση της ακεραιότητάς του, και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την ασφαλή απόρριψη του απαγόμενου αέρα στο εξωτερικό περιβάλλον σε περίπτωση βλάβης αυτού του φίλτρου

γ) ο αέρας πρέπει να εξαγεται από τους χώρους παραγωγής όπου εκτελούνται εργασίες με εξωτικούς οργανισμούς μέσω δύο σειρών φίλτρων HEPA συνδεδεμένων εν σειρά ενώ ο αέρας από τους χώρους παραγωγής δεν πρέπει να ανακυκλοφορεί

δ) σύστημα για τη συλλογή και την απολύμανση των υγιών αποβλήτων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα μολυσμένα συμπυκνώματα από αποστειρωτικές συσκευές, βιογεννήτριες κλπ. Τα στερεά απόβλητα, συμπεριλαμβανομένων των πτωμάτων ζώων, πρέπει να απολυμαίνονται ή να αποστειρώνονται ή να αποτεφρώνονται, κατά περίπτωση. Τα μολυσμένα φίλτρα πρέπει να απομακρύνονται με ασφαλή μέθοδο

ε) αποδυτήρια σχεδιασμένα και χρησιμοποιούμενα ως αεροφράκτες και εξοπλισμένα με νιπτήρες και ντους κατά περίπτωση. Οι διαφορές των τιμών πίεσης του αέρα πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να αποκλείουν τη ροή του αέρα μεταξύ των χώρων εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος ή τον κίνδυνο μόλυνσης των εξωτερικών ενδυμάτων που φορούνται έξω από τους χώρους αυτούς.

ζ) σύστημα αεροφράκτη για τη διακίνηση του εξοπλισμού, κατασκευασμένο με τρόπο που να αποκλείει τη ροή του μολυσμένου αέρα μεταξύ των χώρων εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος ή οποιονδήποτε κίνδυνο μόλυνσης του εξοπλισμού μέσα στον αεροφράκτη. Το μέγεθος του αεροφράκτη πρέπει να επιτρέπει την αποτελεσματική απολύμανση της επιφάνειας των υλικών που διακινούνται μέσω αυτού. Θα πρέπει να υπάρχει μέριμνα για την τοποθέτηση χρονοδιακόπτη στο σύστημα μανδάλωσης της θύρας, ώστε να παρέχεται αρκετός χρόνος για την αποτελεσματικότητα της απολυμαντικής διαδικασίας

η) σε πολλές περιπτώσεις, ένα δίθυρο αυτόκλειστο φραγμού για την ασφαλή απομάκρυνση των απορριπτόμενων υλικών και την εισαγωγή στειρών ειδών.

12. Οι διαβάσεις για τον εξοπλισμό και τα αποδυτήρια πρέπει να διαθέτουν μηχανισμό μανδάλωσης ή άλλο κατάλληλο σύστημα που εμποδίζει το ταυτόχρονο άνοιγμα περισσότερων από μια θυρών. Τα αποδυτήρια θα πρέπει να έχουν παροχή αέρα καθοριζόμενου στον ίδιο βαθμό όπως για το χώρο εργασίας και απαγωγής για την εξασφάλιση επαρκούς κυκλοφορίας του αέρα ανεξάρτητα από εκείνη του χώρου εργασίας. Οι διαβάσεις για τον εξοπλισμό πρέπει κανονικά να έχουν ανάλογο εξαερισμό αλλά είναι αποδεκτές και χωρίς εξαερισμό ή μόνο με προσαγωγή αέρα.

13. Οι εργασίες της παραγωγής που είναι πιθανόν να προκαλέσουν μόλυνση, όπως η διατήρηση κυττάρων, η παρασκευή θρεπτικών υλικών, η καλλιέργεια ιών, κλπ. θα πρέπει να εκτελούνται σε χωριστά σημεία. Κατά το χειρισμό των ζώων και των ζωικών προϊόντων θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφύλαξεις.

14. Οι χώροι παραγωγής, στους οποίους εκτελούνται εργασίες με βιολογικούς παράγοντες ιδιαίτερα ανθεκτικούς στην απολύμανση (π.χ. σπορογόνα βακτηρίδια), πρέπει να είναι χωριστοί και να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για το συγκεκριμένο σκοπό μέχρι την αδρανοποίηση των βιολογικών παραγόντων.

15. Εκτός από τις διεργασίες ανάμιξης και μετέπειτα πλήρωσης, σε έναν χώρο πρέπει να εκτελούνται εργασίες μόνον με ένα βιολογικό παράγοντα κάθε φορά.

16. Ο σχεδιασμός των χώρων παραγωγής πρέπει να επιτρέπει την απολύμανση μεταξύ των εναλλαγών της παραγωγής με μεθόδους ελεγχμένης καταλληλότητας.

17. Η παραγωγή βιολογικών παραγόντων σε ελεγχόμενους χώρους επιτρέπεται με την προϋπόθεση να εκτελείται με περικλειστό και θερμικώς αποστειρωμένο εξοπλισμό ενώ και όλες οι συνδεσμολογίες πρέπει να υποβάλλονται σε θερμική αποστείρωση, μετά τη συναρμολόγηση και πριν από την αποσυρμόλωση. Οι συνδεσμολογίες μπορούν να συναρμολογούνται σε εντόπια εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα, εφόσον είναι ολιγάριθμες και με την προϋπόθεση να εφαρμόζονται κατάλληλες τεχνικές ασηψίας και να μην υπάρχει κίνδυνος διαρροής. Οι παράμετροι της αποστείρωσης

πριν από την αποσυναρμολόγηση των συνδεσμολογιών πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας για τον χρησιμοποιούμενο οργανισμό. Η τοποθέτηση διαφορετικών προϊόντων σε διαφορετικές βιογεννήτριες μέσα στον ίδιο χώρο είναι αποδεκτή με την προϋπόθεση να μην υπάρχει κίνδυνος τυχαίας αλληλομόλυνσης. Παρόλα αυτά, οι οργανισμοί που γενικά υπόκεινται σε ειδικές απαιτήσεις συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον πρέπει να βρίσκονται σε χώρους αποκλειστικά χρησιμοποιούμενους για τα προϊόντα αυτά.

18. Οι κατοικίες ζώων, όπου στεγάζονται ζώα που προορίζονται ή χρησιμοποιούνται για την παραγωγή, πρέπει να αποτελούν αντικείμενο κατάλληλων μέτρων συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον ή/και καθαρού χώρου και να είναι διαχωρισμένες από τις κατοικίες άλλων ζώων.

Οι κατοικίες ζώων, όπου στεγάζονται ζώα τα οποία χρησιμοποιούνται για ποιοτικό έλεγχο που συνεπάγεται τη χρήση παθογόνων βιολογικών παραγόντων, θα πρέπει να έχουν κατάλληλο κλειστό περιβάλλον.

19. Η πρόσβαση στους χώρους παρασκευής θα πρέπει να είναι περιορισμένη μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Πρέπει δε κατά περίπτωση να τοιχοκολλώνται ακριβείς και σύντομες γραπτές διαδικασίες.

20. Η σχετική με τις εγκαταστάσεις τεκμηρίωση πρέπει να είναι άμεσα προσπελάσιμη στο γενικό αρχείο της μονάδας.

Ο χώρος και τα κτίρια της μονάδας πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες (με σχέδια και γραπτές επεξηγήσεις), ώστε να φαίνονται ακριβώς. Τόσο ο προορισμός και οι συνθήκες χρήσης όλων των χώρων όσο και οι βιολογικοί παράγοντες που υφίστανται επεξεργασία σ'αυτούς. Πρέπει επίσης να σημειώνεται με ακρίβεια η ροή των προσώπων και του προϊόντος.

Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα είδη ζώων που στεγάζονται στους κλωβούς ή σε άλλες κατοικίες μέσα στο χώρο της μονάδας.

Θα πρέπει επίσης να αναφέρονται οι εκτελούμενες δραστηριότητες στη γύρω περιοχή

Στα σχέδια των εγκαταστάσεων κλειστού περιβάλλοντος ή/και καθαρού χώρου πρέπει να περιγράφεται το σύστημα εξαερισμού με ένδειξη των στομιών εισαγωγής και εξαγωγής, των φίλτρων και των προδιαγραφών τους, του αριθμού των αλλαγών του αέρα ανά ώρα και των κλίσεων πίεσης. Πρέπει να αναφέρεται επίσης ποιες κλίσεις πίεσης παρακολουθούνται με μετρητή πίεσης.

Εξοπλισμός

21. Ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στις ιδιαίτερες απαιτήσεις της παρασκευής κάθε προϊόντος.

Πριν τεθεί σε λειτουργία, ο εξοπλισμός πρέπει να χαρακτηρίζεται από πλευράς επιδόσεων και να ελέγχεται ως προς την καταλληλότητά του και, στη συνέχεια, πρέπει να υποβάλλεται σε τακτικό έλεγχο καταλληλότητας και τακτική συντήρηση.

22. Όταν είναι απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να εξασφαλίζει ικανοποιητική πρωτεύουσα συγκράτηση των βιολογικών παραγόντων.

Θα πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί έτσι

ώστε να επιτρέπει την ευχερή και αποτελεσματική απολύμανση ή/και αποστείρωση, κατά περίπτωση.

23. Ο εξοπλισμός κλειστού κυκλώματος που χρησιμοποιείται για την πρωτεύουσα συγκράτηση βιολογικών παραγόντων πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί με τρόπο ώστε να αποτρέπονται οι τυχόν διαρροές ή ο σχηματισμός σταγονιδίων και αερολυμάτων.

Τα στόμια εισαγωγής και εξαγωγής αερίων θα πρέπει να προστατεύονται για να επιτυγχάνεται επαρκής συγκράτηση, π.χ. με τη χρήση υδρόφοβων φίλτρων αποστείρωσης.

Τα υλικά πρέπει να εισάγονται ή να αφαιρούνται με τη βοήθεια κλειστού συστήματος που να μπορεί να αποστειρωθεί ή ενδεχομένως σε κατάλληλη εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

24. Όταν είναι απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να αποστειρώνεται σωστά πριν χρησιμοποιηθεί, κατά προτίμηση με πεπιεσμένο ξηρό ατμό. Αν το είδος του εξοπλισμού δεν επιτρέπει την αποστείρωση με ατμό, μπορεί να χρησιμοποιείται άλλη μέθοδος. Είναι σημαντικό να μην προβλέπονται ορισμένα επιμέρους σκεύη και όργανα, όπως οι επιτραπέζιες φυγόκεντροι και τα υδατόλουτρα.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό, το διαχωρισμό ή τη συμπύκνωση ουσιών πρέπει να αποστειρώνεται ή να απολυμαίνεται τουλάχιστον κάθε φορά που αλλάζει το προϊόν για το οποίο χρησιμοποιείται. Θα πρέπει να μελετάται η επίδραση των μεθόδων αποστείρωσης στην αποδοτικότητα και την καταλληλότητα του εξοπλισμού για τον προσδιορισμό της διάρκειας ζωής του.

Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας.

25. Ο εξοπλισμός πρέπει να έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αποτρέπεται οποιαδήποτε σύγκυση μεταξύ διαφορετικών οργανισμών ή προϊόντων. Οι σωλήνες, οι βαλβίδες και τα φίλτρα πρέπει να αναγνωρίζονται ως προς τη λειτουργία τους.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί επωαστήρες για τα μολυσμένα και τα μη μολυσμένα δοχεία αλλά και γενικότερα για διαφορετικά κύτταρα ή οργανισμούς. Οι επωαστήρες που περιέχουν περισσότερους από έναν οργανισμούς ή τύπους κυττάρων είναι αποδεκτοί μόνον εφόσον λαμβάνονται επαρκή μέτρα για τη σφράγιση, την επιφανειακή απολύμανση και το διαχωρισμό των δοχείων. Τα δοχεία των καλλιέργειών κλπ. πρέπει να φέρουν ατομικές ετικέτες. Ο καθαρισμός και η απολύμανση των διαφόρων ειδών του εξοπλισμού μπορεί να παρουσιάζουν ιδιαίτερες δυσχέρειες και πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση βιολογικών παραγόντων ή προϊόντων πρέπει να έχει σχεδιαστεί και να χρησιμοποιείται με τρόπο ώστε να εμποδίζεται οποιαδήποτε σύγκυση μεταξύ τους. Όλα τα φυλασσόμενα είδη πρέπει να επισημαίνονται επακριβώς και ευκρινώς και να τοποθετούνται σε αδιαπέραστα δοχεία. Είδη όπως τα αποθέματα των μητρικών κυττάρων και οργανισμών -θα πρέπει να φυλάσσονται σε εξοπλισμό αποκλειστικής χρήσεως.

26. Όπου αυτό έχει εφαρμογή, π.χ. όταν απαιτείται έλεγχος της θερμοκρασίας, ο εξοπλισμός πρέπει να

είναι εφοδιασμένος με συστήματα καταγραφής ή/και συναγερμού.

Για να αποφεύγονται οι βλάβες, πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα προληπτικής συντήρησης συνδυασμένο με στατιστική ανάλυση τάσεων των καταγραφόμενων δεδομένων.

27. Η φόρτωση λυοφιλοποιητών επιβάλλει έναν κατάλληλο χώρο καθαρότητας/συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον.

Κατά την εκκένωση των λυοφιλοποιητών μολύνεται το άμεσο περιβάλλον. Κατά συνέπεια, για μεν τους λυοφιλοποιητές απλής εξόδου, ο καθαρός χώρος πρέπει να απολυμαίνεται πριν από την είσοδο σ' αυτούς κάθε νέας παρτίδας παρασκευής, εκτός εάν πρόκειται για τον ίδιο οργανισμό, οι δε δίθυροι λυοφιλοποιητές πρέπει να αποστειρώνονται μετά από κάθε κύκλο, εκτός αν ανοίγονται μέσα σε καθαρό χώρο.

Οι λυοφιλοποιητές πρέπει να αποστειρώνονται σύμφωνα με το σημείο 23. Σε περίπτωση εναλλασσόμενης παραγωγής, θα πρέπει να αποστειρώνονται τουλάχιστον μετά από κάθε εναλλαγή.

Ζώα και κατοικίες ζώων

28. Οι γενικές απαιτήσεις όσον αφορά την κατοικία, την περιποίηση και την απομόνωση των ζώων έχουν θεσπιστεί με την οδηγία 36/609/ΕΟΚ.

29. Οι κατοικίες των ζώων πρέπει να χωρίζονται από τις υπόλοιπες εγκαταστάσεις της παραγωγής και να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες.

30. Η κατάσταση της υγείας των ζώων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή πρέπει να προσδιορίζεται, να παρακολουθείται και να καταγράφεται. Η μεταχείριση ορισμένων ζώων θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τα καθοριζόμενα σε ειδικές μονογραφίες (π.χ. ομάδες ζώων απαλλαγμένες από συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς/SPF)

31. Τα ζώα, οι βιολογικοί παράγοντες και οι εκτελούμενες δοκιμές πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ενός συστήματος αναγνώρισης της ταυτότητας, ώστε να μην υπάρχει κανένας κίνδυνος σύγχυσης και να ελέγχονται όλοι οι πιθανοί κίνδυνοι.

Απολύμανση - Διάθεση των αποβλήτων

32. Η απολύμανση ή/και η διάθεση των στερεών και υγρών αποβλήτων μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση της παρασκευής ανοσολογικών προϊόντων. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να μελετώνται με προσοχή οι διαδικασίες και ο εξοπλισμός, που αποσκοπούν στην αποτροπή της μόλυνσης του περιβάλλοντος, καθώς και ο έλεγχος της καταλληλότητας τους και ο χαρακτηρισμός τους από πλευράς επιδόσεων.

Παραγωγή

33. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των προϊόντων, του συχνά μεγάλου αριθμού σταδίων που περιλαμβάνει η παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και της φύσης των βιολογικών διεργασιών, πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην πιστή εφαρμογή τρόπων εργασίας ελεγχμένης καταλληλότητας, στη συνεχή παρακολούθηση της παραγωγής σε όλα τα στάδια της και στους ελέγχους κατά τη διεργασία.

Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται ειδικά υπόψη οι πρώτες ύλες, τα θρεπτικά υλικά και η χρήση συστήματος ομάδων σπόρων.

Πρώτες ύλες

34. Η καταλληλότητα των πρώτων υλών πρέπει να είναι επακριβώς καθορισμένη σε έγγραφες προδιαγραφές, που πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία για τον προμηθευτή, τη μέθοδο παρασκευής, τη γεωγραφική προέλευση και το ζωικό είδος από το οποίο προέρχονται τα υλικά. Πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στις προδιαγραφές οι έλεγχοι των πρώτων υλών. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι οι μικροβιολογικοί έλεγχοι.

35. Τα αποτελέσματα των δοκιμών στις πρώτες ύλες πρέπει να είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Όταν οι δοκιμές απαιτούν πολύ χρόνο, (π.χ. ωά από ομάδες ζώων 8ΡΓ) μπορεί να είναι αναγκαίο να αρχίσει η επεξεργασία των πρώτων υλών πριν συγκεντρωθούν τα αποτελέσματα των αναλυτικών ελέγχων. Στις περιπτώσεις αυτές, η παράδοση τελικού προϊόντος προς πώληση υπόκειται στη λήψη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων από τις δοκιμές στις πρώτες ύλες.

36. Πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη γνώση του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο προμηθευτής όταν αξιολογούνται η καταλληλότητα μιας πηγής και η έκταση των απαιτούμενων δοκιμών ποιοτικού ελέγχου.

37. Για την αποστείρωση των πρώτων υλών προτιμάται κατά το δυνατόν η θερμική μέθοδος. Αν είναι απαραίτητο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι ελεγχμένης καταλληλότητας, π.χ. ακτινοβολήση.

Θρεπτικά υλικά

38. Η ικανότητα των θρεπτικών υλικών να καλύψουν την επιθυμητή ανάπτυξη θα πρέπει να έχει υποβληθεί εκ των προτέρων σε έλεγχο καταλληλότητας.

39. Τα θρεπτικά υλικά θα πρέπει κατά προτίμηση να αποστειρώνονται επί τόπου ή στην παραγωγή. Προτιμάται η θερμική αποστείρωση. Τα αέρια, θρεπτικά υλικά, οξέα, αλκάλεια, σφρολυτικοί παράγοντες και άλλα υλικά, που εισάγονται σε στείρες βιογεννήτριες, θα πρέπει και τα ίδια να είναι στείρα.

Σύστημα ομάδων σπόρων και τραπεζών κυττάρων

40. Για την αποτροπή των ανεπιθύμητων μεταβολών στις ιδιότητες, που μπορούν να προκύψουν από επανειλημμένες μερικές καλλιέργειες ή πολλές γενεές, η παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται με μικροβιακές καλλιέργειες, κυτταροκαλλιέργειες ή ιστοκαλλιέργειες ή με πολλαπλασιασμό σε έμβρυα και ζώα πρέπει να στηρίζεται σε σύστημα ομάδων σπόρων ή/και τραπεζών κυττάρων.

41. Ο αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμός, επώσεις 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.

42. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να χαρακτηρίζονται επαρκώς και να ελέγχονται για ξένες προσμίξεις. Πρέπει να καθορίζονται κριτήρια αποδοχής για τις νέες ομάδες σπόρων. Οι ομάδες σπόρων

και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται, να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης ή οποιαδήποτε αλλοίωση. Κατά την κατασκευή των ομάδων σπόρων και των τραπεζών κυττάρων, δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα εργασίες με άλλο ζωντανό ή μολυσματικό οργανισμό (π.χ. ιό ή κυτταρική σειρά) στον ίδιο χώρο ή από τα ίδια άτομα.

43. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται σε κατάλληλο περιβάλλον για να προστατεύονται τόσο οι ίδιες όσο και, αν έχει εφαρμογή, το προσωπικό που τις χειρίζεται και το εξωτερικό περιβάλλον.

44. Θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς η προέλευση ή η μορφή και οι συνθήκες αποθήκευσης του αναπαραγωγικού υλικού και να παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκτηση των σπόρων και των κυττάρων. Τα δοχεία για τη φύλαξη πρέπει να σφραγίζονται ερμητικά, να επισημαίνονται ευδιάκριτα και να διατηρούνται σε κατάλληλη θερμοκρασία. Οι συνθήκες αποθήκευσης πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα. Πρέπει επίσης να τηρείται μητρώο με απογραφή κάθε δοχείου.

45. Το υλικό αυτό πρέπει να το χειρίζεται μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό υπό την επίβλεψη ενός υπευθύνου. Διαφορετικές ομάδες σπόρων ή τράπεζες κυττάρων πρέπει να φυλάσσονται με τρόπο ώστε να αποτρέπονται τα σφάλματα λόγω σύγχυσης ή αλληλομόλυνσης. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων συνιστάται να μοιράζονται και τα διάφορα μέρη τους να φυλάσσονται σε διαφορετικές θέσεις ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ολικής απώλειας.

Γενικές αρχές για τον τρόπο εργασίας

46. Κατά τη διάρκεια των διεργασιών παρασκευής θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός σταγονιδίων και η δημιουργία αφρού. Οι εργασίες φυγοκέντρησης και ανάμιξης, που μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό σταγονιδίων, θα πρέπει να εκτελούνται σε κατάλληλους χώρους κλειστού περιβάλλοντος ή καθαρούς/κλειστού περιβάλλοντος, ώστε να παρεμποδίζεται η μετάδοση ζώντων οργανισμών.

47. Οι τυχαίες εκχύσεις, ιδίως ζώντων οργανισμών, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ταχύτητα και ασφάλεια. Για κάθε οργανισμό θα πρέπει να έχουν καθοριστεί απολυμαντικά μέτρα ελεγχμένης καταλληλότητας. Όταν πρόκειται για διαφορετικά στελέχη του ίδιου βακτηριακού είδους ή για παρεμφερείς ιούς, η απολυμαντική τεχνική πρέπει να έχει υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας μόνον για ένα από αυτά, εκτός αν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς την αντοχή τους στο ή στα χρησιμοποιημένα μέσα.

48. Οι εργασίες που συνεπάγονται μεταφορά υλικών πωσ στείρων θρεπτικών υλικών, καλλιεργειών ή προϊόντων, πρέπει να εκτελούνται κατά το δυνατόν σε προαποστειρωμένα κλειστά συστήματα. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, οι σχετικές εργασίες πρέπει να προστατεύονται με εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

49. Η προσθήκη υλικών ή καλλιεργειών σε βιογεννήτριες και άλλα δοχεία πρέπει να επιτελείται σε επιμελώς ελεγχόμενες συνθήκες, ώστε να εξασφαλίζεται η

απουσία μόλυνσεως. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή για τη διασφάλιση της ορθής σύνδεσης των δοχείων κατά την προσθήκη καλλιεργειών.

50. Όταν είναι απαραίτητο, για παράδειγμα όταν στον ίδιο χώρο λειτουργούν δύο ή περισσότερες συσκευές ζύμωσης, τα στόμια δειγματοληψίας και προσθηκών καθώς και οι σύνδεσμοι (μετά τη σύνδεση, πριν από τη ροή του προϊόντος και κατόπιν πριν από την αποσύνδεση) πρέπει να αποστειρώνονται με ατμό. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να είναι αποδεκτές η χημική απολύμανση των στομιών και η προστασία των συνδεσμολογιών με εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

51. Ο εξοπλισμός, τα γυάλινα σκεύη, οι εξωτερικές επιφάνειες των περιεκτών των προϊόντων και τα υπόλοιπα συναφή είδη πρέπει, πριν μεταφερθούν από έναν χώρο κλειστού περιβάλλοντος, να απολυμαίνονται με μέθοδο ελεγχμένης καταλληλότητας (βλ. σημείο 47 παραπάνω). Η τεκμηρίωση των παρτίδων μπορεί να αντιπροσωπεύει ιδιαίτερο πρόβλημα. Μόνον τα απολύτως απαραίτητα έγγραφα που απαιτεί η εκτέλεση των εργασιών σύμφωνα με τα πρότυπα ΟΠΠ πρέπει να εισέρχονται και να εξέρχονται από το χώρο. Αν έχουν εμφανώς μολυνθεί, π.χ. από κηλίδες ή αερολύματα, ή αν ο χρησιμοποιούμενος οργανισμός είναι εξωτικός, τότε πρέπει είτε να απολυμανθούν επαρκώς τα έγγραφα μέσω μιας διάβασης για εξοπλισμό ή τα στοιχεία που περιέχουν να διαβιβαστούν έξω από το χώρο με φωτοαντίγραφα ή fax.

52. Τα υγρά ή στερεά απόβλητα, όπως τα θραύσματα μετά τη συλλογή ωών, οι φιάλες καλλιεργειών μιας χρήσης, οι καλλιέργειες ή οι βιολογικοί παράγοντες που απορρίπτονται, είναι προτιμότερο να αποστειρώνονται ή να απολυμαίνονται πριν από την απομάκρυνση τους από τους χώρους κλειστού περιβάλλοντος. Σε ορισμένες πάντως περιπτώσεις υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις, όπως η χρήση σφραγισμένων δοχείων ή σωληνώσεων.

53. Τα υλικά και αντικείμενα, συμπεριλαμβανομένης της τεκμηρίωσης, που εισέρχονται στην αίθουσα παραγωγής πρέπει να ελέγχονται με προσοχή ώστε να είναι βέβαιο ότι εισάγονται μόνο τα υλικά που συνδέονται με την παραγωγή. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα, που να διασφαλίζει ότι τα εισερχόμενα υλικά σε έναν χώρο αντιστοιχούν με τα εξερχόμενα, ώστε να μην συσσωρεύονται στον εν λόγω χώρο.

54. Η εισαγωγή θερμοσταθερών υλικών και αντικειμένων θα πρέπει να εισάγονται στους καθαρούς χώρους ή στους καθαρούς/κλειστού περιβάλλοντος χώρους μέσω δίθυρου αυτοκλείστου ή κλιβάνου. Τα θερμοσταθή υλικά και αντικείμενα θα πρέπει να εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με θύρες εφοδιασμένες με σύστημα μανδάλωσης, όπου και απολυμαίνονται. Η αποστείρωση των υλικών και αντικειμένων σε άλλο χώρο είναι αποδεκτή, με την προϋπόθεση να καλύπτονται με διπλό περιτύλιγμα και να εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με τις κατάλληλες προφυλάξεις.

55. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μόλυνσης ή οποιασδήποτε σύγχυσης κατά τις επωάσεις. Θα πρέπει να εφαρμόζεται διαδικασία καθαρισμού και απολύμανσης για τους επωαστήρες ενώ τα δοχεία που εισάγονται σ'αυτούς πρέπει να επισημαίνονται επιμελώς και επακριβώς.

56. Εκτός από την περίπτωση των εργασιών ανάμιξης και μετέπειτα πλήρωσης (ή όταν χρησιμοποιούνται περικόκιστα συστήματα), σε κάθε δεδομένη στιγμή πρέπει να υφίσταται επεξεργασία μόνον ένας βιολογικός παράγοντας στην αίθουσα παραγωγής. Οι αίθουσες παραγωγής πρέπει να απολυμαίνονται αποτελεσματικά πριν από την επεξεργασία διαφορετικών εμβίων βιολογικών παραγόντων.

57. Τα προϊόντα πρέπει να αδρανοποιούνται με την προσθήκη αδρανοποιητικών μέσων υπό επαρκή ανάδευση. Στη συνέχεια, το μίγμα πρέπει να μεταγγίζεται σε ένα δεύτερο στερό δοχείο, εκτός εάν το μέγεθος και το σχήμα του πρώτου δοχείου επιτρέπουν την ευχερή αναστροφή και ανακίνηση του, ώστε όλες οι εσωτερικές του επιφάνειες να διαβρέχονται με το τελικό μίγμα καλλιέργειας/αδρανοποιητικού μέσου.

58. Τα δοχεία που περιέχουν αδρανοποιημένο προϊόν δεν πρέπει να ανοίγονται ούτε πρέπει να λαμβάνονται από αυτά δείγματα σε χώρους όπου υπάρχουν έμβιοι βιολογικοί παράγοντες. Κάθε επόμενη επεξεργασία αδρανοποιημένων προϊόντων πρέπει να επιτελείται σε καθαρό χώρο βαθμού καθαρότητας Α-Β ή με περικόκιστο εξοπλισμό χρησιμοποιούμενο αποκλειστικά για αδρανοποιημένα προϊόντα.

59. Πρέπει να προβλέπεται έλεγχος καταλληλότητας για τις μεθόδους αποστείρωσης, απολύμανσης, απομάκρυνσης ιών και αδρανοποίησης.

60. Οι εργασίες πλήρωσης πρέπει να εκτελούνται το ταχύτερο δυνατόν μετά την παραγωγή. Οι περιεκτές χύμα προϊόντος προς πλήρωση θα πρέπει να σφραγίζονται, να επισημαίνονται κατάλληλα και να φυλάσσονται σε καθορισμένες συνθήκες θερμοκρασίας.

61. Πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα που να εξασφαλίζει την πληρότητα και το κλείσιμο των περιεκτών μετά την πλήρωση.

62. Τα φιαλίδια που περιέχουν έμβιους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να πωματίζονται με τρόπο ώστε να είναι βέβαιο ότι δεν μολύνονται άλλα προϊόντα ούτε υπάρχει διαφυγή των εμβίων παραγόντων σε άλλους χώρους ή στο εξωτερικό περιβάλλον.

63. Ενδέχεται για πολλούς λόγους να μεσολαβεί κάποιος χρόνος ανάμεσα στην πλήρωση των τελικών περιεκτών και στην επισήμανση και συσκευασία τους. Οι προδιαγραφές θα πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες για την αποθήκευση των μη επισημασμένων περιεκτών ώστε να εμποδίζεται οποιαδήποτε σύγχυση και να εξασφαλίζονται ικανοποιητικές συνθήκες αποθήκευσης. Πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποθήκευση θερμοασταθών ή φωτοευαίσθητων προϊόντων και να καθορίζονται οι θερμοκρασίες αποθήκευσης.

64. Για κάθε στάδιο της παραγωγής, η απόδοση σε προϊόν πρέπει να παραβάλλεται με την αναμενόμενη από την αντίστοιχη διεργασία. Οι τυχόν σημαντικές διαφορές θα πρέπει να διερευνώνται.

Ποιοτικός έλεγχος

65. Οι έλεγχοι κατά τις διεργασίες 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 διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, θα πρέπει να διενεργούνται σε κατάλληλο στάδιο της παραγωγής.

66. Ενδέχεται να είναι αναγκαίο να φυλάσσονται δείγματα από τα ενδιάμεσα προϊόντα σε κανές ποσότητες και σε κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, ώστε να είναι δυνατή η επανάληψη ή η επικύρωση ενός ελέγχου παρτίδας.

67. Στη διάρκεια μιας διεργασίας παραγωγής ενδέχεται να απαιτείται συνεχής παρακολούθηση δεδομένων π.χ. παρακολούθηση των φυσικών παραμέτρων στη ζύμωση.

68. Οι συνεχείς καλλιέργειες βιολογικών προϊόντων αποτελούν κοινή πρακτική και πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου που απορρέουν από αυτόν τον τύπο μεθόδου παραγωγής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6 ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΕΡΙΑ

Αρχή

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 των ΚΚΠ και των παραρτημάτων που ισχύουν, τα πρότυπα φαρμακοποιίας και τις ακόλουθες λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές.

2.Προσωπικό

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

2.2. Όλα τα μέλη του προσωπικού που συμμετέχουν στην παρασκευή ιατρικών αερίων πρέπει να κατανοούν τις απαιτήσεις των ΚΚΠ 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.

3.Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός Εγκαταστάσεις

3.1.1. 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.

3.1.2. 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 τακτοποιη-

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

3.1.3. 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 άδειων 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.

3.2. Εξοπλισμός

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

3.2.2. 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 κατανεμητές 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 κατανεμητή. (Η χρησιμοποίηση κατανεμητών πλήρωσης και βαλβίδων σύνδεσης των περιεκτών μπορεί να υπόκειται σε διεθνή ή εθνικά πρότυπα.)

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

3.2.4 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 των ΚΚΠ. 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.

3.2.5. 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 υγροποιημένα 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.

4. Τεκμηρίωση

4.1. 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 5.3.5)
- 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.

5. Παραγωγή

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

5.2. Παραγωγή χύμα

5.2.1. 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.

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

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

5.2.4. Τα στάδια διαχωρισμού και καθαρισμού πρέπει να υποβάλλονται σε επικύρωση αξιοπιστίας ως προς την αποτελεσματικότητα 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.

5.2.5. 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.

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

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

5.2.8. Η παρασκευη αερίου πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς ως προς την ποιότητα και τις προσμεμίξεις.

5.2.9. 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.

5.2.10. 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 συνδέσεων.

5.2.11. 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.

5.2.12 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.

5.3. Εμφιάλωση και επισήμανση

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

5.3.2. 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 κατα-

κράτησης ελάχιστης πίεσης ώστε να υπάρχει επαρκής προστασία από επιμόλυνση.

5.3.3. Οι κατανεμητές εμφιάλωσης ιατρικών αερίων και οι οβίδες πρέπει να προορίζονται αποκλειστικά για συγκεκριμένο ιατρικό αέριο ή για συγκεκριμένο μείγμα ιατρικών αερίων (βλέπε επίσης 3.2.2). Πρέπει να εφαρμόζεται ένα σύστημα που να εξασφαλίζει την ιχνηλασιμότητα των οβίδων και των βαλβίδων.

5.3.4. 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.

5.3.5. 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.

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

- έλεγχο για τον καθορισμό της εναπομένουσας πίεσης (>3 έως 5 03Γ) 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.

- εξωτερικό οπτικό 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 κρουογικών 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.

5.3.7. Οι οβίδες που επιστρέφονται για επαναπλήρωση πρέπει να προετοιμάζονται πολύ προσεκτικά ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Για τα συμπίεσιμα αέρια πρέπει να επιτυγχάνεται ανώτατη θεωρητική περιεκτικότητα σε προσμεμίξεις 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 εναπομένουσας αερίου σε κάθε περιέκτη.

5.3.8. 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.

5.3.9. 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.

6. Έλεγχος ποιότητας

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

6.2. 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.

6.3. Το χύμα ιατρικό αέριο πρέπει να απελευθερώνεται για πλήρωση, (βλέπε 5.2.12)

6.4. 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.

6.5. 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 (αδιάκοπο) 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.

6.6. 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.

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

6.8. 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.

6.9. 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.

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

6.11. 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 κρουγονικά δοχεία που διατηρούνται από πελάτες πρέπει να ελέγχονται περιοδικά, ώστε να βεβαιώνεται ότι το περιεχόμενο πληροί τις απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας.

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

7. Αποθήκευση και απελευθέρωση

7.1. Οι γεμάτες οβίδες πρέπει να φυλάσσονται σε κεράντινα έως ότου απελευθερωθούν από το ειδικευμένο πρόσωπο.

7.2. 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.

7.3. Η διεύθεση 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" (FIFO) (P1-Po).

7.4. 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.

Γλωσσάριο

Στη συνέχεια παρατίθενται οι όροι που αφορούν στην παρασκευή ιατρικών αερίων και που δεν αναφέρονται στο γλωσσάριο του ισχύοντος οδηγού του PIC/S για τους ΚΚΠ, αλλά χρησιμοποιούνται στο παρόν παράρτημα.

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 -50°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 1.13 bar και θερμοκρασία κάτω των -150°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 $+150^{\circ}\text{C}$ ή με τάση ατμών που υπερβαίνει τα 3 bar (300 KPa) στους $+50^{\circ}\text{C}$. (ISO 10286)

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.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΥΤΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

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

Εγκαταστάσεις

Αποθηκευτικοί χώροι

1. Τα ακατέργαστα (π.χ. ανεπεξέργαστα) φυτά πρέπει να φυλάσσονται σε χωριστούς χώρους. 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 ακατέργαστο φυτό και για να αποτρέπει η διασταυρούμενη επιμόλυνση. Οι περιέκτες πρέπει να τοποθετούνται με τρόπο που να επιτρέπει την ελεύθερη κυκλοφορία του αέρα.

2. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην καθαριότητα και στη σωστή συντήρηση των αποθηκευτικών χώρων, ιδίως όταν σ' αυτούς δημιουργείται σκόνη.

3. 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

4. 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 επιμόλυνση, π.χ. με απαγωγούς, εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως κλπ.

Τεκμηρίωση

Προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες

5. Εκτός από τα δεδομένα που αναφέρονται στο γενικό μέρος του οδηγού (κεφάλαιο 4 σημείο 4.11), 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. Λιναίου)

- 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 ξηράσεως

- 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 μυκηττίας 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

6. Στις οδηγίες για την επεξεργασία θα πρέπει να περιγράφονται οι διάφορες εργασίες που εκτελούνται με το ακατέργαστο φυτό, όπως ξήρανση, λειοτριβήση και κοσκίνισμα και να αναφέρονται ο χρόνος και οι θερμοκρασίες ξήρανσης, καθώς και οι μέθοδοι για τον έλεγχο του μεγέθους των θραυσμάτων ή των σωματιδίων. Θα πρέπει επίσης να περιγράφεται το κοσκίνισμα ασφαλείας ή άλλη μέθοδος για την απομάκρυνση των ξένων υλών.

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. (κατευθυντήριες σημειώσεις «Ποιότητα των φυτοφαρμακευτικών φαρμάκων» Τόμος III «Οι κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση»)

Δειγματοληψία

7. 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.

Ποιοτικός έλεγχος

8. 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 ανεπεξέργαστων φυτών κλπ.

9. Η ποιότητα και η ταυτότητα των φυτοφαρμακευτικών σκευασμάτων και των τελικών προϊόντων θα πρέπει να ελέγχονται όπως περιγράφεται στις κατευθυντήριες σημειώσεις «Ποιότητα των φυτοφαρμακευτικών φαρμάκων».

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ ΚΑΙ
ΥΛΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

Αρχή

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 ποιοτικής διασφάλισης.

Σημείωση: Με τη δειγματοληψία ασχολείται το Κεφάλαιο 6 του Οδηγού Κανόνων Καλής Παρασκευής σημεία 6.11. έως 6.14. Οι συμπληρωματικές αυτές κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν πρόσθετες υποδείξεις για τη δειγματοληψία των πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας.

Προσωπικό

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

- σχέδια δειγματοληψίας,
- γραπτές διαδικασίες δειγματοληψίας,
- τις τεχνικές και τον εξοπλισμό για τη δειγματοληψία,
- τους κινδύνους διασταυρούμενης επιμόλυνσης,
- τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται όσον αφορά τις ασταθείς και /ή στείρες ουσίες,
- τη σημασία της εξωτερικής εμφάνισης των υλικών, περιεκτών και ετικετών,
- τη σημασία της καταγραφής κάθε απροσδόκητου ή ασυνήθους περιστατικού.

Πρώτες ύλες

2. 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 επικυρωμένης αξιοπιστίας που εξασφαλίζει ότι κανένας απολύτως περιέκτης πρώτων υλών δεν θα περιέχει λανθασμένη ένδειξη ταυτότητας στην ετικέτα του.

3. Η εν λόγω επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τουλάχιστον τις ακόλουθες πτυχές:

- το είδος και τη νομική υπόσταση του παραγωγού και του προμηθευτή και την κατανόηση από αυτούς των απαιτήσεων που προβλέπονται στους κανόνες καλής παρασκευής για τη φαρμακοβιομηχανία,

- το σύστημα ποιοτικής διασφάλισης του παραγωγού των πρώτων υλών,

- τις συνθήκες παρασκευής υπό τις οποίες παράγεται και ελέγχεται η πρώτη ύλη,
- τη φύση της πρώτης ύλης και τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία θα χρησιμοποιηθεί.

Με τις διευθετήσεις αυτές, είναι δυνατόν να γίνει αποδεκτή μία διαδικασία επικύρωσης αξιοπιστίας, η οποία απαλλάσσει από την υποχρέωση ελέγχου κάθε εισερχομένου περιέκτη πρώτης ύλης για:

- πρώτες ύλες που προέρχονται από τον ίδιο παραγωγό ή εργοστάσιο,
- πρώτες ύλες που έρχονται απευθείας από τον παραγωγό ή σε σφραγισμένο περιέκτη του παραγωγού εφόσον αυτός έχει αποδειχθεί αξιόπιστος και εφ' όσον ο αγοραστής (ο παραγωγός του φαρμακευτικού προϊόντος) ή ένας επισήμως εξουσιοδοτημένος φορέας διενεργούν τακτικούς ελέγχους του συστήματος ποιοτικής διασφάλισης του εν λόγω παραγωγού.

Η επικύρωση αξιοπιστίας μιας διαδικασίας δεν είναι πιθανό να παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα όταν πρόκειται για:

- πρώτες ύλες των οποίων οι προμηθευτές είναι μεσάζοντες και ο παραγωγός άγνωστος ή δεν υποβάλλεται σε έλεγχο,
- πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται σε παρεντερικά σκευάσματα.

4. 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 ελήφθησαν 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 αναμιχθούν 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.

Υλικά συσκευασίας

5. Στο σχέδιο δειγματοληψίας για τα υλικά συσκευασίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τουλάχιστον τα ακόλουθα: η παραληφθείσα ποσότητα, η απαιτούμενη ποιότητα, η φύση του υλικού (π.χ. πρωτογενή υλικά συσκευασίας και/ή τυπωμένα υλικά συσκευασίας), οι μέθοδοι παραγωγής και οι γνώσεις σχετικά με το σύστημα διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο παραγωγός των υλικών συσκευασίας οι οποίες προκύπτουν από σχετικούς ελέγχους. Ο αριθμός των λαμβανομένων δειγμάτων προσδιορίζεται στατιστικά και καθορίζεται σε σχέδιο δειγματοληψίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΥΓΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ
ΜΟΡΦΩΝ ΚΡΕΜΩΝ ΚΑΙ ΑΛΟΙΦΩΝ

Αρχή

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.

Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

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

2. Ο σχεδιασμός και η εγκατάσταση των δεξαμενών, περιεκτών, σωληνώσεων και αντλιών πρέπει να γίνεται κατά τρόπο που να επιτρέπει τον άμεσο καθορισμό τους και, αν είναι αναγκαίο, την άμεση απολύμανσή 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.

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

Παραγωγή

4. Καθορίζεται και παρακολουθείται η χημική και μικροβιολογική ποιότητα του νερού που χρησιμοποιείται στην παραγωγή. Το σύστημα παροχής νερού συντηρείται με ιδιαίτερη προσοχή για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μικροβιακής εξάπλωσης. Μετά από κάθε χημική απολύμανση των συστημάτων παροχής νερού ακολουθεί έκπλυση με διαδικασίες επικυρωμένης αξιοπιστίας, προκειμένου να εξασφαλιστεί η πλήρης απομάκρυνση του απολυμαντικού.

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

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

7. Υλικά που είναι δυνατόν να αφήνουν ίνες ή άλλα επιμολυντικά στοιχεία, όπως χαρτόνια ή ξύλινες παλέτες, δεν πρέπει να εισέρχονται σε χώρους όπου είναι εκτεθειμένα προϊόντα ή καθαροί περιέκτες.

8. Λαμβάνεται φροντίδα για τη διατήρηση της ομοιογένειας των μιγμάτων, αιωρημάτων κλπ. κατά την

πλήρωση. Πρέπει να επικυρώνεται η αξιοπιστία 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 διατήρησης της ομοιογένειας.

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10

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

Αρχή

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

Γενικά

1. Δύο είναι οι συνήθειες 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 εξατμίσεως.

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.

Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

2. Η παρασκευή και η πλήρωση διεξάγονται κατά το δυνατόν σε κλειστό σύστημα.

3. 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 το περιβάλλον βαθμίδας D του-

λάχιστον και η πρόσβαση σε αυτόν να γίνεται μέσω αεροφρακτών.

Παραγωγή και Ποιοτικός έλεγχος

4. Οι βαλβίδες σταθερών δόσεων για αερολύματα είναι πολυπλοκότερες από μηχανική άποψη απ' ό,τι τα περισσότερα εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική. Για την περίπτωση αυτή θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες προδιαγραφές και μέθοδοι δειγματοληψίας και δοκιμής. Η επιθεώρηση του συστήματος διασφάλισης ποιότητας που ακολουθεί ο κατασκευαστής της βαλβίδας έχει ιδιαίτερη σημασία.

5. 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 εφόσον αυτό είναι δυνατόν.

6. Οι περιέκτες και οι βαλβίδες καθορίζονται με διαδικασία της οποίας η αξιοπιστία έχει επικυρωθεί για τη χρήση του προϊόντος προκειμένου να διασφαλιστεί 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 γραμμή πληρώσεως ή καθαρίζονται στην γραμμή αμέσως πριν από την πλήρωσή τους.

7. Λαμβάνονται μέτρα για την διασφάλιση της ομοιογένειας των εναιωρημάτων στο σημείο πληρώσεως καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας πλήρωσης.

8. 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.

9. 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 μολύνσεων ή καταλοίπων υγρασίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 11

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΗΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΜΗΧΑΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Αρχή

Η καθιέρωση των μηχανογραφικών συστημάτων στα συστήματα παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης και της εναποθήκευσης, της διανομής και του ποιοτικού ελέγχου δεν απαλλάσσει από την ανάγκη τηρήσεως των σχετικών αρχών που καθορίζονται σε άλλα σημεία

του οδηγού. Η αντικατάσταση μιας χειροκίνητης λειτουργίας με ένα μηχανογραφικό δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να οδηγεί σε υποβάθμιση της ποιότητας του προϊόντος ή της ποιοτικής διασφάλισης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος απώλειας ορισμένων πλευρών του προηγούμενου συστήματος δεδομένου ότι μειώνεται η συμμετοχή χειριστών.

Προσωπικό

1. Είναι ουσιώδες να υπάρχει ιδιαίτερη στενή συνεργασία μεταξύ του κεντρικού 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 που 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.

Έλεγχος της καταλληλότητας

2. 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 αν 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.

Σύστημα

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

4. 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.

5. Το λογισμικό αποτελεί καθοριστικό στοιχείο ενός μηχανογραφικού συστήματος. Ο χρήστης ενός τέτοιου λογισμικού πρέπει να λαμβάνει κάθε εύλογο μέτρο για να εξασφαλίσει ότι κατά παραγωγή του τηρήθηκε σύστημα ποιοτικής διασφάλισης.

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

7. Ένα σύστημα που χρησιμοποιεί υπολογιστή, προτού τεθεί σε λειτουργία, ελέγχεται διεξοδικά και επιβεβαιώνεται ότι είναι ικανό να οδηγήσει στα επιθυμη-

τά 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

8. 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 αδειάς 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.

9. Σε περίπτωση χειροκίνητης εισαγωγής κρίσιμων δεδομένων (π.χ. του βάρους και του αριθμού παρτίδας ενός συστατικού κατά την κατανομή στην παραγωγή θα πρέπει να ελέγχεται επιπλέον η ακρίβεια της πραγματοποιούμενης εγγραφής. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να διενεργηθεί είτε από έναν δεύτερο χειριστή είτε με ηλεκτρονικά μέσα ηλεγμένης καταλληλότητας.

10. 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 το σκοπό αυτό. Οποιαδήποτε μεταβολή στην εισαγωγή κρίσιμων δεδομένων πρέπει να πραγματοποιείται κατόπιν αδειάς και να καταχωρείται με την αιτιολόγηση της. Ένα σύστημα που παρέχει πλήρη εγγραφή όλων των καταχωρήσεων και τροποποιήσεων (ελεγκτική ιχνηλάτηση) πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη.

11. Οι μεταβολές ενός συστήματος ή ενός προγράμματος υπολογιστή γίνονται μόνο με καθορισμένη διαδικασία που περιλαμβάνει εξακρίβωση της καταλληλότητας, έλεγχο, έγκριση και θέση σε εφαρμογή της αλλαγής. Αυτού του είδους οι μεταβολές τίθενται σε εφαρμογή μόνο με την έγκριση του υπευθύνου για το σχετικό τμήμα του συστήματος και καταγράφονται. Για κάθε σημαντική τροποποίηση πρέπει να ελέγχεται η καταλληλότητα.

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

13. Τα δεδομένα πρέπει να ασφαλιζονται με φυσικά ή ηλεκτρονικά μέσα από κάθε σκόπιμη ή τυχαία φθορά και σύμφωνα με το σημείο 4.9. του οδηγού.

Η δυνατότητα πρόσβασης στα αποθηκευμένα δεδομένα, η ανθεκτικότητά τους στο χρόνο και ακρίβεια 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.

14. 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.

15. Για τα συστήματα που απαιτείται να λειτουργήσουν σε περίπτωση βλάβης πρέπει να διατίθενται κατάλληλες εναλλακτικές διευθετήσεις. Ο απαιτούμενος χρόνος για τη θέση σε λειτουργία των εναλλακτικών διευθετήσεων εξαρτάται από το κατά πόσο επείγουσα 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.

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

17. Απαιτείται ο καθορισμός διαδικασίας για την καταγραφή και ανάλυση σφαλμάτων καθώς και τη λήψη επανορθωτικών μέτρων.

18. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται εξωτερικοί οργανισμοί για την παροχή υπηρεσιών πληροφορικής πρέπει να υπάρχει επίσημη συμφωνία που περιλαμβάνει με σαφή τρόπο τις ευθύνες του εξωτερικού οργανισμού (βλ. κεφάλαιο 7).

19. Όταν η ελευθέρωση των παρτίδων για πώληση ή διάθεση 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.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 12

ΧΡΗΣΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

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

Εισαγωγή

Κατά τη διεργασία 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 ακτινοβολίας: η ακτινοβολία με ακτίνες γ από ραδιενεργό πηγή και η ακτινοβολία με ηλεκτρόνια υψηλής ενεργείας (ακτινοβολία Β) από επιταχυντή ηλεκτρονίων.

Ακτινοβολία με ακτίνες γ: χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές μέθοδοι επεξεργασίας:

(i) Ασυνεχής μέθοδος: 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 εξαγει από το θάλαμο.

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

1. Η κατεργασία με ακτινοβολήση μπορεί να γίνει είτε από τον ίδιο τον παρασκευαστή φαρμακευτικών προϊόντων ή από έναν φορέα εκμετάλλευσης μονάδας ακτινοβολήσης, βάσει συμβολαίου («συμβεβλημένος παρασκευαστής»), πρέπει δε και οι δύο να κατέχουν κατάλληλη άδεια παρασκευής.

2. Ο παρασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων είναι υπεύθυνος για την ποιότητα του προϊόντος, στην οποία εμπεριέχεται η επίτευξη των στόχων της ακτινοβολήσης. Ο συμβεβλημένος φορέας εκμετάλλευσης της μονάδας ακτινοβολήσης αναλαμβάνει την ευθύνη να εξασφαλίσει ότι η απαιτούμενη από τον παρασκευαστή δόση ακτινοβολίας πράγματι παρέχεται στον περιέκτη ακτινοβολήσης (δηλαδή στον εξώτατο περιέκτη, μέσα στον οποίο ακτινοβολούνται τα προϊόντα).

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

Δοσιμετρία

4. Η δοσιμετρία ορίζεται και 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 διεργασίας.

5. 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.

6. Κατά κανόνα πρέπει να χρησιμοποιείται το ίδιο όργανο για τη χάραξη της καμπύλης 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.

7. 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.

8. 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.

Επικύρωση αξιοπιστίας της διαδικασίας

9. Επικύρωση αξιοπιστίας είναι η διαδικασία με την οποία αποδεικνύεται ότι η διεργασία, δηλαδή η παροχή

στο προϊόν της δόσης που επιδιώκεται να απορροφηθεί, θα οδηγήσει στην επίτευξη των αναμενόμενων αποτελεσμάτων. Οι σχετικές με την επικύρωση αξιοπιστίας απαιτήσεις εκτίθενται πληρέστερα στις κατευθυντήριες σημειώσεις για τη «χρήση ιονιζουσών ακτινοβολιών στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων».

10. Η επικύρωση αξιοπιστίας πρέπει να περιλαμβάνει δοσολογική χαρτογράφηση για τον προσδιορισμό της κατανομής της απορροφώμενης δόσης στον περιέκτη ακτινοβολήσης, όταν αυτός πληρούται με προϊόν σε καθορισμένη διάταξη.

11. Οι προδιαγραφές για τις διεργασίες ακτινοβολήσης πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α. λεπτομερή στοιχεία για τη συσκευασία του προϊόντος,

β. τον ή τους τύπους φορτώσεως του προϊόντος στον περιέκτη ακτινοβολήσης. Όταν ο περιέκτης 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 περιεκτών ακτινοβολήσης γύρω από την πηγή ακτινοβολίας (ασυνεχής μέθοδος) ή η 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 στον περιέκτη ακτινοβολήσης, καθώς και τη σχετική δοσιμετρία ρουτίνας για την παρακολούθηση της εν λόγω απορροφώμενης δόσης,

ζ. άλλες παραμέτρους της διεργασίας, 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 διεργασίας ακτινοβολήσης πρέπει να αποτελούν τμήμα του εν λόγω συμβολαίου.

Δοκιμαστική λειτουργία της μονάδας ακτινοβολήσης
Γενικά

12. 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 διεργασίας. Στο πλαίσιο του παρόντος παραρτήματος, προκαθορισμένα όρια είναι οι μέγιστες και οι ελάχιστες τιμές δόσης που επιδιώκεται να απορροφηθούν από το τον περιέκτη ακτινοβολήσης. Δεν πρέπει να μπορούν να σημειωθούν διακυμάνσεις στη λειτουργία της μονάδας, που να έχουν ως αποτέλεσμα την παροχή δόσης στον περιέκτη ακτινοβολήσης εκτός των παραπάνω οριακών τιμών, εν αγνοία του φορέα εκμετάλλευσης.

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

α) Σχεδιασμό

β) Δοσολογική χαρτογράφηση

γ) Τεκμηρίωση

δ) Ανάγκη για επαναληπτική δοκιμαστική λειτουργία

Διατάξεις ακτινοβολήσης με ακτίνες γ

14. Σχεδιασμός

Η απορροφώμενη δόση που δέχεται ένα συγκεκριμένο μέρος του περιέκτη ακτινοβολήσης σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο στοιχείο 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 περιέκτη
- γ) τη διάρκεια ακτινοβολήσης, που ελέγχεται από τη ρύθμιση του χρονοδιακόπτη ή την ταχύτητα του μεταφορικού συστήματος

δ) τη σύσταση και την πυκνότητα του υλικού, συμπεριλαμβανομένων των υπολοίπων προϊόντων, που παρεμβάλλεται μεταξύ της πηγής και του συγκεκριμένου μέρους του περιέκτη.

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

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

17. Δοσολογική χαρτογράφηση

Για τη δοσολογική χαρτογράφηση, στη διάταξη ακτινοβολήσης πρέπει να τοποθετούνται περιέκτες ακτινοβολήσης γεμάτοι με δοκιμαστικά ομοιώματα προϊόντων ή με αντιπροσωπευτικά προϊόντα ενιαίας πυκνότητας. Τα δοσόμετρα πρέπει να τοποθετούνται σε τρεις τουλάχιστον γεμάτους περιέκτες ακτινοβολήσης, που κινούνται διαμέσου της διάταξης ακτινοβολήσης περιβαλλόμενοι από όμοιους περιέκτες ή δοκιμαστικά ομοιώματα προϊόντων. Αν το φορτίο του προϊόντος στους περιέκτες ακτινοβολήσης δεν είναι ομοιόμορφο, πρέπει να τοποθετούνται δοσόμετρα σε περισσότερους περιέκτες.

18. Η τοποθέτηση των δοσιμέτρων εξαρτάται από το μέγεθος του περιέκτη ακτινοβολήσης. Προκειμένου π.χ. για περιέκτες διαστάσεων μέχρι $1 \times 1 \times 0,5$ cm κατάλληλος είναι σχηματισμός σε τρισδιάστατο κάναβο 20 cm από το ένα άκρο στο άλλο του περιέκτη, συνπεριλαμβανομένων των εξωτερικών επιφανειών του. Αν οι αναμενόμενες θέσεις της ελάχιστης και της μέγιστης τιμής δόσης είναι γνωστές από προηγούμενο χαρακτηρισμό των επιδόσεων της διάταξης ακτινοβολήσης, μπορούν να αφαιρεθούν δοσόμετρα από σημεία μέσης τιμής δόσης και να επανατοποθετηθούν με τρόπο ώστε να σχηματίζουν κάναβο των 10 cm στα σημεία ακραίων τιμών δόσης.

19. Η διαδικασία αυτή καταλήγει στον καθορισμό ελάχιστων και μέγιστων τιμών απορροφώμενης δόσης στο προϊόν και στην επιφάνεια του περιέκτη ακτινοβολήσης για δεδομένη σειρά παραμέτρων της μονάδας ακτινοβολήσης, πυκνότητα του προϊόντος και σχήμα φορτώσεως.

20. Για τη δοσολογική χαρτογράφηση πρέπει θεωρητικά να χρησιμοποιούνται δοσόμετρα αναφοράς, επειδή έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια. Η χρήση δοσιμέτρων ρουτίνας είναι αποδεκτή αλλά συνιστάται να τοποθετούνται, εκτός από αυτά, και δοσόμετρα αναφοράς στις αναμενόμενες θέσεις ελάχιστης και μέγιστης τιμής δόσης και στη συνήθη θέση παρακολούθησης, σε κάθε έναν από τους πανομοιότυπους περιέκτες ακτινοβολήσης. Οι μετρώμενες τιμές δόσης θα εμφανίζουν ανάλογη τυχαία αβεβαιότητα, η οποία μπορεί να υπολογιστεί από τις διακυμάνσεις των τιμών που προκύπτουν από πολλαπλές μετρήσεις.

21. Η ελάχιστη μετρώμενη δόση, όπως προκύπτει από τα δοσόμετρα ρουτίνας, που είναι αναγκαία για να εξασφαλιστεί ότι όλοι οι περιέκτες ακτινοβολήσης δέχονται την ελάχιστη απαιτούμενη δόση, καθορίζεται με γνωστή την τυχαία μεταβλητότητα που παρουσιάζουν τα χρησιμοποιούμενα δοσόμετρα ρουτίνας.

22. Στη διάρκεια της δοσολογικής χαρτογράφησης, οι παράμετροι λειτουργίας της διάταξης ακτινοβολήσης πρέπει να διατηρούνται σταθερές, να παρακολουθούνται και να καταγράφονται. Τα αρχεία, μαζί με τα αποτελέσματα της δοσιμετρίας και κάθε άλλη καταγραφή, πρέπει να φυλάσσονται.

Διατάξεις ακτινοβολήσης με δέσμη ηλεκτρονίων Σχεδιασμός

23. Η απορροφώμενη δόση που δέχεται ένα συγκεκριμένο μέρος ενός ακτινοβολουμένου προϊόντος, εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τους εξής παράγοντες:

- α) τα χαρακτηριστικά της δέσμης, τα οποία είναι: η ενέργεια ηλεκτρονίου, η μέση τάση δέσμης, το εύρος σάρωσης και η ομοιομορφία
- β) την ταχύτητα μεταφορικού συστήματος
- γ) τη σύσταση και την πυκνότητα του προϊόντος
- δ) τη σύσταση, την πυκνότητα και το πάχος του υλικού μεταξύ του παραθύρου εξόδου και του συγκεκριμένου μέρους του προϊόντος
- ε) την απόσταση μεταξύ παραθύρου εξόδου και περιέκτη

24. Οι παράμετροι κλειδιά που ελέγχονται από το χειριστή, περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά της δέσμης και την ταχύτητα του μεταφορικού συστήματος.

Δοσολογική χαρτογράφηση

25. Για τη δοσολογική χαρτογράφηση, πρέπει να τοποθετούνται δοσόμετρα μεταξύ των στιβάδων επίστρωσης ομοιογενούς απορρόφησης που συγκροτούν ένα ομοίωμα προϊόντος ή μεταξύ στιβάδων αντιπροσωπευτικών προϊόντων με ομοιόμορφη πυκνότητα, έτσι ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν, τουλάχιστον, δέκα μετρήσεις μεταξύ του μεγίστου ορίου ηλεκτρονίων. Πρέπει να γίνεται αναφορά στις περαγράφους 18-21.

26. Οι παράμετροι ακτινοβολήσης πρέπει να διατηρούνται σταθερές, να παρακολουθούνται και να καταγράφονται κατά τη διάρκεια της δοσολογικής χαρτογράφησης. Τα αρχεία, μαζί με τα αποτελέσματα δοσιμετρίας και κάθε άλλη καταγραφή, πρέπει να φυλάσσονται.

Διαδικασία επαναλειτουργίας

27. Η διαδικασία λειτουργίας πρέπει να επαναλαμβάνεται αν υπάρχει αλλαγή στη διεργασία ή την πηγή

ακτινοβόλησης που μπορεί να επηρεάσει την κατανομή της δόσης στον ακτινοβολούμενο περιέκτη (π.χ. αλλαγή στην πηγή μολυβίων). Η έκταση της διαδικασίας επαναλειτουργίας εξαρτάται από την έκταση της αλλαγής στην πηγή ακτινοβόλησης ή στο ακτινοβολούμενο φορτίο. Εάν υπάρχει αμφιβολία, πρέπει να επαναληφθεί η διαδικασία επαναλειτουργίας.

Εγκαταστάσεις

28. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και να λειτουργούν με τρόπο ώστε οι ακτινοβολημένοι περιέκτες να χωρίζονται από τους μη ακτινοβολημένους, για να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση. Όταν ακτινοβολούνται υλικά σε κλειστούς περιέκτες ακτινοβόλησης, 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.

Επεξεργασία

29. Οι περιέκτες ακτινοβόλησης πρέπει να πληρούνται σύμφωνα με τον ή τους τύπους φορτίου που έχουν καθοριστεί κατά τον έλεγχο καταλληλότητας.

30. Στη διάρκεια της διεργασίας, πρέπει να παρακολουθείται η δόση ακτινοβολίας στους περιέκτες ακτινοβόλησης με δοσιμετρικές διαδικασίες ελεγχμένης καταλληλότητας. Η σχέση μεταξύ της δόσης αυτής και της δόσης που απορροφά το προϊόν μέσα στον περιέκτη ακτινοβόλησης, πρέπει να έχει προσδιοριστεί κατά την επικύρωση αξιοπιστίας της διεργασίας και τη δοκιμαστική λειτουργία της μονάδας.

31. Οι δείκτες ακτινοβολίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως βοηθητικό μέσο για τη διάκριση των ακτινοβολημένων από τους μη ακτινοβολημένους περιέκτες και όχι ως το μοναδικό μέσο διαφοροποίησης ή ως δείκτης ικανοποιητικής επεξεργασίας.

32. Στο θάλαμο ακτινοβόλησης μπορούν να υφίστανται επεξεργασία μικτά φορτία περιεκτών ακτινοβόλησης, μόνον εφόσον είναι γνωστό, από τη δοκιμαστική λειτουργία ή από άλλα στοιχεία, ότι η δόση ακτινοβολίας που δέχονται οι επιμέρους περιέκτες παραμένει μέσα στα όρια των προδιαγραφών.

33. Όταν η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας παρέχεται σκόπιμα με περισσότερους από έναν κύκλους έκθεσης ή διέλευσης από τη μονάδα ακτινοβόλησης, 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 ακτινοβόληση θα πρέπει να γνωστοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, αν έχει παρατείνει τη διάρκεια της διαδικασίας της ακτινοβόλησης πέραν του προσυμφωνημένου χρονικού διαστήματος.

34. Τα μη ακτινοβολημένα προϊόντα πρέπει να διαχωρίζονται σε μόνιμη βάση από τα ακτινοβολημένα. Στις μεθόδους για το σκοπό αυτό συγκαταλέγονται η χρήση δεικτών ακτινοβολίας (31) και ο κατάλληλος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων (28).

Διατάξεις ακτινοβόλησης με ακτίνες γ

35. Για τις μεθόδους συνεχούς επεξεργασίας, τα δοσιόμετρα πρέπει να τοποθετούνται με τρόπο ώστε δύο τουλάχιστον να εκτίθενται μόνιμα στην ακτινοβολία.

36. Για τις μεθόδους ασυνεχούς επεξεργασίας πρέπει να εκτίθενται στην ακτινοβολία δύο τουλάχιστον δοσιόμετρα, σε θέσεις συνδεδεμένες με τη θέση ελάχιστης τιμής δόσης.

37. Στις συνεχείς διεργασίες πρέπει να υπάρχει συγκεκριμένη ένδειξη για την ορθή θέση της πηγής, καθώς και διάταξη μανδάλωσης της θέσης της πηγής ως προς την κίνηση του μεταφορικού συστήματος. Η ταχύτητα του μεταφορικού συστήματος θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς και να καταγράφεται.

38. Στις ασυνεχείς διεργασίες θα πρέπει να παρακολουθούνται και να καταγράφονται η κίνηση της πηγής και οι χρόνοι έκθεσης για κάθε παρτίδα.

39. Για δεδομένη επιθυμητή δόση, η ρύθμιση του χρονοδιακόπτη ή η ταχύτητα του μεταφορικού συστήματος 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.

Διατάξεις ακτινοβόλησης με δέσμη ηλεκτρονίων

40. Πρέπει να τοποθετείται δοσιόμετρο σε κάθε περιέκτη.

41. 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 μεταφορικού συστήματος, παραμένουν μέσα στα όρια που έχουν καθοριστεί κατά τη δοκιμαστική λειτουργία, δεδομένου ότι μπορούν να εμφανίζουν στιγμιαίες μεταβολές.

Τεκμηρίωση

42. Ο αριθμός των περιεκτών που παραλαμβάνονται, ακτινοβολούνται και παραδίδονται, πρέπει να αντιπαραβάλλονται μεταξύ τους και αντίστοιχα με τα σχετικά έγγραφα. Οποιαδήποτε διαφορά πρέπει να αναφέρεται και να εξηγείται.

43. Ο φορέας εκμετάλλευσης της μονάδας ακτινοβόλησης πρέπει να πιστοποιεί εγγράφως το εύρος των τιμών δόσης που έχει δεχθεί κάθε ακτινοβολημένος περιέκτης σε μία παρτίδα ή ένα παραδοθέν φορτίο.

44. Τα σχετικά με τη διεργασία και τον έλεγχο πρακτικά για κάθε παρτίδα ακτινοβόλησης, 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.

45. Η τεκμηρίωση που αφορά την επικύρωση αξιοπιστίας και τη δοκιμαστική λειτουργία της μονάδας, πρέπει να φυλάσσεται για έναν χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης των προϊόντων ή για πέντε τουλάχιστον χρόνια μετά τη διάθεση στην αγορά και του τελευταίου προϊόντος που έχει υποβληθεί σε επεξεργασία στη μονάδα, ανάλογα με το ποια από τις δύο περιόδους είναι μεγαλύτερη.

Μικροβιολογική παρακολούθηση

46. 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 ακτινοβόληση, όπως καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας στην αγορά.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 13

Παραγωγή των Υπό Έρευνα
Φαρμακευτικών Προϊόντων

ΑΡΧΗ

Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές και με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές των Κανόνων Καλής Παρασκευής (Good Manufacturing Practice - GMP, ΚΚΠ) για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα (Οι Κανόνες που διέπουν τα Φαρμακευτικά Προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Τόμος IV). Άλλες κατευθυντήριες γραμμές που έχουν δημοσιευθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν είναι σχετικές και ανάλογα με την φάση ανάπτυξης του προϊόντος. Οι διαδικασίες απαιτείται να είναι ευέλικτες προκειμένου να εξασφαλίζουν τη δυνατότητα για μεταβολές, καθώς αυξάνεται η γνώση σχετικά με τη διαδικασία, και κατάλληλες για την φάση ανάπτυξης του προϊόντος.

Σε κλινικές μελέτες μπορεί να υπάρχει επιπρόσθετος κίνδυνος για τους συμμετέχοντες σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με προϊόντα τα οποία κυκλοφορούν στην αγορά. Η εφαρμογή των ΚΚΠ στην παρασκευή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων έχει σκοπό να εξασφαλίσει ότι οι συμμετέχοντες στην κλινική μελέτη δεν εκτίθενται σε κίνδυνο και ότι τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δεν επηρεάζονται από την ανεπαρκή ασφάλεια, ποιότητα ή αποτελεσματικότητα των προϊόντων η οποία οφείλεται σε μη ικανοποιητική παρασκευή. Ομοίως, έχει σκοπό να εξασφαλίσει ότι υπάρχει ομοιομορφία μεταξύ των παρτίδων του ίδιου υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται στις ίδιες ή σε διαφορετικές κλινικές μελέτες και ότι οι μεταβολές κατά την ανάπτυξη ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και αιτιολογημένες.

Η παρασκευή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνει επιπρόσθετη πολυπλοκότητα σε σύγκριση με εκείνη των εγκεκριμένων προϊόντων εξαιτίας της έλλειψης σταθερών διαδικασιών, της ποικιλίας σχεδιασμών κλινικών μελετών, των επακόλουθων σχεδιασμών συσκευασίας, της ανάγκης συχνά να εφαρμοσθεί τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση και του αυξημένου κινδύνου για διασταυρούμενη επιμόλυνση και ανάμιξη προϊόντων. Επιπλέον ενδέχεται να υπάρχει ατελής γνώση της δραστηριότητας και της τοξικότητας του προϊόντος και έλλειψη πλήρους αξιολόγησης της αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας ή μπορεί να χρησιμοποιούνται προϊόντα που είναι σε κυκλοφορία και τα οποία έχουν υποβληθεί σε ανασυσκευασία ή έχουν τροποποιηθεί κατά κάποιο τρόπο.

Οι προκλήσεις αυτές απαιτούν προσωπικό που να έχει πλήρως κατανοήσει και να έχει εκπαιδευτεί στην εφαρμογή των ΚΚΠ στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Απαιτείται συνεργασία με τους χορηγούς της έρευνας που αναλαμβάνουν την τελική ευθύνη για όλα τα ζητήματα της κλινικής μελέτης συμπεριλαμβανομένης της ποιότητας των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων.

Η αυξημένη πολυπλοκότητα στις διαδικασίες παρασκευής απαιτεί την ύπαρξη ενός συστήματος ποιότητας υψηλής αποτελεσματικότητας.

Το παράρτημα περιλαμβάνει επίσης οδηγίες σχετικά με την παραγγελία, την μεταφορά και την επιστροφή των ποσοτήτων των προϊόντων που προορίζονται για κλινική έρευνα και οι οποίες εφάπτονται και συμπληρώνουν τους κανόνες Καλής Κλινικής Πρακτικής.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Στα άτομα που λαμβάνουν μέρος σε μια μελέτη, είναι δυνατόν να χορηγούνται και άλλα προϊόντα, εκτός του προϊόντος ελέγχου, του εικονικού ή του προϊόντος σύγκρισης. Τέτοια προϊόντα μπορεί να χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτική αγωγή υποστήριξης ή διαφυγής για λόγους πρόληψης, διάγνωσης ή θεραπείας και/ή ως φάρμακα αναγκαία για να διασφαλισθεί ότι παρέχεται επαρκής ιατρική φροντίδα στον συμμετέχοντα. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, προκειμένου να εισάγουν μια φυσιολογική απόκριση. Τα προϊόντα αυτά δεν εμπίπτουν στον ορισμό των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και ο χορηγός ή ο ερευνητής δύναται να τα χορηγήσει. Ο χορηγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι χορηγούνται σύμφωνα με την γνωστοποίηση/αίτηση για άδεια διεξαγωγής της μελέτης και ότι έχουν κατάλληλη ποιότητα για τους σκοπούς της μελέτης λαμβάνοντας υπόψη την προέλευση των υλικών, κατά πόσον αυτά υπόκεινται σε άδεια κυκλοφορίας και αν αυτά έχουν ανασυσκευασθεί. Για το έργο αυτό συστιάται η υπόδειξη και η εμπλοκή ενός Ειδικευμένου Προσώπου.

ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ

Τυφλοποίηση (blinding)

Μια διαδικασία κατά την οποία ένα ή περισσότερα από τα μέρη που συμμετέχουν στη μελέτη αγνοούν την καθορισθείσα αγωγή. Η απλή τυφλή μελέτη αναφέρεται στο γεγονός ότι στο(α) άτομο(α) στο(α) οποίο(α) διεξάγεται η μελέτη αγνοεί(ούν) την αγωγή ενώ κατά τη διπλή τυφλή μελέτη το(α) άτομο(α) στο(α) οποίο(α) διεξάγεται η μελέτη, ο(οι) ερευνητής(ές), ο υπεύθυνος παρακολούθησης και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο(οι) αναλυτής(ές) δεδομένων αγνοούν την καθορισθείσα αγωγή. Όσον αφορά ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, η τυφλοποίηση (blinding) σημαίνει την σκόπιμη απόκρυψη της ταυτότητας του προϊόντος σύμφωνα με τις οδηγίες του χορηγού. Η διαδικασία άρσης της τυφλοποίησης (unblinding) σημαίνει την αποκάλυψη της ταυτότητας των προϊόντων που είχαν αποκρύψει.

Κλινική μελέτη

Κάθε έρευνα σε ανθρώπους που προορίζεται να ανακαλύψει ή να επαληθεύσει τις κλινικές, φαρμακολογικές και/ή άλλες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ενός υπό έρευνα προϊόντος(των) και/ή να διαπιστώσει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια σε ένα υπό έρευνα προϊόν(τα) και/ή να μελετήσει την απορρόφηση, κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση ενός ή περισσότερων υπό

έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων με αντικείμενο την επιβεβαίωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας του/των.

Προϊόν σύγκρισης

Ένα υπό έρευνα προϊόν ή προϊόν το οποίο κυκλοφορεί (π.χ ενεργό προϊόν-μάρτυρας), ή εικονικό φάρμακο (placebo), το οποίο χρησιμοποιείται ως προϊόν αναφοράς σε κλινική μελέτη.

Υπό Έρευνα φαρμακευτικό προϊόν

Μια φαρμακοτεχνική μορφή δραστικού συστατικού ή εικονικού φαρμάκου που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως προϊόν αναφοράς σε κλινική μελέτη.

συμπεριλαμβανομένου ενός προϊόντος με άδεια κυκλοφορίας, όταν χρησιμοποιείται ή διαμορφώνεται (μορφοποιείται σε φαρμακοτεχνική μορφή ή συσκευάζεται) κατά διαφορετικό τρόπο από την εγκεκριμένη μορφή ή όταν χρησιμοποιείται για μια μη εγκεκριμένη ένδειξη ή όταν χρησιμοποιείται για να αποκτηθούν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.

Άμεση συσκευασία

Ο περιέκτης ή άλλη μορφή συσκευασίας σε άμεση επαφή με το φαρμακευτικό ή το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν.

Ερευνητής

Άτομο υπεύθυνο για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης σε ένα χώρο διεξαγωγής. Αν μια μελέτη διεξάγεται από μια ομάδα ατόμων στο χώρο, ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος επικεφαλής της ομάδας και μπορεί να ονομάζεται κύριος ερευνητής.

Παρασκευαστής/ εισαγωγέας του υπό έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος

Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής/εισαγωγής που αναφέρεται στο άρθρο 13.1 της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ (άρθρο 12.1 της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003).

Παραγγελία

Η οδηγία για επεξεργασία, συσκευασία και/ή μεταφορά ορισμένου αριθμού μονάδων του(των) υπό έρευνα φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων).

Εξωτερική συσκευασία

Η συσκευασία μέσα στην οποία τοποθετείται ο άμεσος περιέκτης.

Φάκελος Προδιαγραφών Προϊόντος

Ένας φάκελος αναφοράς που περιέχει ή παραπέμπει σε φακέλους που περιέχουν όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για να διατυπωθούν οι λεπτομερείς γραπτές οδηγίες που αφορούν την διαδικασία παραγωγής, συσκευασίας, την εξέταση του ελέγχου ποιότητας, την αποδέσμευση παρτίδας και την μεταφορά ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

Τυχαιοποίηση

Η διαδικασία σύμφωνα με την οποία οι συμμετέχοντες στη μελέτη κατανέμονται σε ομάδες θεραπείας ή ελέγχου χρησιμοποιώντας έναν τυχαίο παράγοντα για να προσδιορίζεται η κατανομή, προκειμένου να μειωθεί η μεροληψία.

Κώδικας Τυχαιοποίησης

Ένας κατάλογος στον οποίο ταυτοποιείται η θεραπεία που ανατέθηκε σε κάθε συμμετέχοντα βάσει της διαδικασίας τυχαιοποίησης.

Μεταφορά

Η διαδικασία της συσκευασίας για μεταφορά και της αποστολής των φαρμακευτικών προϊόντων για τα

οποία υπήρξε παραγγελία για χορήγηση σε κλινικές μελέτες.

Χορηγός

Ένα άτομο, εταιρία, ίδρυμα ή οργανισμός ο οποίος αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και/ ή την οικονομική υποστήριξη κλινικής μελέτης.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

1. Το Σύστημα Ποιότητας, που σχεδιάστηκε, εφαρμόστηκε και επαληθεύθηκε από τον παρασκευαστή ή τον εισαγωγέα, πρέπει να περιγράφεται σε γραπτές διαδικασίες διαθέσιμες στο χορηγό, όπου έχουν ληφθεί υπόψη οι ΚΚΠ και οι κατευθυντήριες γραμμές που εφαρμόζονται στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα.

2. Οι προδιαγραφές του προϊόντος και οι οδηγίες παρασκευής μπορεί να αλλάξουν κατά την ανάπτυξη, πρέπει όμως να διατηρείται ο πλήρης έλεγχος και η ιχνηλασιμότητα των μεταβολών.

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

3. Όλο το προσωπικό που εμπλέκεται με τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στις ειδικές απαιτήσεις των προϊόντων αυτού του τύπου.

4. Το Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει συγκεκριμένα να έχει την ευθύνη να εξασφαλίζει ότι υπάρχουν εγκατεστημένα συστήματα τα οποία ικανοποιούν τις απαιτήσεις αυτού του Παραρτήματος και συνεπώς θα πρέπει να έχει ευρεία γνώση των διαδικασιών της φαρμακευτικής ανάπτυξης και των κλινικών μελετών. Οδηγίες για το Ειδικευμένο Πρόσωπο σε συνδυασμό με την πιστοποίηση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων παρέχονται στις παραγράφους 38 έως 41.

ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

5. Η τοξικότητα, η δραστηριότητα και η δυνατότητα πρόκλησης ευαισθητοποίησης μπορεί να μην έχουν γίνει πλήρως κατανοητές για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα και αυτό ενισχύει την ανάγκη ελαχιστοποίησης όλων των κινδύνων διασταυρούμενης επιμόλυνσης. Ο σχεδιασμός του εξοπλισμού και των εγκαταστάσεων, οι μέθοδοι επιθεώρησης/ ελέγχου και τα αποδεκτά όρια των υπολειμμάτων μετά τον καθαρισμό πρέπει να αντικατοπτρίζουν την φύση αυτών των κινδύνων. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιστασιακής παραγωγής με χρονικό διαχωρισμό (campaign working), όπου απαιτείται. Στις αποφάσεις σχετικά με την επιλογή του διαλύτη έκπλυσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαλυτότητα του προϊόντος.

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Προδιαγραφές και οδηγίες

6. Οι προδιαγραφές (για τις πρώτες ύλες, τα πρωτογενή υλικά συσκευασίας, τα ενδιάμεσα, τα χύμα και τα τελικά προϊόντα), οι συνταγές παρασκευής και οι οδηγίες παρασκευής και συσκευασίας πρέπει να είναι κατανοητές όσο είναι δυνατόν, με δεδομένο το σύγχρονο επίπεδο γνώσεων. Πρέπει περιοδικά να επαναξιολογούνται κατά την ανάπτυξη και να επικαιροποιούνται όπως απαιτείται. Κάθε νέα έκδοση πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα πιο σύγχρονα δεδομένα, την τρέχουσα χρησιμοποιούμενη τεχνολογία, τις κανονιστικές απαιτήσεις και τις απαιτήσεις της φαρμακοποιίας και πρέπει να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα της προηγούμενης τεκμηρίωσης. Οποιοσδήποτε μεταβολές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα

φωνα με γραπτή διαδικασία, η οποία πρέπει να αντιμετωπίζει κάθε επίπτωση στην ποιότητα του προϊόντος, όπως στη σταθερότητα και στη βιο-ισοδυναμία.

7. Η αιτιολογία για τις μεταβολές πρέπει να καταγράφεται και οι συνέπειες μιας μεταβολής στην ποιότητα του προϊόντος και στις υπό εξέλιξη κλινικές μελέτες πρέπει να διερευνώνται και να τεκμηριώνονται.

Παραγγελία

8. Η παραγγελία πρέπει να ζητά την παρασκευή και/ή την συσκευασία ορισμένου αριθμού μονάδων και/ή την μεταφορά τους και να παρέχεται από τον χορηγό ή εκ μέρους του προς τον παραγωγό. Πρέπει να είναι γραπτή (μπορεί όμως να διαβιβάζεται και με ηλεκτρονικά μέσα) και αρκετά ακριβής ώστε να αποφεύγεται κάθε αμφισβήτηση. Πρέπει να είναι επίσημα εγκεκριμένη και να παραπέμπει στο Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος και στο σχετικό πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης, όπως αρμόζει.

Φάκελος Προδιαγραφών του Προϊόντος

9. Ο Φάκελος Προδιαγραφών του Προϊόντος (βλέπε το λεξιλόγιο) πρέπει να ενημερώνεται συνεχώς με την πρόοδο της ανάπτυξης του προϊόντος, εξασφαλίζοντας κατάλληλη ιχνηλασιμότητα των προηγούμενων εκδόσεων. Πρέπει να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει στα ακόλουθα έγγραφα:

- Προδιαγραφές και αναλυτικές μέθοδοι για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας, το ενδιάμεσο, το χύμα και το τελικό προϊόν.

- Μέθοδοι παραγωγής
- Έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (In-process) και μέθοδοι
- Εγκεκριμένο αντίγραφο επισήμανσης
- Σχετικά πρωτόκολλα κλινικής μελέτης και κωδικό τυχαιοποίησης, εφόσον χρειάζονται.
- Σχετικές τεχνικές συμφωνίες με τους αναθέτοντες του συμβολαίου, εφόσον απαιτείται.
- Δεδομένα σταθερότητας
- Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς.

Ο ανωτέρω κατάλογος δεν έχει σκοπό να είναι αποκλειστικός ή εξαντλητικός. Τα περιεχόμενα θα ποικίλουν ανάλογα με το προϊόν και τη φάση της ανάπτυξης. Οι πληροφορίες πρέπει να σχηματίζουν τη βάση για την αξιολόγηση της καταλληλότητας για την πιστοποίηση και την αποδέσμευση μιας συγκεκριμένης παρτίδας από το Ειδικευμένο Πρόσωπο και κατά συνέπεια αυτός(ή) θα πρέπει να έχει πρόσβαση σ' αυτές. Στην περίπτωση που διαφορετικά βήματα της παραγωγής διεξάγονται σε διαφορετικές τοποθεσίες υπό την ευθύνη διαφορετικών Ειδικευμένων Προσώπων, είναι αποδεκτό να διατηρούνται ξεχωριστά αρχεία τα οποία περιορίζονται σε πληροφορίες σχετικές με τις διεργασίες στις αντίστοιχες τοποθεσίες.

Συνταγές Παραγωγής και Οδηγίες Επεξεργασίας

10. Για κάθε παραγωγική διεργασία ή προμήθεια πρέπει να υπάρχουν σαφείς και επαρκείς γραπτές οδηγίες και γραπτά αρχεία. Όταν μια λειτουργία δεν επαναλαμβάνεται μπορεί να μην χρειάζεται να δημιουργηθούν η Κύρια Συνταγή Αναφοράς και οι Οδηγίες Επεξεργασίας. Τα αρχεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την προετοιμασία της τελικής έκδοσης των εγγράφων που θα χρησιμοποιηθούν στην συνήθη παραγωγή, αφού χορηγηθεί η άδεια κυκλοφορίας.

11. Οι πληροφορίες στο Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος πρέπει να χρησιμοποιούνται για να δημιουργηθούν οι λεπτομερείς γραπτές οδηγίες για την επεξεργασία, την συσκευασία, τον έλεγχο ποιότητας, τις συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς.

Οδηγίες συσκευασίας

12. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα συσκευάζονται κατά κανόνα με έναν εξατομικευμένο τρόπο για κάθε συμμετέχοντα που συμπεριλαμβάνεται στην κλινική μελέτη. Ο αριθμός μονάδων που πρόκειται να συσκευασθούν πρέπει να καθορίζεται πριν από την έναρξη των εργασιών συσκευασίας, και να συμπεριλαμβάνουν τις μονάδες που απαιτούνται για να διεξαχθεί ο έλεγχος ποιότητας και για την τήρηση δειγμάτων αρχείου. Επαρκής αριθμός επαληθεύσεων (reconciliation) πρέπει να εκτελεσθεί για να εξασφαλισθεί ότι έχει υπολογισθεί η σωστή απαιτούμενη ποσότητα κάθε προϊόντος για κάθε στάδιο επεξεργασίας.

Αρχεία επεξεργασίας, ελέγχου και συσκευασίας παρτίδας

13. Τα αρχεία παρτίδας πρέπει να τηρούνται με επαρκείς λεπτομέρειες για την ακολουθία των διαδικασιών που πρέπει να καθορίζεται με ακρίβεια. Τα αρχεία αυτά πρέπει να περιέχουν όλες τις σχετικές παρατηρήσεις που δικαιολογούν τις διαδικασίες που χρησιμοποιούνται και όποιες μεταβολές έγιναν, ώστε να ενισχύουν τη γνώση για το προϊόν και να αναπτύσσουν τις διαδικασίες παραγωγής.

14. Τα αρχεία παραγωγής της παρτίδας πρέπει να τηρούνται τουλάχιστον για τις περιόδους που καθορίζονται στην Οδηγία 91/356, όπως τροποποιήθηκε για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Υλικά συσκευασίας

15. Οι έλεγχοι των προδιαγραφών και του ελέγχου ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρα για τη διασφάλιση έναντι της μη σκόπιμης αποτυφλοποίησης εξαιτίας μεταβολών στην εμφάνιση μεταξύ διαφορετικών παρτίδων των υλικών συσκευασίας.

Διαδικασίες παραγωγής

16. Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης πρέπει να εντοπίζονται οι κρίσιμες παράμετροι και οι ιη-ρίΟ0655 έλεγχοι που χρησιμοποιούνται κυρίως για να ελέγχουν τη διαδικασία. Οι προσωρινές παράμετροι παραγωγής και οι in-process έλεγχοι είναι δυνατόν να συμπεραίνονται με βάση την προηγούμενη εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης εκείνης που αποκτήθηκε από προηγούμενη εργασία ανάπτυξης. Απαιτείται προσεκτική εξέταση από το υπεύθυνο προσωπικό προκειμένου να συνταχθούν οι αναγκαίες οδηγίες και να προσαρμόζονται συνεχώς βάσει της εμπειρίας που αποκτήθηκε κατά την παραγωγή. Οι παράμετροι που ταυτοποιήθηκαν και ελέγχθηκαν πρέπει να μπορούν να αιτιολογούνται με βάση τη σύγχρονη διαθέσιμη γνώση.

17. Οι διαδικασίες παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να έχουν αξιολογηθεί ως προς την αξιοπιστία τους (validated στην έκταση που είναι απαραίτητη για την συνήθη παραγωγή, όμως η αξιοπιστία των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού αναμένεται να έχει αξιολογηθεί και επικυρωθεί. Για τα στείρα προϊόντα, η αξιολόγηση της αξιοπιστίας των διαδικασιών αποστείρωσης πρέπει να είναι του ίδιου επιπέδου που ισχύει για τα εγκεκριμένα προϊόντα. Ομοίως όταν απαιτείται, πρέπει να επιδεικνύεται η

αδρανοποίηση / απομάκρυνση ιού και εκείνη για άλλες προσμίξεις βιολογικής προέλευσης, προκειμένου να εξασφαλίζεται η ασφάλεια των βιοτεχνολογικά παραγόμενων προϊόντων, ακολουθώντας τις επιστημονικές αρχές και τεχνικές που ορίζονται στις διαθέσιμες οδηγίες αυτού του τομέα.

18. Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας των άσηπτων διαδικασιών εμφανίζει ειδικά προβλήματα όταν το μέγεθος της παρτίδας είναι μικρό. Στις περιπτώσεις αυτές ο αριθμός μονάδων που πληρώθηκαν μπορεί να είναι ο μέγιστος αριθμός που γεμίζεται στην παραγωγή. Αν είναι πρακτικά εφαρμόσιμο, ή άλλως σύμφωνο με τη διαδικασία προσομοίωσης, πρέπει να γεμίζεται μεγαλύτερος αριθμός μονάδων με τα μέσα πληρώσεως για να παρέχεται μεγαλύτερη εμπιστοσύνη από τα λαμβανόμενα αποτελέσματα. Η πλήρωση και η σφράγιση συχνά είναι χειρωνακτική ή ημι-αυτόματη λειτουργία που εμφανίζει μεγάλες προκλήσεις ως προς την αποστείρωση, γι' αυτό απαιτείται μεγαλύτερη προσοχή κατά την εκπαίδευση του χειριστή και κατά την αξιολόγηση της αξιοπιστίας της άσηπτης τεχνικής διαφορετικών χειριστών.

Αρχές που εφαρμόζονται σε προϊόν σύγκρισης

19. Αν ένα προϊόν τροποποιηθεί, πρέπει να είναι διαθέσιμα δεδομένα (π.χ. σταθερότητα, συγκριτική διαλυτοποίηση, βιοδιαθεσιμότητα) ώστε να αποδεικνύεται ότι οι αλλαγές αυτές δεν μεταβάλλουν σημαντικά τα αρχικά χαρακτηριστικά ποιότητας του προϊόντος.

20. Η ημερομηνία λήξης του προϊόντος σύγκρισης στην αρχική του συσκευασία ενδέχεται να μην ισχύει για το προϊόν, όταν αυτό έχει ανασυσκευασθεί σε διαφορετικό περιέκτη ο οποίος ενδέχεται να μην προσφέρει ισοδύναμη προστασία ή να μην είναι συμβατός με το προϊόν. Από τον χορηγό ή εκ μέρους του θα πρέπει να καθορίζεται κατάλληλη ημερομηνία μέχρι την οποία να συνιστάται η χρήση του προϊόντος (use-by date), λαμβάνοντας υπόψη την φύση του προϊόντος, τα χαρακτηριστικά του περιέκτη και τις συνθήκες αποθήκευσης στις οποίες το προϊόν ενδέχεται να υποβληθεί. Μια τέτοια ημερομηνία πρέπει να αιτιολογείται και πρέπει να μην είναι αργότερα από την ημερομηνία λήξης της αρχικής συσκευασίας. Πρέπει να υπάρχει συμβατότητα του καθορισμού της ημερομηνίας λήξης και της διάρκειας της κλινικής μελέτης.

Λειτουργίες τυφλοποίησης

21. Όταν τυφλοποιούνται προϊόντα, θα πρέπει να υπάρχουν εγκατεστημένα συστήματα προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι επιτυγχάνεται και ότι διατηρείται η τυφλοποίηση, ενώ ταυτόχρονα θα επιτρέπεται η ταυτοποίηση των τυφλοποιημένων προϊόντων, όταν απαιτείται, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών παρτίδας των προϊόντων πριν από την τυφλοποίηση. Η ταχεία ταυτοποίηση των προϊόντων πρέπει να είναι δυνατή σε περίπτωση ανάγκης.

Κώδικας τυχαιοποίησης

22. Οι διαδικασίες πρέπει να περιγράφουν τη δημιουργία, την ασφάλεια, τη διανομή, τον χειρισμό και την διατήρηση του κώδικα τυχαιοποίησης που χρησιμοποιείται για την συσκευασία των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και τους μηχανισμούς για την αποκρυπτογράφηση του κώδικα. Κατάλληλα αρχεία πρέπει να τηρούνται

Συσκευασία

23. Κατά την συσκευασία των υπό έρευνα φαρμακευ-

τικών προϊόντων, ίσως καταστεί αναγκαίο να γίνεται χειρισμός διαφορετικών προϊόντων στην ίδια γραμμή συσκευασίας ταυτόχρονα. Ο κίνδυνος να αναμιχθούν τα προϊόντα πρέπει να ελαχιστοποιείται με την χρήση κατάλληλων διαδικασιών και/ ή ειδικευμένου εξοπλισμού, εφόσον χρειάζεται, και της σχετικής εκπαίδευσης του προσωπικού.

24. Οι διεργασίες της συσκευασίας και της επισήμανσης των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων είναι πιθανόν να είναι πολυπλοκότερες και πιο επιρρεπείς σε σφάλματα (τα οποία επίσης είναι δυσκολότερο να ανιχνευθούν) από ότι για προϊόντα που έχουν άδεια κυκλοφορίας, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται τυφλοποιημένα προϊόντα με παρόμοια εμφάνιση. Πρέπει ανάλογα να εντείνονται οι προφυλάξεις εναντίον της λανθασμένης επισήμανσης, όπως η συσχέτιση (reconciliation) της επισήμανσης, η εκκαθάριση της γραμμής, οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συσκευασίας (in-process controls) εκ μέρους κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού.

25. Η συσκευασία πρέπει να εξασφαλίζει ότι το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν παραμένει σε καλή κατάσταση κατά την μεταφορά και την αποθήκευση προς ενδιάμεσους προορισμούς. Οποιοδήποτε άνοιγμα ή λαθροχειρία στην εξωτερική συσκευασία κατά την μεταφορά πρέπει να καθίσταται άμεσα διακριτό.

Επισήμανση

26. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα άρθρα 26-30, που ακολουθούν. Η επισήμανση πρέπει να συμφωνεί με τις απαιτήσεις της Οδηγίας 91/356, όπως τροποποιήθηκε για τα Υπό Έρευνα Φαρμακευτικά Προϊόντα. Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται στις ετικέτες, εκτός εάν η απουσία τους μπορεί να αιτιολογηθεί, π.χ. από την χρήση ενός κεντρικού ηλεκτρονικού συστήματος τυχαιοποίησης :

α) όνομα, διεύθυνση και αριθμός τηλεφώνου του χορηγού, του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή του ερευνητή (το κύριο σημείο επαφής για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, την κλινική μελέτη και την αποτυφλοποίηση σε επείγουσα ανάγκη)

β) η φαρμακοτεχνική μορφή, η οδός χορήγησης, η ποσότητα των δοσολογικών μονάδων και σε περίπτωση ανοικτής μελέτης, το όνομα /μέσο τυποποίησης και η περιεκτικότητα /σχύς

γ) ο αριθμός παρτίδας και/ ή ο κωδικός αριθμός για την ταυτοποίηση του περιεχομένου και της διαδικασίας συσκευασίας,

δ) ο κωδικός αριθμός αναφοράς, ο οποίος επιτρέπει την ταυτοποίηση της μελέτης, το κέντρο, τον ερευνητή και τον χορηγό, αν δεν αναφέρονται σε άλλο σημείο,

ε) ο αριθμός τυποποίησης του συμμετέχοντα στη μελέτη / ο αριθμός θεραπείας και αν είναι σημαντικό, ο αριθμός επίσκεψης.

στ) το όνομα του ερευνητή (αν δεν περιλαμβάνονται στο (α) ή (δ)).

ζ) οδηγίες για τη χρήση (μπορεί να γίνεται παραπομπή σε φύλλο οδηγιών ή άλλο επεξηγηματικό έγγραφο προορισμένο για τον συμμετέχοντα στη μελέτη ή το πρόσωπο που χορηγεί το προϊόν)

η) «Μόνο για χρήση σε κλινική μελέτη» ή άλλη παρόμοια διατύπωση,

θ) οι συνθήκες αποθήκευσης

ι) η περίοδος χρήσης (ημερομηνία μέχρι την οποία

συνιστάται η χρήση [use-by date], ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία επανελέγχου, εφόσον απαιτείται, σε δι-άταξη μήνας/ έτος και κατά τρόπο με τον οποίο να αποφεύγεται η αμφισβήτηση.

ια) «Να διατηρείται μακριά από τα παιδιά» εκτός εάν το προϊόν προορίζεται για χρήση σε μελέτες, όπου οι συμμετέχοντες δεν παίρνουν το προϊόν σπίτι τους.

27. Η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου σημείου επαφής για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, την κλινική μελέτη και την αποτυπώση για λόγους επείγουσας ανάγκης, δεν χρειάζεται να φαίνονται στην ετικέτα όταν ο συμμετέχων έχει λάβει ένα φύλλο οδηγιών ή μια κάρτα η οποία παρέχει τις λεπτομέρειες αυτές και έχει λάβει οδηγίες να την έχει στην κατοχή του πάντοτε.

28. Οι πληροφορίες πρέπει να εμφανίζονται στην(στις) επίσημη(ες) γλώσσα(ες) της χώρας στην οποία πρόκειται να χρησιμοποιηθεί το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 26 πρέπει να εμφανίζονται στον άμεσο περιέκτη και στην εξωτερική συσκευασία (εκτός από τους άμεσους περιέκτες στις περιπτώσεις που περιγράφονται στα άρθρα 29 και 30). Οι απαιτήσεις ως προς τα περιεχόμενα της ετικέτας στον άμεσο περιέκτη και στην εξωτερική συσκευασία συνοψίζονται στον πίνακα 1. Άλλες γλώσσες ενδέχεται να συμπεριλαμβάνονται.

29. Όταν το προϊόν προορίζεται να δοθεί σε συμμετέχοντα σε μελέτη ή σε πρόσωπο που χορηγεί τα φάρμακα, μέσα στον άμεσο περιέκτη μαζί με την εξωτερική συσκευασία, που προορίζονται να παραμείνουν μαζί, και όταν η εξωτερική συσκευασία φέρει τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 26, θα πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες πληροφορίες στην ετικέτα του άμεσου περιέκτη (ή σε οποιοδήποτε σφραγισμένο δοσολογικό εξάρτημα που περιέχει τον άμεσο περιέκτη):

α) το όνομα του χορηγού, του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή του ερευνητή

β) η φαρμακοτεχνική μορφή, η οδός χορήγησης (μπορεί να εξαιρεθεί για τις από του στόματος στερεές δοσολογικές μορφές), η ποσότητα των δοσολογικών μονάδων και σε περίπτωση μελετών ανοικτής επισήμανσης, το όνομα /το μέσο ταυτοποίησης και η περιεκτικότητα /ισχύς,

γ) ο αριθμός παρτίδας και/ ή κωδικού για να ταυτοποιούνται τα περιεχόμενα και η διαδικασία συσκευασίας,

δ) ένας κωδικός αναφοράς της μελέτης, ο οποίος επιτρέπει τη ταυτοποίηση της μελέτης, της θέσης, του ερευνητή και του χορηγού, αν δεν αναφέρονται σε άλλο σημείο

ε) ο αριθμός ταυτοποίησης του συμμετέχοντα στη μελέτη /ο αριθμός αγωγής και αν χρειάζεται, ο αριθμός της επίσκεψης.

30. Αν ο άμεσος περιέκτης έχει την μορφή συσκευασίας μπλίστερ ή μικρών μονάδων όπως φύσιγγες επί των οποίων δεν είναι δυνατόν να εμφανίζονται οι πληροφορίες που απαιτούνται στην παράγραφο 26, ο εξωτερικός περιέκτης πρέπει να φέρει ετικέτα με τις πληροφορίες αυτές. Ο άμεσος περιέκτης πρέπει παρόλα αυτά να περιλαμβάνει οπωσδήποτε τα ακόλουθα:

α) το όνομα του χορηγού, του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή του ερευνητή

β) την οδό χορήγησης (μπορεί να εξαιρεθεί για τις από του στόματος στερεές δοσολογικές μορφές) και σε περίπτωση μελετών ανοικτής επισήμανσης, το όνομα/το μέσο ταυτοποίησης και την περιεκτικότητα /ισχύ.

γ) τον αριθμό παρτίδας και /ή κωδικό για να ταυτοποιούνται τα περιεχόμενα και η διαδικασία της συσκευασίας,

δ) τον κωδικό αναφοράς που επιτρέπει την ταυτοποίηση της μελέτης, του κέντρου, του ερευνητή και του χορηγού αν δεν αναφέρονται σε άλλο σημείο,

ε) τον αριθμό ταυτοποίησης του συμμετέχοντα στη μελέτη /τον αριθμό αγωγής και αν χρειάζεται, τον αριθμό επίσκεψης.

31. Σύμβολα ή πικτογράμματα μπορούν να περιλαμβάνονται για να διευκρινίζουν ορισμένες πληροφορίες, που αναφέρονται ανωτέρω. Πρόσθετες πληροφορίες, προειδοποιήσεις και/ ή οδηγίες χειρισμού μπορούν να παρουσιάζονται.

32. Για τις κλινικές μελέτες με χαρακτηριστικά που αναφέρονται στο άρθρο 14 της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 13 της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003), οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να προστεθούν στον αρχικό περιέκτη αλλά δεν πρέπει να συγκαλύπτουν την αρχική επισήμανση:

i. Το όνομα του χορηγού, του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή του ερευνητή

ii. Ο κωδικός αναφοράς που επιτρέπει την ταυτοποίηση του κέντρου της μελέτης, του ερευνητή και του συμμετέχοντος στη μελέτη.

33. Αν καταστεί απαραίτητο να αλλάξει η ημερομηνία μέχρι την οποία συνιστάται η χρήση (use-by date), μια πρόσθετη ετικέτα πρέπει να επικολληθεί στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Αυτή η πρόσθετη ετικέτα πρέπει να αναφέρει την νέα συνιστώμενη ημερομηνία χρήσης (use-by date) και να επαναλαμβάνει τον αριθμό παρτίδας. Μπορεί να τεθεί επί της παλαιάς συνιστώμενης ημερομηνίας χρήσης, όμως για λόγους ελέγχου ποιότητας, όχι επάνω στον αρχικό αριθμό παρτίδας. Η εργασία αυτή πρέπει να διεξάγεται σε χώρο παραγωγής με κατάλληλη άδεια. Ωστόσο, όταν τούτο δικαιολογείται, μπορεί να διεξάγεται στο ερευνητικό κέντρο από ή υπό την εποπτεία του φαρμακοποιού του κέντρου της κλινικής μελέτης ή από άλλο επαγγελματία παροχής φροντίδας υγείας σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, μπορεί να διεξάγεται από τον(τους) επόπτη(ες) της κλινικής μελέτης ο(οι) οποίος(οι) πρέπει να έχει(ουν) εκπαιδευτεί κατάλληλα. Η εργασία πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τις αρχές των ΚΚΠ, τις ειδικές και πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας και σύμφωνα με συμβόλαιο, αν εφαρμόζεται, και πρέπει να ελέγχεται από δεύτερο πρόσωπο. Η πρόσθετη αυτή εργασία επισήμανσης πρέπει να είναι κατάλληλα τεκμηριωμένη τόσο στην τεκμηρίωση της μελέτης όσο και στα αρχεία της παρτίδας.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

34. Καθώς οι διεργασίες μπορεί να μην έχουν τυποποιηθεί ή η αξιοπιστία τους να μην έχει πλήρως αξιολογηθεί, ο έλεγχος αποκτά μεγαλύτερη σημασία για την εξασφάλιση ώστε κάθε παρτίδα ικανοποιεί τις προδιαγραφές.

35. Ο έλεγχος ποιότητας πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος και σύμφωνα με τις πληροφορίες που γνωστοποιούνται σύμφωνα με το άρθρο 9(2) της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 8(2) της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30.12.2003). Πρέπει να

διεξάγεται και να καταγράφεται η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της τυφλοποίησης.

36. Τα δείγματα από κάθε παρτίδα του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του τυφλοποιημένου προϊόντος, πρέπει να διατηρείται για τις

περιόδους που καθορίζονται στην Οδηγία 91/356, όπως τροποποιήθηκε για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα.

37. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην διατήρηση δειγμάτων από κάθε σειρά συσκευασίας /περίοδο μελέτης μέχρι να ολοκληρωθεί η κλινική έκθεση ώστε να είναι δυνατή η επιβεβαίωση της ταυτότητας του προϊόντος σε περίπτωση και ως μέρος μιας διερεύνησης αντιφατικών αποτελεσμάτων της μελέτης.

ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

38. Η αποδέσμευση των ερευνητικών φαρμακευτικών προϊόντων (Παράγραφος 43) δεν πρέπει να γίνεται παρά μόνον αφού το Ειδικευμένο Πρόσωπο πιστοποιήσει ότι έχουν ικανοποιηθεί οι απαιτήσεις του άρθρου 13.3 της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 12.3 της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003) (Παράγραφος 39). Το Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να λάβει υπόψη τα στοιχεία που αναφέρονται στην παράγραφο 40, όπως απαιτείται.

39. Τα καθήκοντα του Ειδικευμένου Προσώπου σε σχέση με τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα επηρεάζονται από διάφορες περιστάσεις που μπορεί να προκύψουν και αναφέρονται κατωτέρω. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις πληροφορίες που χρειάζεται να εξετασθούν για τις πιο συνηθισμένες περιστάσεις:

α) i) Προϊόν που παρασκευάστηκε στην ΕΕ αλλά δεν έχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ: τα καθήκοντα ορίζονται στο άρθρο 13.3(α) της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 12.3(α) της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003).

α) ii) Προϊόν που προέρχεται από την αγορά στην ΕΕ σύμφωνα με το άρθρο 80(β) της Οδηγίας 2001/83/EK και έχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, ανεξάρτητα από την προέλευση της παραγωγής: τα καθήκοντα είναι ως ανωτέρω, ωστόσο το πεδίο εφαρμογής της πιστοποίησης μπορεί να περιορίζεται στη διασφάλιση της συμφωνίας των προϊόντων προς τη γνωστοποίηση / αίτηση άδειας για τη διεξαγωγή της μελέτης και κάθε επακόλουθη επεξεργασία για τον σκοπό της εφαρμογής τυφλοποίησης, ειδικής για τη μελέτη συσκευασίας και επισήμανσης. Ο Φάκελος Προδιαγραφών του Προϊόντος θα περιορίζεται παρομοίως ως προς το πεδίο εφαρμογής (βλέπε 9).

β) Προϊόν το οποίο εισήχθη απ' ευθείας από τρίτη χώρα: τα καθήκοντα ορίζονται στο άρθρο 13.3(β) της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 12.3(β) της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003). Όταν υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα εισάγονται από τρίτη χώρα και υπόκεινται σε ρυθμίσεις που έχουν συμφωνηθεί μεταξύ της Κοινότητας και εκείνης της χώρας, όπως μια Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (Mutual Recognition Agreement-MRA), ισοδύναμα πρότυπα με τους ΚΚΠ (GMP) εφαρμόζονται, με την υπόθεση ότι μια τέτοια συμφωνία είναι σχετική με το υπό συζήτηση προϊόν. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει μια Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης, το Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να καθορίσει ότι εφαρμόζονται ισοδύναμα πρότυπα με τους ΚΚΠ μέσω της γνώσης του συστήματος ποιότητας που εφαρμόζει ο παραγωγός. Κατά κανόνα, η γνώση αυτή αποκτάται μέσω της συμμετοχής σε επιθεώρηση των συστημάτων ποιότητας του

παραγωγού. Και στις δυο περιπτώσεις, το Ειδικευμένο Πρόσωπο μπορεί τότε να πιστοποιεί με βάση την τεκμηρίωση που παρέχεται από τον παραγωγό της τρίτης χώρας (βλέπε 40).

γ) Για εισαγόμενα προϊόντα σύγκρισης, όταν δεν μπορεί να αποκτηθεί-επαρκής διασφάλιση προκειμένου να πιστοποιείται ότι κάθε παρτίδα έχει παρασκευασθεί με πρότυπα ισοδύναμα με τους ΚΚΠ, το καθήκον του Ειδικευμένου Προσώπου ορίζεται στο άρθρο 13.3(γ) της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 12.3(γ) της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003).

40. Η αξιολόγηση κάθε παρτίδας για πιστοποίηση πριν από την αποδέσμευση μπορεί να περιλαμβάνει, εφόσον χρειάζεται:

Αρχεία παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων εκθέσεων ελέγχου, εκθέσεων ελέγχου κατά την διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (in-process control) και εκθέσεων αποδέσμευσης που δείχνουν τη συμμόρφωση με το φάκελο προδιαγραφών του προϊόντος, την παραγγελία, το πρωτόκολλο και τον κωδικό τυχαίοποίησης. Αυτά τα αρχεία πρέπει να περιλαμβάνουν όλες τις αποκλίσεις ή τις προγραμματισμένες μεταβολές και κάθε επακόλουθο πρόσθετο έλεγχο ή εξέταση και πρέπει να ολοκληρώνονται και να επικυρώνονται από το εξουσιοδοτημένο για τον σκοπό αυτό προσωπικό σύμφωνα με το σύστημα ποιότητας.

Συνθήκες παραγωγής.

Το καθεστώς αξιολόγησης της αξιοπιστίας των εγκαταστάσεων, των διαδικασιών και των μεθόδων.

Εξέταση των τελικών συσκευασιών.

Όταν απαιτείται τα αποτελέσματα από οποιεσδήποτε αναλύσεις ή ελέγχους που διεξήχθησαν μετά την εισαγωγή.

Εκθέσεις σταθερότητας.

Προέλευση και επιβεβαίωση των συνθηκών αποθήκευσης και μεταφοράς.

Εκθέσεις επιθεώρησης σχετικά με το σύστημα ποιότητας του παραγωγού.

Έγγραφα που πιστοποιούν ότι ο παραγωγός έχει άδεια από τις αρμόδιες αρχές στη χώρα εξαγωγής να παράγει υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα ή προϊόντα σύγκρισης για εξαγωγή.

Όταν είναι αναγκαίο, οι κανονιστικές απαιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας, για τα πρότυπα ΚΚΠ που εφαρμόζονται και κάθε επίσημη επιβεβαίωση συμμόρφωσης με τους ΚΚΠ.

Όλους τους άλλους παράγοντες για τους οποίους το Ειδικευμένο Πρόσωπο έχει επίγνωση ότι είναι συναφείς με την ποιότητα της παρτίδας.

Η εφαρμογή των ανωτέρω στοιχείων επηρεάζεται από την χώρα προέλευσης του προϊόντος, τον παραγωγό και το καθεστώς κυκλοφορίας του προϊόντος (με ή χωρίς άδεια κυκλοφορίας, στην ΕΕ ή σε τρίτη χώρα) και την φάση ανάπτυξης του.

Ο χορηγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι τα στοιχεία τα οποία λαμβάνονται υπόψη από το ειδικευμένο πρόσωπο όταν πιστοποιεί την παρτίδα, συμφωνούν με τις πληροφορίες οι οποίες έχουν γνωστοποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 9(2) της Οδηγίας 2001/20/EK (άρθρο 8(2) της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30-12-2003). Βλέπε επίσης 44.

41 Όταν υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται και συσκευάζονται σε διαφορετικές παραγωγικές μονάδες υπό την παρακολούθηση διαφορετι-

κών Ειδικευμένων Προσώπων, πρέπει να ακολουθούνται οι υποδείξεις που αναφέρονται στο Παράρτημα 16 του Οδηγού των ΚΚΠ, όπως εφαρμόζεται.

42. Όταν, εφόσον τούτο επιτρέπεται σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς, οι εργασίες συσκευασίας και επισήμανσης διεξάγονται στο ερευνητικό κέντρο από ή υπό την επίβλεψη του φαρμακοποιού της κλινικής μελέτης ή από άλλο επαγγελματία της υγείας, όπως επιτρέπεται από εκείνους τους κανονισμούς, το Ειδικευμένο Πρόσωπο δεν απαιτείται να πιστοποιήσει την υπό συζήτηση δραστηριότητα. Ο χορηγός παρόλα αυτά, έχει την ευθύνη να εξασφαλίζει ότι η δραστηριότητα είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και διεξάγεται σύμφωνα με τις αρχές των ΚΚΠ και πρέπει να επιζητεί την συμβουλή του Ειδικευμένου Προσώπου ως προς αυτό.

ΜΕΤΑΦΟΡΑ

43. Η μεταφορά των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται από τον ή εκ μέρους του χορηγού στην εντολή μεταφοράς.

44. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παραμένουν υπό τον έλεγχο του Χορηγού μέχρι μετά την ολοκλήρωση μιας διαδικασίας αποδέσμευσης δύο σταδίων: πιστοποίηση από το Ειδικευμένο Πρόσωπο και αποδέσμευση μετά από την ικανοποίηση των απαιτήσεων του άρθρου 9 (Εναρξη μιας κλινικής μελέτης) της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ (άρθρο 8 της ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292/30.12.2003). Ο χορηγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι αυτές συμφωνούν με τις λεπτομέρειες που πραγματικά εξετάζονται από το Ειδικευμένο Πρόσωπο. Οι αποδεσμεύσεις και των δυο σταδίων πρέπει να καταγράφονται και να τηρούνται στα σχετικά αρχεία των φακέλων της μελέτης που τηρούνται από τον χορηγό ή εκ μέρους του.

Οι ρυθμίσεις για την αποκωδικοποίηση πρέπει να είναι διαθέσιμες στο κατάλληλο υπεύθυνο προσωπικό πριν μεταφερθούν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα στο ερευνητικό κέντρο.

Μια λεπτομερής απογραφή των μεταφορών που έγιναν από τον παρασκευαστή ή τον εισαγωγέα πρέπει να τηρείται. Πρέπει να αναφέρει ειδικότερα την ταυτότητα των παραληπτών.

46 Οι μεταφορές των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων από ένα κέντρο μελέτης ένα άλλο πρέπει να αποτελεί εξαίρεση. Τέτοιες μεταφορές πρέπει να καλύπτονται από τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας. Το ιστορικό του προϊόντος εκτός του ελέγχου του παραγωγού, μέσω, για παράδειγμα, εκθέσεων παρακολούθησης της μελέτης και αρχείων των συνθηκών αποθήκευσης στο αρχικό κέντρο μελέτης, πρέπει να ανασκοπείται ως μέρος της αξιολόγησης της καταλληλότητας του προϊόντος για μεταφορά και πρέπει να ζητείται η συμβουλή του Ειδικευμένου προσώπου. Το προϊόν πρέπει να επιστραφεί στον παραγωγό, ή σε άλλο παραγωγό έχοντα άδεια για επανα-επισήμανση, αν απαιτείται, και πιστοποίηση από ένα Ειδικευμένο Πρόσωπο. Αρχεία πρέπει να τηρούνται και να εξασφαλίζεται πλήρως η ιχνηλασιμότητα

ΠΑΡΑΠΟΝΑ

46. Τα συμπεράσματα οποιασδήποτε έρευνας η οποία διεξάγεται σε σχέση με ένα παράπονο που θα μπορούσε να προκύψει από την ποιότητα του προϊόντος πρέπει να

συζητούνται μεταξύ του παραγωγού ή του εισαγωγέα και του χορηγού (αν είναι διαφορετικοί). Θα πρέπει να εμπλέκονται το Ειδικευμένο Πρόσωπο και εκείνοι που είναι υπεύθυνοι της αντίστοιχης κλινικής μελέτης προκειμένου να αξιολογείται οποιαδήποτε πιθανή επίδραση στη μελέτη, στην ανάπτυξη του προϊόντος και στους συμμετέχοντες.

ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ

Ανακλήσεις

49. Οι διαδικασίες για την ανάκληση υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και την τεκμηρίωση της πρέπει να συμφωνούνται από τον χορηγό, σε συνεργασία με τον παραγωγό ή τον εισαγωγέα, εφόσον είναι διαφορετικοί. Ο ερευνητής και ο επόπτης πρέπει να κατανοήσουν τις υποχρεώσεις τους που προκύπτουν από τη διαδικασία ανάκλησης.

50. Ο Χορηγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο προμηθευτής οποιουδήποτε προϊόντος σύγκρισης ή άλλου φαρμάκου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε μια κλινική μελέτη, διαθέτει ένα σύστημα να γνωστοποιεί στον Χορηγό την ανάγκη να ανακληθεί οποιοδήποτε προϊόν έχει προμηθεύσει.

Επιστροφές

51. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιστρέφονται σύμφωνα με συνθήκες που έχουν καθορισθεί από τον χορηγό, και έχουν εξειδικευθεί με εγκεκριμένες γραπτές διαδικασίες.

52. Τα επιστραφέντα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ταυτοποιούνται με σαφήνεια και να αποθηκεύονται σε κατάλληλα ελεγχόμενο, καθορισμένο αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό χώρο. Αρχεία απογραφής των επιστραφέντων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τηρούνται.

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ

53. Ο Χορηγός είναι υπεύθυνος για την καταστροφή των μη χρησιμοποιηθέντων και /ή επιστραφέντων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Κατά συνέπεια, τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να καταστρέφονται χωρίς προηγούμενη γραπτή έγκριση από τον Χορηγό.

54. Οι ποσότητες του προϊόντος που έχουν παραδοθεί, χρησιμοποιηθεί και ανακτηθεί, πρέπει να καταγράφονται, να διασταυρώνονται και να επαληθεύονται από ή εκ μέρους του χορηγού για κάθε κέντρο μελέτης και για κάθε περίοδο μελέτης. Η καταστροφή των μη χρησιμοποιηθέντων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται για ένα συγκεκριμένο κέντρο μελέτης ή μια συγκεκριμένη περίοδο μελέτης, μόνο αφού έχει διερευνηθεί και εξηγηθεί ικανοποιητικά κάθε ασυμφωνία και αφού και έχει γίνει αποδεκτή η σχετική διασαύρωση. Η καταγραφή των διαδικασιών καταστροφής πρέπει να διεξάγεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε όλες οι διαδικασίες να μπορούν να ερμηνεύονται. Τα αρχεία πρέπει να τηρούνται από τον Χορηγό.

55. Όταν λαμβάνει χώρα μια καταστροφή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, ένα πιστοποιητικό με ημερομηνία ή μία απόδειξη για την καταστροφή πρέπει να παρέχεται στον χορηγό. Τα έγγραφα αυτά πρέπει με σαφήνεια να ταυτοποιούν ή να επιτρέπουν την ιχνηλασιμότητα των αριθμών παρτίδων και/ ή ασθενών που έχουν εμπλακεί, και τις πραγματικές ποσότητες, που

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΩΝ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ (§ 26-30)

α) όνομα, διεύθυνση και αριθμός τηλεφώνου του χορηγού, συμβεβλημένος ερευνητικός οργανισμός ή ερευνητής (πρόσωπο κύριας επαφής για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, την κλινική μελέτη και τη διαδικασία αποκάλυψης του τυφλού σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης).

β) φαρμακοτεχνική δοσολογική μορφή, οδός χορήγησης, ποσότητα δοσολογικών μονάδων και σε περίπτωση ανοικτών μελετών, το όνομα/ μέσο ταυτοποίησης και την περιεκτικότητα/ ισχύ.

γ) Αριθμός παρτίδας και/ ή κωδικός για να ταυτοποιούνται τα περιεχόμενα και η διαδικασία συσκευασίας

δ) κωδικός αριθμός αναφοράς που επιτρέπει την ταυτοποίηση της μελέτης, το κέντρο, τον ερευνητή και τον χορηγό, αν δεν αναφέρονται σε άλλο σημείο

ε) αριθμός ταυτοποίησης του συμμετέχοντα στη μελέτη / αριθμός θεραπείας και, αν χρειάζεται, ο αριθμός επίσκεψης.

στ) το όνομα του ερευνητή (αν δεν περιλαμβάνεται στο (α) ή στο (δ))

ζ) οδηγίες για τη χρήση (μπορεί να γίνεται παραπομπή σε φύλλο οδηγιών ή άλλο επεξηγηματικό έγγραφο προορισμένο για τον συμμετέχοντα στη μελέτη ή το πρόσωπο που χορηγεί το προϊόν)

η) «μόνο για χρήση σε κλινική μελέτη» ή παρόμοια διατύπωση

θ) συνθήκες φύλαξης

ι) Περίοδος χρήσης (use-by date, ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία επανεξέτασης, εφόσον απαιτείται) σε διάταξη μήνας/ έτος και κατά τρόπο με τον οποίο να αποφεύγεται η αμφισβήτηση.

κ) «Να διατηρείται σε μέρος που δεν φθάνουν και δεν βλέπουν τα παιδιά» εκτός αν το προϊόν προορίζεται για χρήση σε μελέτες στις οποίες οι συμμετέχοντες δεν παίρνουν το προϊόν στο σπίτι.

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ
Για την εξωτερική συσκευασία και τον άμεσο περιέκτη (§26)

Χαρακτηριστικά
 α^1 έως κ

ΑΜΕΣΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ
Όπου ο άμεσος περιέκτης και η εξωτερική συσκευασία προορίζονται να παραμείνουν μαζί (§29)⁵

$\alpha^2 \beta^3 \gamma \delta \epsilon$

ΑΜΕΣΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ
Blisters ή μικρές μονάδες συσκευασίας (§30)

$\alpha^2 \beta^{3,4} \gamma \delta \epsilon$

¹ Η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου προσώπου επαφής για πληροφορίες που αφορούν το προϊόν, την κλινική μελέτη και τη διαδικασία αποκάλυψης του τυφλού σε επείγουσα ανάγκη δεν χρειάζεται να εμφανίζονται στην επισήμανση όταν ο συμμετέχων έχει λάβει ένα φυλλάδιο ή κάρτα που παρέχει αυτές τις λεπτομέρειες και έχει καθοδηγηθεί να την διατηρεί πάντα στην κατοχή του (§27).

² Η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου προσώπου επαφής για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, την κλινική μελέτη και τη διαδικασία αποκάλυψης του τυφλού για λόγους επείγουσας ανάγκης δεν χρειάζεται να περιλαμβάνεται.

³ Η οδός χορήγησης μπορεί να εξαιρείται για στερεές δοσολογικές μορφές από του στόματος.

⁴ Η δοσολογική φαρμακοτεχνική μορφή και η ποσότητα των δοσολογικών μονάδων μπορούν να παραλείπονται.

⁵ Όταν η εξωτερική συσκευασία φέρει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 26.

Πίνακας 2: ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΗΦΘΟΥΝ ΥΠΟΨΗ ³	ΠΡΟΪΟΝ ΕΙΣΑΓΟΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΡΙΤΕΣ ΧΩΡΕΣ			
	ΠΡΟΪΟΝ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΣΤΗΝ ΕΕ	Προϊόν με άδεια κυκλοφορίας και διαθέσιμο στην αγορά της ΕΕ	Προϊόν χωρίς άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ	Προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ
	Προϊόν παραγόμενο στην ΕΕ χωρίς άδεια κυκλοφορίας	Προϊόν με άδεια κυκλοφορίας και διαθέσιμο στην αγορά της ΕΕ	Προϊόν χωρίς άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ	Προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ
	Προϊόν σύγκρισης, για το οποίο η τεκμηρίωση που πιστοποιεί ότι κάθε παρτίδα έχει παραχθεί σε συνθήκες τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες της Οδηγίας 91/356/ΕΟΚ, δεν μπορεί να ληφθεί.			
ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΤΗΣ ΚΑΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ				
	Ναι			
α) Συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης	Ναι			
β) Όλοι οι σχετικοί παράγοντες (1) που δείχνουν ότι κάθε παρτίδα έχει παρασκευασθεί και αποδεσμευτεί σύμφωνα με: - την Οδηγία 91/356/ΕΟΚ ή - πρότυπα ΚΚΠ τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στην Οδηγία 91/356/ΕΟΚ			(2) Ναι	
γ) Τεκμηρίωση που δείχνει ότι κάθε παρτίδα αποδεσμεύθηκε στην ΕΕ σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ΚΚΠ της ΕΕ. (Οδηγία 2001/83/ΕΚ, αρθ. 51) ή τεκμηρίωση που δείχνει ότι το προϊόν διατίθεται στην αγορά της ΕΕ και η προμήθεια του έγινε σύμφωνα με το άρθρο 80(β) της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.		Ναι		
δ) Τεκμηρίωση που δείχνει ότι το προϊόν διατίθεται στην τοπική αγορά και τεκμηρίωση που παρέχει εμπιστοσύνη στις τοπικές απαιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και αποδέσμευση για χρήση στην τοπική αγορά.				Ναι

<p>κ) Αποτελέσματα όλων των αναλύσεων, εξετάσεων και ελέγχων που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της ποιότητας της εισαγόμενης παρτίδας σύμφω>να με: - τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας (Οδηγία 2001 /83/ΕΚ, άρθρο 51 β) ή - το Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος, την Παραγγέλια, την υποβολή του άρθρου 9.2 στις κανονιστικές αρχές - Όταν οι αναλύσεις και οι εξετάσεις αυτές δεν διεξάγονται στην ΕΕ, αυτό πρέπει να αιτιολογείται και το Ειδικευμένο Πρόσωπο να πιστοποιεί ότι έχουν διεξαχθεί σύμφωνα με πρότυπα των ΚΚΠ τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στην Οδηγία 91/356/ΕΟΚ</p>		<p>ναι ναι</p>	<p>ναι ναι</p>	<p>ναι ναι</p>
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ				
<p>στ) Πέραν της αξιολόγησης προ της έναρξης της διαδικασίας της κλινικής μελέτης, όλοι οι επιπλέον σχετικοί παράγοντες (1) που δείχνουν ότι κάθε παρτίδα έχει τύχει επεξεργασίας για τους σκοπούς της τυφλοποίησης, της ειδικής για τη μελέτη συσκευασίας, της επισήμανσης και ελέγχου σύμφωνα με: την Οδηγία 91/356/ΕΟΚ, ή πρότυπα τ(ον ΚΚΠ τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στην Οδηγία 91/356/ΕΟΚ</p>	<p>ναι</p>	<p>(2) ναι</p>		

(1) Οι παράγοντες αυτοί συνοψίζονται στην παράγραφο 40.

(2) Όταν ισχύει μια Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (ΜΚΑ) ή παρόμοιες συμφωνίες που καλύπτουν τα προϊόντα αυτά, εφαρμόζονται ισοδύναμα πρότυπα ΚΚΠ.

(3) Σε όλες τις περιπτώσεις οι πληροφορίες που γνωστοποιούνται σύμφωνα με το άρθρο 9(2) της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ πρέπει αν συμφωνούν με τα στοιχεία που πραγματικά λαμβάνονται υπόψη από το Ειδικευμένο Πρόσωπο που πιστοποιεί την παρτίδα πριν από την αποδέσμευση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 14

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ¹ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΠΛΑΣΜΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Βάση

Σύμφωνα με την Οδηγία 75/318/ΕΟΚ², για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από τον 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 προέλευσης τους καθώς και στις ενδεχόμενες διαδικασίες παρασκευής, συμπεριλαμβανόμενης της αφαίρεσης και αδρανισμού ιών.

Τα γενικά κεφάλαια του οδηγού Κανόνων Καλής Παραγωγής (Κ.Κ.Π) ισχύουν και 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 στερίων 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 τρεχουσών Κανόνων Καλής Παραγωγής (Κ.Κ.Π)

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 στο πλάσμα για κλασματικό διαχωρισμό και στα 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 Διεθνής Οργάνωση Υγείας (βλέπε έκθεση της Επιτροπής Εμπειρογνομώνων της ΔΟΥ για την Βιολογική Τυποποίηση, Σειρά Τεχνικών Εκθέσεων 840, 1994 της ΔΟΥ).

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 αδρανισμού 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"(11/5272/94).

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.

Γλωσσάριο

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 ληφθούν 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

Διαχείριση ποιότητας

1. 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 κείμε-

¹ Οδηγία Συμβουλίου 89/381/ΕΟΚ της 14 Ιουνίου 1989 που επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών ή διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και θεσπίζει ειδικές διατάξεις για τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα του ανθρώπινου αίματος (ΕΕ αριθ. L181 της 28.6.1989)

² Οδηγία Συμβουλίου 75/318/ΕΟΚ, της 20ης Μαΐου 1975, περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (ΕΕ αριθ. L 147 της 9.6.1975, σ.1) όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία Συμβουλίου 93/39/ΕΟΚ (ΕΕ αριθ. L 214 της 24.8.1993, σ.22).

³ ΕΕ L 2032 της 1.7.1998 σ. 14

να που αναφέρονται στον τίτλο στην αρχή αυτού του παραρτήματος.

2. 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.

3. Οι διαδικασίες για τον καθορισμό της καταλληλότητας των δωτών 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.

4. 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.

5. 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 (βλέπε επίσης σημείο 5.65 του κύριου οδηγού ΚΚΠ).

Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

6. 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.

7. 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.

8. 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.

Συλλογή αίματος και πλάσματος

9. 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"(111/5272/94)

10. 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 δωτών αίματος και πλάσματος και έλεγχο της αιμοδοσίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα⁴ (98/463/ΕΚ).

11. 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.

12. 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.

13. 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.

Η ανιχνευσιμότητα και τα μέτρα που εφαρμόζονται μετά τη συλλογή

14. Θα πρέπει να υπάρχει εγγύηση για την εμπιστευτικότητα, αλλά θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που θα επιτρέπει την παρακολούθηση κάθε αιμοδοσίας, τόσο από μέρος του δότη και πίσω στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν αφενός, όσο και από το τελικό προϊόν και τον πελάτη (νοσοκομειακό ίδρυμα ή επαγγελματία του τομέα της υγείας), αφετέρου. Γενικά, εναπόκειται στην ευθύνη του πελάτη να εντοπίσει τον αποδέκτη.

15. 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:

⁴ EEL, 2032 της 1.7.1998 σ. 14

- 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.

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 χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία δεξαμενής πλάσματος, ήταν πράγματι μολυσμένη με τον ιό του HIV ηπατίτιδας A, B ή O, θα πρέπει να ειδοποιηθούν οι αρμόδιες αρχές επιφορτισμένες με την παροχή άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου, και η επιχείρηση θα πρέπει να γνωστοποιήσει την πρόθεση 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.

Έλεγχος της παραγωγής και της ποιότητας

16. 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)

17. 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.

18. 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.

19. 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 (NMP), με την βοήθεια επικυρωμένης μεθόδου κατάλληλης ειδικότητας.

20. 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.

21. 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.

22. Με στόχο την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μικροβιολογικής μόλυνσης του πλάσματος που προορίζεται για κλασματικό διαχωρισμό ή την εισαγωγή ξένου υλι-

κού, 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 ΚΚΠ

23. 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.

24. 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.

Διατήρηση των δειγμάτων

25. Εφόσον είναι δυνατόν, τα δείγματα των μεμωμένων 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.

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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 15

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

Πίνακας περιεχομένων

1. Έλεγχος καταλληλότητας και επικύρωση αξιοπιστίας
2. Προγραμματισμός της διαδικασίας επικύρωσης της αξιοπιστίας
3. Τεκμηρίωση
4. Έλεγχος καταλληλότητας
5. Επικύρωση αξιοπιστίας παραγωγικής διαδικασίας
6. Επικύρωση αξιοπιστίας διαδικασίας καθαρισμού
7. Έλεγχος αλλαγών
8. Εκ νέου επικύρωση αξιοπιστίας
9. Γλωσσάριο

Αρχή

1. Το παρόν παράρτημα περιγράφει τις αρχές ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της αξιοπιστίας που διέπουν την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων. Σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παρασκευής (ΚΚΠ), 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.

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 ισοδύναμα έγγραφα.

3. Το ΚΣΕ πρέπει να είναι ένα συνοπτικό έγγραφο που να χαρακτηρίζεται από συνομία, 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.

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 πρω-

τόκολλο, 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.

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 τους ΚΚΠ.

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) επαλήθευση - 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 (OOQ) 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 περικλείουν ανώτατα και κατώτατα όρια λειτουργίας και που χαρακτηρίζονται ενίοτε ως συνθήκες που αντιπροσωπεύουν τη «χειριστή 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 περικλείουν 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 διενέργεια 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.

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 επαναεπικύρωση 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 μέτρησης / παρακολούθησης / 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 των Κανόνων Καλής Παρασκευής, 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. Δεν 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.

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 καθιερωμένα 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 «έλεγε 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.

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 αναπαραγωγικότητα 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 αναπαραγωγικότητα 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 έλεγχου καταλληλότητας και μιας εκ νέου επικύρωσης της αξιοπιστίας.

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, μια 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.

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ

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 Κανόνων Καλής Παρασκευής 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 (PQ)

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 αναπαραγώγιμο 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 αναπαραγώγιμο 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(Risk Analysis)

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 περιλαμβάνουν ανώτατα και κατώτατα όρια παραγωγής και περιστάσεις, στα πλαίσια των συνήθων 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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 16

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΠΡΟΣΩΠΟ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

1. Πεδίο εφαρμογής

1.1 Στο παρόν παράρτημα του Οδηγού για τους Κανόνες Καλής Παρασκευής 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.

1.2 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.

1.3 Το παρόν παράρτημα δεν περιγράφει βεβαίως κάθε δυνατή ρύθμιση που είναι νομικά αποδεκτή, ούτε καλύπτει την απελευθέρωση παρτίδων από επίσημη αρχή ελέγχου η οποία ενδέχεται να ορίζεται για ορισμένα προϊόντα αίματος και ανοσολογικά προϊόντα σύμφω-

να με το άρθρο 3 των οδηγιών 89/342/ΕΟΚ και 89/381/ΕΟΚ.

1.4 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.

2. Αρχή

2.1 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.

2.2 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 τους Κανόνες Καλής Παρασκευής ή τους Κανόνες Καλής Παρασκευής τρίτης χώρας που αναγνωρίζονται ως ισοδύναμοι δυνάμει 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 πιστοποίησε την παρτίδα, όσο και τα σχετικά έγγραφα μπορούν να εντοπισθούν άμεσα.

3. Εισαγωγή

3.1 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, τους Κανόνες Καλής Παρασκευής 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 απελευθέρωση του στην αγορά.

3.2 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.

3.3 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 εγκεκριμένος δυνάμει της νομοθεσίας της οικείας χώρας και η παρασκευή να διενεργείται βάσει κανόνων καλής παρασκευής τουλάχιστον ισοδύναμων με της ΕΚ.

3.4 Σε ορισμένες λέξεις και φράσεις που χρησιμοποιούνται στο παρόν παράρτημα αποδίδεται συγκεκριμένη σημασία, όπως καθορίζεται στο γλωσσάριο.

4. Γενικές παρατηρήσεις

4.1 Μια παρτίδα τελικού προϊόντος, προτού απελευθερωθεί, μπορεί να περάσει από διάφορα στάδια πα-

ρασκευής, εισαγωγής, ελέγχων και αποθήκευσης, τα οποία διενεργούνται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις. Κάθε βιομηχανική εγκατάσταση πρέπει να εγκρίνεται δυνάμει μίας ή περισσότερων αδειών παρασκευής και να έχει στη διάθεση της τις υπηρεσίες τουλάχιστον ενός Ε.Π. Ωστόσο, η ορθή παρασκευή μιας συγκεκριμένης παρτίδας προϊόντος, ανεξαρτήτως του αριθμού των βιομηχανικών εγκαταστάσεων που μπλέκονται, πρέπει να εμπίπτει τη συνολική μέριμνα του Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωση της.

4.2 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.

4.3 Το Ε.Π. που πιστοποιεί μια παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωση 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.

4.4 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 κεφάλαιο 7 του Οδηγού. 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 είναι 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.

4.5 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 τους ΚΚΠ, έρευνες, παράπονα ή άλλα ζητήματα που πρέπει να συνυπολογιστούν από το Ε.Π. το οποίο είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος.

4.6 Όταν χρησιμοποιείται μηχανογραφημένο σύστημα για την καταχώριση της πιστοποίησης και της απελευθέρωσης παρτίδων, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερως υπόψη οι κατευθυντήριες γραμμές του παραρτήματος 11 του οδηγού ΚΚΠ.

4.7 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.

4.8 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.

5. Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων παρασκευασμένων εντός ΕΚ/ΕΟΧ

5.1 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.

5.2 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.

5.3 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.

5.4 Μια παρτίδα χύμα προϊόντος συσκευάζεται, σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις, σε περισσότερες παρτίδες τελικού προϊόντος οι οποίες απελευθερώνο-

νται 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.

5.4.1 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.

5.4.2 Μια άλλη εναλλακτική λύση είναι να πιστοποιείται κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την 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.

5.4.3 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 απαραίτητως οι ίδιοι, πρέπει να υπάρχει τεκμηριωμένος σύνδεσμος μεταξύ των δύο αριθμών, ώστε να καθίσταται εφικτή η ανάχνυση από την επιθεώρηση.

5.5 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.

5.5.1 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.

5.5.2 Οποιοδήποτε πρόβλημα εντοπιστεί σε παρτίδα τελικού προϊόντος και το οποίο ενδέχεται να εμφανιστεί στην παρτίδα χύμα προϊόντος πρέπει να κοινοποιεί-

ται 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

5.6 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 απελευθέρωση 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.

5.7 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 πιστοποίηση τελικό προϊόν.

6. Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που εισάγονται από τρίτη χώρα

6.1 Γενικές παρατηρήσεις

6.1.1 Η εισαγωγή τελικών προϊόντων πρέπει να διενεργείται από εισαγωγέα, όπως ορίζεται στο γλωσσάριο του παρόντος παραρτήματος.

6.1.2 Κάθε παρτίδα εισαγόμενου τελικού προϊόντος πρέπει να πιστοποιείται από ένα Ε.Π. του εισαγωγέα πριν από την απελευθέρωση της προς πώληση εντός ΕΚ/ΕΟΧ.

6.1.3 Με την επιφύλαξη συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της Κοινότητας και της τρίτης χώρας (βλ. τμήμα 7), 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.

6.1.4 Οι κατευθυντήριες γραμμές που παρέχονται στο παρόν τμήμα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται, όπως προβλέπεται, στην εισαγωγή μερικώς παρασκευασμένων προϊόντων.

6.2 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 απε-

λευθέρωση 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).

6.3 Μέρος μιας παρτίδας τελικού προϊόντος εισάγεται αφού έχει προηγουμένως εισαχθεί άλλο μέρος της ίδιας παρτίδας στο ίδιο ή σε άλλο μέρος.

6.3.1 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.

6.3.2 Οι συνθήκες της παραγράφου 6.3.1 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 6.3.1, κάθε μέρος της παρτίδας πρέπει να εξετάζεται ως ξεχωριστή παρτίδα.

6.3.3 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 επίλυση τους. Τούτο πρέπει να εξασφαλίζεται με γραπτή συμφωνία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων εισαγωγέων.

6.4 Τόπος διεξαγωγής της δειγματοληψίας για τη διενέργεια ελέγχων εντός ΕΚ/ΕΟΧ

6.4.1 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 σειρότητας, 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 παραλαβή της παρτίδας στην ΕΚ ή στον ΕΟΧ.

6.4.2 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.

7. Έλεγχοι παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που έχουν εισαχθεί από τρίτη χώρα με την οποία η ΕΚ έχει συνάψει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης (ΣΑΑ)

7.1 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 απελευθέρωση 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 τμήμα 6.

7.2 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 Τμήμα 6.

8. Συνήθη καθήκοντα του Ειδικευμένου Προσώπου

8.1 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 τους Κανόνες Καλής Παρασκευής ή, σε περίπτωση παρτίδας που εισήχθη από τρίτη χώρα, σύμφωνα με τα πρότυπα Κανόνων Καλής Παρασκευής που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με τους κοινοτικούς ΚΚΠ.

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) οποιεσδήποτε 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 έγκριση 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

οποιοδήποτε 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.

8.2 Το Ε.Π. που βεβαιώνει τη συμμόρφωση ενός ενδιάμεσου σταδίου της παραγωγής, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.3, έχει τις ίδιες υποχρεώσεις με τις προαναφερόμενες σε σχέση με το εν λόγω στάδιο, εκτός εάν άλλως ορίζεται στη συμφωνία μεταξύ των Ε.Π..

8.3 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.

8.4 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 καθήκοντα 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 έγκρισης του.

Γλωσσάριο

Ορισμένες λέξεις και φράσεις στο παρόν παράρτημα χρησιμοποιούνται με την παρακάτω ιδιαίτερη σημασία. Μνεία πρέπει επίσης να γίνεται στο γλωσσάριο που βρίσκεται στο κυρίως μέρος του Οδηγού.

Παρτίδα χύμα προϊόντος:

παρτίδα προϊόντος, μεγέθους που περιγράφεται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, είτε έτοιμοι 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 τους ΚΚΠ και τη σχετική άδεια κυκλοφορίας, όπως συμφωνήθηκε γραπτώς με το αρμόδιο Ε.Π. για την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωση 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.

Εισαγωγές:

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.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 17

ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ

Πίνακας περιεχομένων

1. Αρχή
2. Παραμετρική απελευθέρωση
3. Παραμετρική απελευθέρωση για στείρα προϊόντα
4. Γλωσσάριο

1. Αρχή

1.1 Ο ορισμός "Παραμετρική Απελευθέρωση" που χρησιμοποιείται στο παρόν παράρτημα βασίζεται στον ορισμό που προτάθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Ποιότητας: "Ένα σύστημα απελευθέρωσης που εγγυάται ότι το προϊόν έχει την απαιτούμενη ποιότητα βάσει πληροφοριών που συγκεντρώθηκαν κατά τη διαδικασία παρασκευής και βάσει της συμμόρφωσης προς τις ειδικές απαιτήσεις των ΚΚΠ σχετικά με την παραμετρική απελευθέρωση."

1.2 Η παραμετρική απελευθέρωση πρέπει να συμμορφώνεται προς τις βασικές απαιτήσεις των ΚΚΠ. τα ισχύοντα παραρτήματα και τις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές.

2. Παραμετρική Απελευθέρωση

2.1 . Αναγνωρίζεται ότι η διενέργεια ευρείας σειράς δοκιμών και ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας δύναται να διασφαλίσει περισσότερο την τήρηση των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος απ' ό,τι οι δοκιμές που πραγματοποιούνται στο τελικό προϊόν.

2.2 Η Παραμετρική Απελευθέρωση μπορεί να εγκρίνεται για ορισμένες ειδικές παραμέτρους ως εναλλακτική στους συνήθεις ελέγχους των τελικών προϊόντων. Η άδεια για την παραμετρική απελευθέρωση πρέπει να χορηγείται, να απορρίπτεται ή να ανακαλείται από τους υπεύθυνους για την αξιολόγηση των προϊόντων και τους επιθεωρητές των ΚΚΠ από κοινού.

3. Παραμετρική Απελευθέρωση για στείρα προϊόντα

3.1. Το παρόν τμήμα εξετάζει μόνο το μέρος εκείνο της Παραμετρικής Απελευθέρωσης που αφορά στη συνήθη απελευθέρωση τελικών προϊόντων χωρίς τη διενέρ-

για ελέγχου στεριότητας. Η κατάργηση του ελέγχου στεριότητας ισχύει μόνο εάν αποδειχθεί ότι έχουν επιτευχθεί προκαθορισμένες και ελεγμένες ως προς την αξιοπιστία τους συνθήκες αποστείρωσης.

3.2. Ο έλεγχος στεριότητας παρέχει μόνο τη δυνατότητα εντοπισμού σημαντικής αποτυχίας στο σύστημα διασφάλισης της στεριότητας λόγω στατιστικά περιορισμένων δυνατοτήτων της μεθόδου.

3.3. Η Παραμετρική Απελευθέρωση μπορεί να εγκριθεί εφόσον τα δεδομένα που αποδεικνύουν την ορθή παραγωγική διαδικασία της παρτίδας παρέχουν, αυτά καθαυτά, επαρκή εχέγγυα ως προς την τήρηση της σχεδιασμένης και επικυρωμένης ως προς την αξιοπιστία παραγωγικής διαδικασίας για τη διασφάλιση της στεριότητας του προϊόντος.

3.4. Προς το παρόν, η Παραμετρική Απελευθέρωση μπορεί να εγκριθεί μόνο για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους.

3.5. Μέθοδοι αποστείρωσης σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χρησιμοποιούν ατμό, ξηρή θερμότητα και ιονίζουσα ακτινοβολία δύναται να εφαρμοσθούν για Παραμετρική Απελευθέρωση.

3.6. Θεωρείται απίθανο ένα εντελώς νέο προϊόν να κριθεί κατάλληλο για Παραμετρική Απελευθέρωση καθώς μεταξύ των κριτηρίων αποδοχής περιλαμβάνεται μια περίοδος ικανοποιητικών αποτελεσμάτων των ελέγχων στεριότητας. Ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες ένα νέο προϊόν θα συνιστά μόνο ελάχιστη παραλλαγή, από την άποψη της διασφάλισης στεριότητας, και τα διαθέσιμα στοιχεία των ελέγχων στεριότητας σε άλλα προϊόντα μπορεί να θεωρηθούν συναφή.

3.7. Πρέπει να διενεργείται ανάλυση κινδύνων του συστήματος διασφάλισης της στεριότητας με έμφαση στην αξιολόγηση της πιθανότητας απελευθέρωσης μη αποστειρωμένων προϊόντων.

3.8. Ο παρασκευαστής πρέπει να έχει ιστορικό καλής συμμόρφωσης προς τους ΚΚΠ.

3.9. Το ιστορικό μη στεριότητας προϊόντων και τα αποτελέσματα των ελέγχων στεριότητας που διενεργούνται στο υπό εξέταση προϊόν από κοινού με προϊόντα που παράγονται βάσει του ίδιου ή παρόμοιου συστήματος διασφάλισης της στεριότητας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της συμμόρφωσης προς τους ΚΚΠ.

3.10. Κατά κανόνα, στη βιομηχανική εγκατάσταση παραγωγής και αποστείρωσης πρέπει να παρίστανται ένας ειδικευμένος και έμπειρος μηχανικός στον τομέα διασφάλισης της στεριότητας και ένας ειδικευμένος μικροβιολόγος.

3.11. Ο σχεδιασμός και η αρχική επικύρωση αξιοπιστίας του προϊόντος πρέπει να διασφαλίζουν τη διατήρηση της στεγανότητας σε όλες τις σχετικές συνθήκες.

3.12. Το σύστημα ελέγχου των αλλαγών πρέπει να απαιτεί την ανασκόπηση των αλλαγών από το προσωπικό που είναι επιφορτισμένο με τη διασφάλιση της στεριότητας.

3.13. Πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα ελέγχου της μικροβιακής επιμόλυνσης του προϊόντος πριν από την αποστείρωση.

3.14. Δεν πρέπει να υπάρχει πιθανότητα ανάμειξης μεταξύ αποστειρωμένων και μη αποστειρωμένων προϊόντων. Οι φυσικοί φραγμοί ή τα επικυρωμένα ως προς την αξιοπιστία τους μηχανογραφικά συστήματα μπορούν να παράσχουν τέτοια διασφάλιση.

3.15. Η συμμόρφωση των αρχείων αποστείρωσης προς τις προδιαγραφές πρέπει να εξακριβώνεται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητα συστήματα. Τα εν λόγω συστήματα δύνανται να αποτελούνται από δύο άτομα ή από ένα επικυρωμένο ως προς την αξιοπιστία του μηχανογραφικό σύστημα και ένα άτομο.

3.16. Πριν από την απελευθέρωση κάθε παρτίδας προϊόντος πρέπει να βεβαιώνονται τα ακόλουθα πρόσθετα στοιχεία:

- όλοι οι προγραμματισμένοι έλεγχοι συντήρησης και συνθήκες έλεγχου ολοκληρώθηκαν στον κλίβανο αποστείρωσης που χρησιμοποιήθηκε,
- όλες οι επισκευές και αλλαγές εγκρίθηκαν από τον αρμόδιο για τη διασφάλιση της στειρότητας μηχανικό και το μικροβιολόγο,
- όλα τα όργανα ήταν βαθμονομημένα.
- ο κλίβανος αποστείρωσης ήταν πρόσφατα επικυρωμένος ως προς την αξιοπιστία του για το φορτίο του προϊόντος που αποστειρώθηκε.

3.17. Όταν εγκριθεί η Παραμετρική Απελευθέρωση, οι αποφάσεις σχετικά με την απελευθέρωση ή την απόρριψη μιας παρτίδας πρέπει να βασίζονται στις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Μία επιτυχής διενέργεια ενός ελέγχου στειρότητας δεν δύναται να υπερκεράσει τη μη συμμόρφωση προς τις προδιαγραφές παραμετρικής απελευθέρωσης.

4. Γλωσσάριο

Παραμετρική απελευθέρωση

Ένα σύστημα απελευθέρωσης που διασφαλίζει ότι το προϊόν έχει την απαιτούμενη ποιότητα βάσει πληροφοριών που συγκεντρώθηκαν κατά τη διαδικασία παρασκευής και βάσει της συμμόρφωσης προς τις ειδικές απαιτήσεις των ΚΚΠ σχετικά με την Παραμετρική Απελευθέρωση.

Σύστημα Διασφάλισης της Στειρότητας

Το σύνολο των ρυθμίσεων που πραγματοποιήθηκαν για να διασφαλιστεί η στειρότητα των προϊόντων. Για τα προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους οι ρυθμίσεις αυτές περιλαμβάνουν κατά κανόνα τα ακόλουθα στάδια:

- (α) Σχεδιασμό του προϊόντος.
- (β) Γνώση και, εάν είναι δυνατόν, έλεγχο της μικροβιολογικής κατάστασης των πρώτων υλών και των βοηθητικών παραγόντων της παραγωγικής διαδικασίας (π.χ. αέρια και λιπαντικά).
- (γ) Έλεγχο επιμόλυνσης κατά την παραγωγική διαδικασία προκειμένου να αποφευχθεί η είσοδος μικρο-

οργανισμών και ο πολλαπλασιασμός τους στο προϊόν. Τούτο επιτυγχάνεται συνήθως με τον καθαρισμό και την απολύμανση των επιφανειών που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, την αποτροπή της αερογενούς μόλυνσης με το χειρισμό σε καθαρούς χώρους, την εφαρμογή χρονικών ορίων για τον έλεγχο της παραγωγικής διαδικασίας και, εάν εφαρμόζονται, στάδια διήθησης.

(δ) Αποτροπή ανάμειξης μεταξύ ροών παραγωγής στερών και μη στερών προϊόντων.

(ε) Διατήρηση της στεγανότητας του προϊόντος.

(στ) Παραγωγική διαδικασία αποστείρωσης.

(ζ) Το σύνολο του Συστήματος Ποιότητας που περιλαμβάνει το Σύστημα Διασφάλισης της Στερότητας: π.χ. έλεγχος αλλαγών, εκπαίδευση, γραπτές διαδικασίες, έλεγχοι απελευθέρωσης, προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση, ανάλυση ενδεχομένων αποτυχίας, πρόληψη ανθρώπινου σφάλματος, επικύρωση αξιοπιστίας, βαθμονόμηση, κ.λπ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 19

ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

1. Σκοπός

1.1. Αυτό το παράρτημα του Οδηγού των Κανόνων Καλής Παραγωγής Φαρμακευτικών Προϊόντων δίνει οδηγίες για τη λήψη και φύλαξη των δειγμάτων αναφοράς των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας ή των τελικών προϊόντων και των δειγμάτων διατήρησης των τελικών προϊόντων.

1.2. Ειδικές απαιτήσεις για υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα δίδονται στο παράρτημα 13 του Οδηγού.

1.3. Αυτό το παράρτημα δίνει επίσης καθοδήγηση για τη λήψη δειγμάτων διατήρησης κατά την παράλληλη εισαγωγή / διανομή φαρμακευτικών προϊόντων.

2. Γενικές Αρχές

2.1. Δείγματα φυλάσσονται για δύο σκοπούς : πρώτον για να παρέχουν δείγμα για αναλυτικούς ελέγχους και δεύτερον για να παρέχουν ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα ενός πλήρως τελικού προϊόντος. Έτσι τα δείγματα μπορεί να ανήκουν σε δύο κατηγορίες :

Δείγμα αναφοράς (reference sample) : δείγμα μιας παρτίδας πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας ή τελικών προϊόντων που αποθηκεύεται με σκοπό να αναλυθεί εάν απαιτηθεί κατά τη διάρκεια ζωής της σχετικής παρτίδας.

Όταν η μελέτη σταθερότητας το επιτρέπει, δείγματα αναφοράς από κρίσιμα ενδιάμεσα στάδια (π.χ. αυτά που απαιτούν αναλυτικό έλεγχο και αποδέσμευση) ή ενδιάμεσα προϊόντα, που μεταφέρονται και είναι εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή, πρέπει να τηρούνται.

Δείγμα διατήρησης (retention sample) : δείγμα μιας πλήρως συσκευασμένης μονάδας από μία παρτίδα τελικού προϊόντος. Αποθηκεύεται για λόγους ταυτοποίησης (π.χ. παρουσίαση, συσκευασία, επισήμανση, φύλλο οδηγιών χρήσεως, αριθμό παρτίδας, ημερομηνία λήξεως) εάν απαιτηθεί κατά τη διάρκεια ζωής της σχετικής παρτίδας. Μπορεί να υπάρχουν εξαιρετικές περιπτώσεις κατά τις οποίες αυτή η απαίτηση μπορεί να πληρείται χωρίς τη φύλαξη πανομοιότυπων δειγμάτων π.χ. όταν

μικρές ποσότητες μιας παρτίδας συσκευάζονται για διαφορετικές αγορές ή χρησιμοποιούνται στις παραγωγές πολύ ακριβών φαρμακευτικών προϊόντων.

Για τελικά προϊόντα, σε πολλές περιπτώσεις τα δείγματα αναφοράς και δείγματα διατήρησης θα παρουσιάζονται πανομοιότυπα, π.χ. ως πλήρως συσκευασμένες μονάδες. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης μπορεί να επιδέχονται ανταλλαγή μεταξύ τους.

2.2. Ο παρασκευαστής, εισαγωγέας ή απελευθερωτής παρτίδας, όπως καθορίζεται

στην παράγραφο 7 & 8, πρέπει να τηρεί δείγματα αναφοράς και/ή διατήρησης από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος και ο παρασκευαστής να τηρεί δείγμα αναφοράς από μία παρτίδα πρώτης ύλης (υπόκειται σε ορισμένες εξαιρέσεις - βλέπετε παράγραφο 3.2.) και/ή ενδιαμέσων προϊόντων. Κάθε μονάδα συσκευασίας πρέπει να τηρεί δείγματα αναφοράς από κάθε παρτίδα πρωτογενών ή τυπωμένων υλικών συσκευασίας. Η διαθεσιμότητα των τυπωμένων υλικών ως μέρος του δείγματος αναφοράς και/ή διατήρησης του τελικού προϊόντος μπορεί να είναι αποδεκτή.

2.3. Τα δείγματα αναφοράς και/ή διατήρησης χρησιμεύουν ως αρχείο της παρτίδας τελικού προϊόντος ή πρώτης ύλης και μπορεί να αξιολογηθούν σε περίπτωση, για παράδειγμα, ποιοτικού παραπόνου δοσολογικής μορφής, ερωτήματος σχετικά με τη συμμόρφωση προς την άδεια κυκλοφορίας, ερωτήματος επισήμανσης/συσκευασίας ή έκθεσης φαρμακοεπαγρύπνησης.

2.4. Αρχεία ιχνηλάτησης των δειγμάτων πρέπει να τηρούνται και να είναι

διαθέσιμα για επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές.

3. Διάρκεια αποθήκευσης

3.1. Δείγματα αναφοράς και διατήρησης από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να τηρούνται για τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης. Το δείγμα αναφοράς πρέπει να περιέχεται στην τελική πρωτογενή συσκευασία ή σε συσκευασία που αποτελείται από το ίδιο υλικό με τον πρωτογενή περιέκτη με τον οποίο το προϊόν κυκλοφορεί στην αγορά (για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα πλην των ανοσοολογικών, βλέπετε επίσης το παράρτημα 4 παράγραφο 8 & 9).

3.2. Εκτός εάν απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σύμφωνα με τη Νομοθεσία του Κράτους μέλους όπου γίνεται η παραγωγή, δείγματα πρώτων υλών (πλην των διαλυτών, των αερίων και του νερού που χρησιμοποιείται κατά την παραγωγική διαδικασία) πρέπει να τηρούνται τουλάχιστον για 2 χρόνια μετά την απελευθέρωση του προϊόντος. Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί εάν η σταθερότητα του υλικού, όπως ορίζεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι μικρότερη. Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να φυλάσσονται για χρονικό διάστημα ίσο με τη διάρκεια ζωής των αντίστοιχων τελικών προϊόντων.

4. Μέγεθος των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης

4.1. Το δείγμα αναφοράς πρέπει να είναι επαρκούς μεγέθους για να επιτρέπει, για τουλάχιστον δύο περιπτώσεις, τη διεξαγωγή πλήρη αναλυτικού ελέγχου της παρτίδας σύμφωνα με το φάκελλο της Αδείας Κυκλο-

φορίας που αξιολογήθηκε και εγκρίθηκε από τη σχετική Αρμόδια Αρχή/ Αρχές. Όπου απαιτείται να γίνει αυτό, πρέπει να χρησιμοποιούνται άθικτες συσκευασίες κατά τη διεξαγωγή κάθε ομάδας αναλυτικών ελέγχων. Κάθε προτεινόμενη εξαίρεση πρέπει να αιτιολογείται και να συμφωνείται με τη σχετική αρμόδια αρχή.

4.2. Όπου χρειάζεται, πρέπει να ακολουθούνται οι εθνικές απαιτήσεις σχετικά με το μέγεθος των δειγμάτων αναφοράς και, εάν απαιτείται, των δειγμάτων διατήρησης.

4.3. Τα δείγματα αναφοράς πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας της πρώτης ύλης, του ενδιαμέσου προϊόντος ή του τελικού προϊόντος από την οποία λαμβάνονται. Αλλα δείγματα μπορεί να λαμβάνονται επίσης προκειμένου να ελεγχθεί η πιο "πιεσμένη φάση" (stressed part) της διαδικασίας (π.χ. έναρξη ή τέλος της διαδικασίας). Όταν η παρτίδα συσκευάζεται σε 2 ή περισσότερες ευδιάκριτες συσκευαστικές λειτουργίες, τουλάχιστον ένα δείγμα διατήρησης πρέπει να λαμβάνεται από κάθε χωριστή συσκευαστική λειτουργία. Κάθε προτεινόμενη εξαίρεση πρέπει να αιτιολογείται και να συμφωνείται με τη σχετική αρμόδια αρχή.

4.4. Θα πρέπει να βεβαιώνεται ότι όλα τα απαραίτητα υλικά και ο εξοπλισμός ανάλυσης είναι ακόμη διαθέσιμα ή είναι εύκολα προμηθεύσιμα προκειμένου να διεξαχθούν όλες οι δοκιμασίες που υπάρχουν στις προδιαγραφές μέχρι ένα χρόνο μετά τη λήξη της τελευταίας παραχθείσας παρτίδας

5. Συνθήκες αποθήκευσης

5.1. Η αποθήκευση των δειγμάτων αναφοράς των τελικών προϊόντων και των δραστικών συστατικών πρέπει να είναι σύμφωνη με την τρέχουσα έκδοση της κατευθυντήριας οδηγίας σχετικά με τη "δήλωση των συνθηκών αποθήκευσης φαρμακευτικών προϊόντων και δραστικών συστατικών".

5.2. Οι συνθήκες αποθήκευσης πρέπει να είναι σύμφωνες με την άδεια κυκλοφορίας (π.χ. αποθήκευση σε ψυγείο όπου απαιτείται).

6. Γραπτή Συμφωνία

6.1. Όταν ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας δεν είναι το ίδιο νομικό πρόσωπο με τη

(τις) θέση(εις) απελευθέρωσης παρτίδας στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο,

η ευθύνη για τη λήψη και αποθήκευση των δειγμάτων αναφοράς/διατήρησης πρέπει να καθορίζεται σε γραπτή συμφωνία μεταξύ των δύο μερών σύμφωνα με το κεφάλαιο 7 του Κοινοτικού Οδηγού των Κανόνων Καλής Παραγωγής. Το ίδιο ισχύει επίσης για τις περιπτώσεις όπου κάθε παραγωγή ή απελευθέρωση παρτίδας διεξάγεται σε θέση άλλη από αυτή που φέρει την καθολική ευθύνη για την παρτίδα στην αγορά του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου και οι διευθετήσεις μεταξύ κάθε διαφορετικής θέσης για λήψη και αποθήκευση των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης πρέπει να καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία.

6.2. Το ειδικευμένο πρόσωπο που πιστοποιεί μία παρτίδα για πώληση πρέπει να διασφαλίζει ότι όλα τα σχετικά δείγματα αναφοράς και διατήρησης είναι

προσβάσιμα σε κάθε εύλογη χρονική στιγμή. Όπου απαιτείται, οι ρυθμίσεις για τέτοια πρόσβαση πρέπει να καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία.

6.3. Όπου περισσότερες από μία θέσεις εμπλέκονται στην παραγωγή ενός τελικού προϊόντος, η ύπαρξη γραπτών συμφωνιών αποτελεί κλειδί για τον έλεγχο της λήψης και του εντοπισμού (της θέσης) των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης.

7. Δείγματα Αναφοράς - Γενικά Σημεία

7.1. Τα δείγματα αναφοράς προορίζονται για την ανάλυση και για αυτό το λόγο πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμα σε εργαστήριο με αξιολογημένες μεθοδολογίες. Για πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται σε φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο, η θέση αποθήκευσης είναι η πρωταρχική θέση παραγωγής του τελικού προϊόντος.

Για τελικά προϊόντα που παράγονται στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο, η θέση αποθήκευσης είναι η πρωταρχική θέση παραγωγής.

7.2. Για τελικά προϊόντα που παρασκευάζονται σε παραγωγό χώρο εκτός

Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου

7.2.1. Όταν υπάρχει Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRA) σε ισχύ, το δείγμα αναφοράς μπορεί να λαμβάνεται και αποθηκεύεται στη θέση παραγωγής.

Αυτό πρέπει να καλύπτεται σε γραπτή συμφωνία (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6 παραπάνω) μεταξύ του εισαγωγέα / απελευθερωτή παρτίδας και του παρασκευαστή που εδρεύει εκτός Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου.

7.2.2. Όταν δεν υπάρχει Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης, δείγματα αναφοράς του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται και αποθηκεύονται σε έναν εγκεκριμένο παρασκευαστή που βρίσκεται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου. Τα δείγματα αυτά πρέπει να λαμβάνονται σύμφωνα με γραπτή συμφωνία(ίες) μεταξύ όλων των ενδιαφερόμενων μερών. Τα δείγματα πρέπει κατά προτίμηση να αποθηκεύονται στη θέση όπου διενεργείται ο έλεγχος κατά την εισαγωγή.

7.2.3. Δείγματα αναφοράς πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική θέση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν κατά την παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος.

8. Δείγματα διατήρησης - Γενικά Σημεία

8.1. Το δείγμα διατήρησης πρέπει να αντιπροσωπεύει μία παρτίδα τελικού προϊόντος όπως διανέμεται στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο και μπορεί να χρειασθεί να εξετασθεί προκειμένου να πιστοποιηθούν τα μηχανικά χαρακτηριστικά για συμμόρφωση με την άδεια κυκλοφορίας ή τη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Γι' αυτό το λόγο τα δείγματα διατήρησης πρέπει σε όλες τις περιπτώσεις να τοποθετούνται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου. Πρέπει κατά προτίμηση να αποθηκεύονται στη θέση όπου βρίσκεται το Ειδικευμένο Πρόσωπο που πιστοποιεί το τελικό προϊόν.

8.2. Σύμφωνα με την παραπάνω παράγραφο 8.1, όταν υπάρχει Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης σε ισχύ και δείγματα αναφοράς φυλάσσονται σε παρασκευαστή που βρίσκεται σε κράτος εκτός Ευρωπαϊκού Οικονομικού

Χώρου (παραπάνω παράγραφος 7.2.2.), χωριστά δείγματα διατήρησης πρέπει να φυλάσσονται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου.

8.3. Τα δείγματα διατήρησης πρέπει να αποθηκεύονται στις εγκαταστάσεις ενός εγκεκριμένου παρασκευαστή

προκειμένου να επιτρέπεται άμεση πρόσβαση της αρμόδιας αρχής.

8.4. Όταν παραπάνω από μία θέση παραγωγής εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου εμπλέκεται στην παραγωγή /εισαγωγή/ έλεγχο / απελευθέρωση παρτίδας, ανάλογα με το προϊόν, η ευθύνη για τη λήψη και αποθήκευση των δειγμάτων διατήρησης πρέπει να καθορίζεται σε γραπτή συμφωνία μεταξύ των ενδιαφερόμενων μερών.

9. Δείγματα αναφοράς και διατήρησης κατά την παράλληλη εισαγωγή/ παράλληλη διανομή προϊόντων.

9.1. Όταν η δευτερογενής συσκευασία δεν ανοίγεται, μόνον τα υλικά συσκευασίας που χρησιμοποιούνται πρέπει να φυλάσσονται εφόσον δεν υπάρχει κανένας ή μικρός κίνδυνος ανάμιξης των προϊόντων.

9.2. Όταν η δευτερογενής συσκευασία ανοίγεται, για παράδειγμα, προκειμένου να αντικατασταθεί το χαρτόκουτο ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως, τότε ένα δείγμα

διατήρησης ανά συσκευαστική διεργασία που περιέχει το προϊόν πρέπει να λαμβάνεται, εφόσον υπάρχει κίνδυνος ανάμιξης των προϊόντων κατά τη συσκευασία. Είναι σημαντικό να μπορεί να ταυτοποιηθεί γρήγορα

ποιος είναι υπεύθυνος σε περίπτωση ανάμιξης (αρχικός παρασκευαστής ή συσκευαστής παράλληλου εισαγωγέα), επειδή μπορεί να επηρεάσει την έκταση κάθε συνακόλουθης ανάκλησης.

10. Δείγματα αναφοράς και διατήρησης σε περίπτωση διακοπής λειτουργίας Παρασκευαστή

10.1. Όταν ένας παρασκευαστής κλείσει και η άδεια δυνατότητας παραγωγής εκχωρείται, ανακαλείται ή παύει να ισχύει, είναι πιθανό πολλές παρτίδες φαρμακευτικών προϊόντων που δεν έχουν λήξει και παρασκευάστηκαν από αυτόν τον παρασκευαστή να παραμένουν στην αγορά. Προκειμένου να παραμείνουν στην αγορά αυτές οι παρτίδες, πρέπει ο παρασκευαστής να προβεί σε ενέργειες για μεταφορά των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης (και σχετικής GMP τεκμηρίωσης) σε εγκεκριμένο χώρο αποθήκευσης. Ο παρασκευαστής πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις της αρμόδιας αρχής ότι οι συνθήκες αποθήκευσης είναι ικανοποιητικές και μπορεί εάν απαιτείται να υπάρχει άμεση πρόσβαση και ανάλυση των δειγμάτων.

10.2. Εάν ο παρασκευαστής δεν είναι σε θέση να κάνει τις απαραίτητες ρυθμίσεις αυτό πρέπει να ανατεθεί σε άλλο παρασκευαστή. Ο κάτοχος αδειάς κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για τέτοια ανάθεση και παροχή κάθε απαραίτητης πληροφορίας στις αρμόδιες αρχές. Επιπρόσθετα, ο κάτοχος αδειάς κυκλοφορίας πρέπει, να συμβουλευθεί τις αρμόδιες αρχές κάθε κράτους μέλους στο οποίο κυκλοφορούν οι παρτίδες που δεν έχουν λήξει σχετικά με την καταλληλότητα των προτεινόμενων συνθηκών αποθήκευσης των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης.

10.3. Οι απαιτήσεις αυτές εφαρμόζονται επίσης στην περίπτωση διακοπής λειτουργίας παρασκευαστή που βρίσκεται εκτός Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου.

Σε τέτοιες περιπτώσεις ο εισαγωγέας έχει συγκεκριμένη ευθύνη να εξασφαλίσει ότι έχουν γίνει ικανοποιητικές ρυθμίσεις και η (οι) αρμόδια (ιες) αρχή (ές) έχει / έχουν ενημερωθεί και συμφωνήσει.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 20

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Πίνακας Περιεχομένων

	Πρόλογος και Πεδίο Εφαρμογής
1	Εισαγωγή
2	Πεδίο εφαρμογής
3	Αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας
4	Γενική Διαδικασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας
4.1	Υπευθυνότητες
4.2	Έναρξη της Διαδικασίας Διαχείρισης του Κινδύνου Ποιότητας
4.3	Αξιολόγηση του Κινδύνου
4.4	Έλεγχος του Κινδύνου
4.5	Ανακοίνωση του Κινδύνου
4.6	Εξέταση του Κινδύνου
5	Μεθοδολογία Διαχείρισης του Κινδύνου
6	Ενσωμάτωση της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στη Βιομηχανία και τις Κανονιστικές Διαδικασίες
7	Ορισμοί
8	Βιβλιογραφία
Παράρτημα I: Μέθοδοι Διαχείρισης Κινδύνου και Μέσα	
I.1	Βασικές Μέθοδοι Διευκόλυνσης Διαχείρισης Κινδύνου
I.2	Ανάλυση των Αποτελεσμάτων Μηχανισμού Αποτυχίας (Failure Mode Effects Analysis-FMEA)
I.3	Τρόπος Αποτυχίας, Αποτελέσματα και Κριτική Ανάλυση (Failure Mode, Effects and Critical Analysis-FMECA)
I.4	Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση (Fault Tree Analysis-FTA)
I.5	Ανάλυση Επικινδυνότητας και Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου (Hazard Analysis and Critical Control Points-HACCP)
I.6	Ανάλυση Δυνατότητας Χειρισμού Επικινδυνότητας (Hazard Operability Analysis-HAZOP)
I.7	Προκαταρκτική Ανάλυση Επικινδυνότητας (Preliminary Hazard Analysis-PHA)
I.8	Διαβάθμιση Κινδύνου και Διαχωρισμός (Filtering)
I.9	Στατιστικά Μέσα Υποστήριξης
Παράρτημα II: Πιθανές Εφαρμογές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας	
II.1	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Ολοκληρωμένης Διαχείρισης Ποιότητας
II.2	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα των Κανονιστικών Διαδικασιών
II.3	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Ανάπτυξης
II.4	Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας για Εγκαταστάσεις, Εξοπλισμό και Χρειώδη
II.5	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Διαχείρισης Υλικών
II.6	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Παραγωγής
II.7	Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα του Εργαστηριακού Ελέγχου και των Μελετών Σταθερότητας
II.8	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Συσκευασίας και της Επισήμανσης

Πρόλογος και Πεδίο Εφαρμογής

Το νέο Παράρτημα 20 των Κανόνων Καλής Παραγωγής αντιστοιχεί στην κατευθυντήρια οδηγία Q9 του ICH (International Conference of Harmonization-Διεθνές Συνέδριο Εναρμόνισης) σχετικά με τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας. Παρέχει οδηγίες για τη συστηματική προσέγγιση στη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας διευκολύνοντας τη συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής και άλλες απαιτήσεις ποιότητας. Περιλαμβάνει αρχές, που πρέπει να χρησιμοποιούνται, και επιλογές για διαδικασίες, μεθόδους και εργαλεία, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιούνται, όταν εφαρμόζεται μια τυπική προσέγγιση διαχείρισης κινδύνου ποιότητας.

Για να εξασφαλίζεται η συνοχή, το Μέρος I των Κανόνων Καλής Παραγωγής Κεφάλαιο 1, σχετικά με τη Διαχείριση Ποιότητας, έχει αναθεωρηθεί προκειμένου να περιλαμβάνει ζητήματα διαχείρισης κινδύνου ποιότητας εντός του πλαισίου του συστήματος ποιότητας. Παρόμοια αναθεώρηση προγραμματίζεται για το Μέρος II του Οδηγού. Άλλες παράγραφοι του οδηγού Κανόνων Καλής Παραγωγής, μπορεί να προσρμοσθούν, ώστε να περιλαμβάνουν ζητήματα διαχείρισης κινδύνου ποιότητας σε μελλοντικές ευρύτερες αναθεωρήσεις αυτών των παραγράφων.

Με την αναθεώρηση των κεφαλαίων σχετικά με τη διαχείριση της ποιότητας στα Μέρη I και II των Κανόνων Καλής Παραγωγής, η διαχείριση κινδύνου ποιότητας καθίσταται ολοκληρωμένο τμήμα του συστήματος ποιότητας του παραγωγού. Ωστόσο, το ίδιο το Παράρτημα 20 δεν προορίζεται να προκαλέσει νέες κανονιστικές απαιτήσεις. Παρέχει κατάλογο των διεθνώς αναγνωρισμένων μεθόδων διαχείρισης κινδύνου και μέσων μαζί με ένα κατάλογο πιθανών εφαρμογών, σύμφωνα με την κρίση των παραγωγών.

Είναι κατανοητό ότι η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q9 αρχικά αναπτύχθηκε για τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση. Με την ενσωμάτωση στο Παράρτημα 20, τα πλεονεκτήματα της κατευθυντήριας γραμμής, όπως οι διαδικασίες, οι μέθοδοι και τα εργαλεία για τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας διατίθενται επίσης για τον τομέα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Ενώ ο οδηγός με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής απευθύνεται αρχικά προς τους παραγωγούς, η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q9 έχει σημασία για άλλες κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας και περιλαμβάνει ειδικές παραγράφους για τις κανονιστικές αρχές. Ωστόσο, για λόγους συνοχής και ολοκλήρωσης, η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q9 έχει μεταφερθεί πλήρως στο Παράρτημα 20 στους Κανόνες Καλής Παραγωγής.

Περαιτέρω, σε μια προσέγγιση βήμα προς βήμα, θα ακολουθήσει εξέταση κανονιστικών ζητημάτων, όπως με την αναθεώρηση της «Συγκέντρωσης των Κοινοτικών Διαδικασιών για τις Επιθεωρήσεις και την Ανταλλαγή Πληροφοριών» και σε ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας, όπως δημοσιεύθηκαν από τον EMEA

1. Εισαγωγή

Οι αρχές διαχείρισης κινδύνου χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά σε πολλούς τομείς επιχείρησης και διοίκησης, συμπεριλαμβανομένης της οικονομίας, της ασφάλισης, της ασφάλειας στην απασχόληση, της δημόσιας υγείας, της φαρμακοεπαγρύπνησης και από αρχές, ρυθμιστικές για τις βιομηχανίες αυτές. Παρά το ότι υπάρχουν ορισμένα παραδείγματα της χρήσης της

διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία σήμερα, αυτά είναι περιορισμένα και δεν εκπροσωπούν πλήρως τη συμβολή που μπορεί να προσφέρει η διαχείριση του κινδύνου. Επιπλέον, η σπουδαιότητα των συστημάτων ποιότητας έχει αναγνωρισθεί στη φαρμακευτική βιομηχανία και καθίσταται εμφανές ότι η διαχείριση του κινδύνου ποιότητας αποτελεί ένα πολύτιμο συστατικό ενός αποτελεσματικού συστήματος ποιότητας.

Συνήθως είναι κατανοητό ότι ο κίνδυνος ορίζεται ως ο συνδυασμός της πιθανότητας να συμβεί βλάβη και της σοβαρότητας εκείνης της βλάβης. Ωστόσο, είναι δύσκολο να κατανοηθεί από κοινού η εφαρμογή της διαχείρισης του κινδύνου σε διαφορετικούς συμμετέχοντες φορείς, επειδή κάθε συμμετέχων φορέας ενδέχεται να αντιμετωπίζει διαφορετικές πιθανές βλάβες, να εκτιμά διαφορετική πιθανότητα για κάθε βλάβη, που θα συμβαίνει και να αποδίδει διαφορετική σοβαρότητα σε κάθε βλάβη. Σε σχέση με τα φαρμακευτικά, παρά το ότι υπάρχουν πολλοί συμμετέχοντες φορείς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών και των γιατρών καθώς και της κυβέρνησης και της βιομηχανίας, η προστασία του ασθενούς με τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας πρέπει να θεωρείται πρωταρχικής σπουδαιότητας.

Η παραγωγή και η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων και των συστατικών του, αναγκαστικά συνεπάγονται κάποιο βαθμό κινδύνου. Ο κίνδυνος στην ποιότητα του είναι ένας μόνο παράγοντας του συνολικού κινδύνου. Είναι σημαντικό να κατανοηθεί ότι η ποιότητα του προϊόντος πρέπει σε όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος να διατηρείται τέτοια, ώστε οι παράγοντες, που είναι σημαντικοί για την ποιότητα του φαρμάκου να συμφωνούν με εκείνα τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες. Μια αποτελεσματική προσέγγιση της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας μπορεί να εξασφαλίσει περαιτέρω την υψηλή ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος για τον ασθενή, προσφέροντας ένα δραστικό μέσο για τον εντοπισμό και τον έλεγχο πιθανών ζητημάτων ποιότητας κατά την ανάπτυξη και την παραγωγή. Επιπλέον, η χρήση της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας μπορεί να βελτιώσει την λήψη απόφασης, αν προκύψει πρόβλημα ποιότητας. Η αποτελεσματική διαχείριση κινδύνου ποιότητας μπορεί να διευκολύνει αποφάσεις καλύτερες και με καλύτερη ενημέρωση, μπορεί να προσφέρει στους εκπροσώπους της ρυθμιστικής αρχής μεγαλύτερη εξασφάλιση για την κανονότητα της εταιρίας να αντιμετωπίσει τους πιθανούς κινδύνους και μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά την έκταση και το επίπεδο της άμεσης κανονιστικής επιτήρησης.

Ο σκοπός αυτού του εγγράφου είναι να προσφέρει μια συστηματική προσέγγιση στη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας. Χρησιμεύει ως έγγραφο βάση ή πηγή, που είναι ανεξάρτητο, ή ακόμη που υποστηρίζει, άλλα έγγραφα Ποιότητας ICH και συμπληρώνει τις υφιστάμενες πρακτικές, απαιτήσεις, πρότυπα και κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας στο χώρο της φαρμακευτικής βιομηχανίας και του ρυθμιστικού περιβάλλοντος. Ιδιαίτερως προσφέρει οδηγίες σχετικά με τις αρχές και ορισμένα μέσα διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας, που μπορούν να επιτρέψουν πιο αποτελεσματικές και ομοιόμορφες αποφάσεις, που βασίζονται στον κίνδυνο, τόσο από τις ρυθμιστικές αρχές όσο και από την βιομηχανία, σχετικά με την ποιότητα των φαρμακευτικών ουσιών και των φαρμακευτικών προϊόντων στη διάρκεια του χρόνου

ζωής του προϊόντος. Δεν προορίζεται να δημιουργήσει οποιεσδήποτε προοπτικές πέραν των ισχυουσών κανονιστικών απαιτήσεων.

Δεν είναι πάντοτε σωστό ούτε πάντοτε αναγκαίο να χρησιμοποιείται τυπική διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου (χρησιμοποιώντας αναγνωρισμένα μέσα και/ή εσωτερικές διαδικασίες π.χ. πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας). Η χρήση μη τυπικών διαδικασιών διαχείρισης του κινδύνου (χρησιμοποιώντας εμπειρικά μέσα και/ή εσωτερικές διαδικασίες) μπορεί επίσης να θεωρείται αποδεκτή. Η σωστή χρήση της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας μπορεί να διευκολύνει, αλλά δεν καθιστά περιττή, την υποχρέωση της βιομηχανίας να συμμορφώνεται με τις ρυθμιστικές απαιτήσεις και δεν αντικαθιστά τις κατάλληλες συνεννοήσεις μεταξύ της βιομηχανίας και των εκπροσώπων της ρυθμιστικής αρχής.

2 Πεδίο εφαρμογής

Η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή παρέχει αρχές και παραδείγματα μέσω για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας, που μπορούν να εφαρμόζονται σε διάφορα ζητήματα της φαρμακευτικής ποιότητας. Στα ζητήματα αυτά περιλαμβάνονται οι διαδικασίες σχετικά με την ανάπτυξη, την παραγωγή, τη διανομή και την επιθεώρηση και την υποβολή προς έγκριση/αναθεώρηση του φακέλου σε όλη τη διάρκεια ζωής των φαρμακευτικών ουσιών, των φαρμακευτικών προϊόντων, των βιολογικών και βιοτεχνολογικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένης της

χρήσης των πρώτων υλών, των διαλυτών, των εκδόχων, των υλικών συσκευασίας και επισήμανσης σε φαρμακευτικά προϊόντα, βιολογικά/ βιοτεχνολογικά προϊόντα).

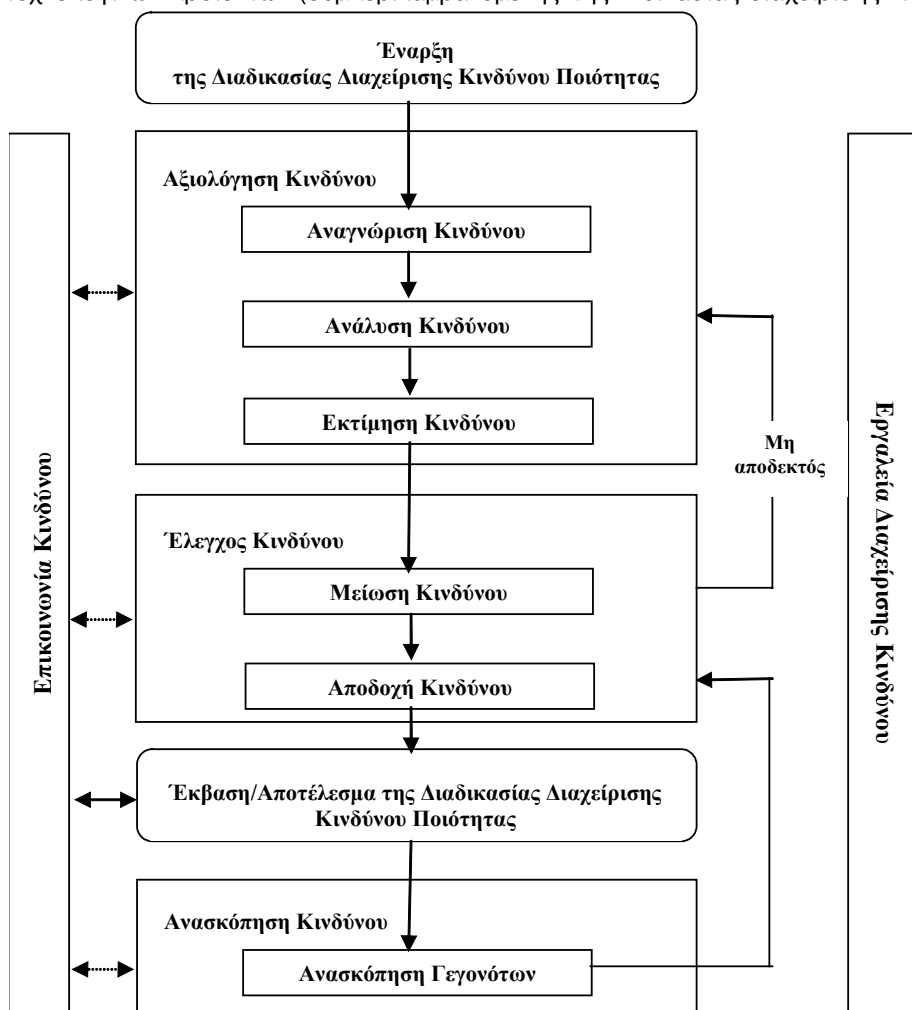
3 Αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας

Δύο είναι οι πρωταρχικές αρχές της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας:

- Η εκτίμηση του κινδύνου ποιότητας πρέπει να βασίζεται σε επιστημονική γνώση και τελικά να συνδέεται με την προστασία του ασθενούς, και
- Το επίπεδο της προσπάθειας, τυπικότητας και τεκμηρίωσης της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου ποιότητας πρέπει να αντιστοιχεί με το επίπεδο του κινδύνου.

4 Γενική Διαδικασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας

Η διαχείριση κινδύνου ποιότητας είναι μια συστηματική διαδικασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την ανακοίνωση και την εξέταση των κινδύνων ως προς την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλη τη διάρκεια της ζωής του προϊόντος. Ένα μοντέλο για τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας περιγράφεται στο διάγραμμα (Εικόνα 1). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα μοντέλα. Η έμφαση για κάθε συντελεστή του πλαισίου είναι δυνατόν να διαφέρει από την μια περίπτωση στην άλλη, αλλά μια αυστηρή διαδικασία θα ενσωματώνει εξέταση όλων των στοιχείων σε επίπεδο λεπτομέρειας, που θα αντιστοιχεί στον συγκεκριμένο κίνδυνο. Εικόνα 1: Συνοπτική παρουσίαση τυπικής διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου ποιότητας.



Τα σημεία των αποφάσεων δεν εμφανίζονται στο διάγραμμα επειδή οι αποφάσεις είναι δυνατόν να λαμβάνονται σε οποιοδήποτε σημείο της διαδικασίας. Σύμφωνα με τις αποφάσεις αυτές μπορεί να χρειαστεί η επιστροφή στο προηγούμενο στάδιο και η αναζήτηση περισσότερων πληροφοριών, η προσαρμογή των μοντέλων κινδύνου ή ακόμη η διακοπή της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου με βάση τις πληροφορίες, που υποστηρίζουν αυτήν την απόφαση. Σημείωση: η ένδειξη «μη αποδεκτό» στο διάγραμμα ροής δεν αναφέρεται μόνο σε θεσπισμένες, νομοθετικές ή κανονιστικές απαιτήσεις στο διάγραμμα ροής, αλλά επίσης στην ανάγκη να επαναλάβετε τη διαδικασία αξιολόγησης του κινδύνου.

4.1 Υπευθυνότητες

Ομάδες από στελέχη διαφόρων ειδικοτήτων αναλαμβάνουν συνήθως, όχι πάντοτε όμως, τις δραστηριότητες διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας. Όταν σχηματίζονται οι ομάδες, πρέπει να περιλαμβάνονται εμπειρογνώμονες από τους κατάλληλους τομείς (π.χ. την μονάδα ποιότητας, ανάπτυξης της επιχείρησης, των μηχανικών, των κανονιστικών θεμάτων, των λειτουργιών παραγωγής, των πωλήσεων και αγοράς, του νομικού τομέα, του τμήματος στατιστικής και του κλινικού τμήματος) μαζί με στελέχη που γνωρίζουν τη διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας.

Εκείνοι που λαμβάνουν τις αποφάσεις πρέπει:

- Να αναλαμβάνουν την ευθύνη του συντονισμού της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας στις διάφορες λειτουργίες και τα τμήματα της οργάνωσής τους, και
- Να εξασφαλίζουν ότι η διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου χαράσσεται σαφώς, αναπτύσσεται και ελέγχεται και ότι είναι διαθέσιμοι επαρκείς πόροι.

4.2 Έναρξη της Διαδικασίας Διαχείρισης του Κινδύνου Ποιότητας

Η διαχείριση του κινδύνου ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνει συστηματικές διαδικασίες σχεδιασμένες για τον συντονισμό, τη διευκόλυνση και τη βελτίωση απόφασης, βασισμένης σε επιστημονικά στοιχεία, η οποία λαμβάνεται σχετικά με τον κίνδυνο. Τα πιθανά στάδια που χρησιμοποιούνται για την έναρξη και τον προγραμματισμό μιας διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Να ορίζεται με σαφήνεια το πρόβλημα και/ή το ζήτημα του κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας τις σχετικές υποθέσεις, που προσδιορίζουν τον πιθανό κίνδυνο.
- Να συνδυάζονται οι προϋπάρχουσες πληροφορίες και/ή δεδομένα σχετικά με την πιθανή διακινδύνευση, βλάβη ή επίδραση στην υγεία του ανθρώπου, που σχετίζεται με την αξιολόγηση του κινδύνου.
- Να καθορίζεται ο επικεφαλής και οι αναγκαίοι πόροι.
- Να αναφέρονται σαφώς το χρονοδιάγραμμα, τα προσδοκώμενα, και το κατάλληλο επίπεδο λήψης της απόφασης για τη διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου.

4.3 Αξιολόγηση του κινδύνου

Η αξιολόγηση του κινδύνου συνίσταται στον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου και την ανάλυση και εκτίμηση των κινδύνων που συσχετίζονται με την έκθεση σε εκείνους τους παράγοντες κινδύνου (όπως ορίζονται παρακάτω). Οι αξιολογήσεις κινδύνου αρχίζουν με μια περιγραφή του προβλήματος σαφώς καθορισμένη ή την εξέταση του κινδύνου. Όταν ο υπό συζήτηση κίνδυνος έχει σαφώς καθορισθεί, ένα κατάλληλο μέσο διαχείρισης του κινδύνου (βλέπε παραδείγματα στην παράγραφο 5) και οι τύποι των αναγκαίων πληροφοριών, για να αντιμετωπισθεί το ζήτημα του κινδύνου, θα είναι δυνατόν να εντοπισθούν αμεσότερα. Ως βοήθεια για τον εντοπισμό με σαφήνεια του(των) κινδύνου(ων) για τους σκοπούς της αξιολόγησης του κινδύνου συχνά είναι βοηθητικά τρία ουσιαστικά ζητήματα:

1. Τί θα μπορούσε να οδηγήσει σε λάθος;

2. Ποιά είναι η πιθανότητα (ενδεχόμενο) να συμβεί το λάθος;

3. Ποιές είναι οι συνέπειες (σοβαρότητα);

Η αναγνώριση κινδύνου είναι μια συστηματική χρήση πληροφοριών προκειμένου να εντοπισθούν οι διακινδυνεύσεις σχετικά με το ζήτημα του κινδύνου ή την περιγραφή του προβλήματος. Οι πληροφορίες είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν ιστορικά δεδομένα, θεωρητική ανάλυση, γνώμες μετά από ενημέρωση και ανησυχίες των συμμετεχουσών στο ζήτημα ομάδων. Η αναγνώριση του κινδύνου απαντά στο ερώτημα «Τί θα μπορούσε να οδηγήσει σε λάθος;», συμπεριλαμβάνοντας και τον εντοπισμό των πιθανών συνεπειών. Αυτό προσφέρει τη βάση για τα περαιτέρω στάδια της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας.

Η ανάλυση του κινδύνου είναι η εκτίμηση του κινδύνου που συσχετίζεται με τις εντοπισμένες διακινδυνεύσεις. Είναι η ποιοτική ή ποσοτική διαδικασία της σύνδεσης της πιθανότητας να παρατηρηθεί και της σοβαρότητας των βλαβών. Σε ορισμένα εργαλεία διαχείρισης κινδύνου, η ικανότητα εντοπισμού της βλάβης (ανιχνευσιμότητα) επίσης παίζει ρόλο την εκτίμηση του κινδύνου.

Με την εκτίμηση του κινδύνου συγκρίνεται ο κίνδυνος, που εντοπίστηκε και υποβλήθηκε σε ανάλυση, με τα δεδομένα κριτήρια κινδύνου. Οι εκτιμήσεις κινδύνου εξετάζουν την ισχύ των ενδείξεων ως προς τα τρία ουσιαστικά ζητήματα.

Κατά τη διεξαγωγή μιας αποτελεσματικής εκτίμησης κινδύνου, είναι σημαντική η σοβαρότητα των δεδομένων επειδή αυτή προσδιορίζει την ποιότητα του αποτελέσματος. Αποκαλυπτικές υποθέσεις και εύλογα αίτια αβεβαιότητας θα ενισχύσουν την εμπιστοσύνη αυτού του αποτελέσματος και/ή θα βοηθήσουν να προσδιορισθούν τα όρια του. Η αβεβαιότητα οφείλεται σε συνδυασμό ατελούς γνώσεως σχετικά με μια διαδικασία και της αναμενόμενης ή μη αναμενόμενης διακύμανσης της. Στα τυπικά αίτια της αβεβαιότητας περιλαμβάνονται τα κενά στη γνώση, κενά στη φαρμακευτική επιστήμη και στην κατανόηση της διαδικασίας, τα αίτια της βλάβης (π.χ. τρόποι αποτυχίας μιας διαδικασίας, τα αίτια της διακύμανσης) και πιθανότητα ανίχνευσης προβλημάτων.

Το αποτέλεσμα μιας εκτίμησης κινδύνου είναι είτε μια ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου ή μια ποιοτική περιγραφή ενός εύρους κινδύνου. Όταν ο κίνδυνος εκφράζεται ποσοτικά, χρησιμοποιείται αριθμητική πιθανότητα. Εναλ-

λακτικά, ο κίνδυνος μπορεί να εκφράζεται χρησιμοποιώντας ποιοτικά περιγραφικά στοιχεία, όπως «υψηλός», «μέτριος» ή «χαμηλός», που πρέπει να προσδιορίζονται με όσο το δυνατόν πιο λεπτομερή τρόπο. Μερικές φορές «ο βαθμός κινδύνου» χρησιμοποιείται προκειμένου να προσδιορισθούν περαιτέρω περιγραφικά στοιχεία κατά την διαβάθμιση του κινδύνου. Στις ποσοτικές εκτιμήσεις του κινδύνου, μια εκτιμήτρια κινδύνου προσφέρει την πιθανότητα μιας συγκεκριμένης συνέπειας, με δεδομένο ένα σύστημα συνθηκών που προκαλούν κίνδυνο. Συνεπώς, η ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου είναι χρήσιμη για μια συγκεκριμένη συνέπεια κάθε φορά. Εναλλακτικά, ορισμένα μέσα εκτίμησης κινδύνου χρησιμοποιούν ένα μέτρο σχετικού κινδύνου προκειμένου να συνδυάσουν πολλαπλά επίπεδα σοβαρότητας και πιθανότητας στο πλαίσιο μιας συνολικής εκτίμησης του σχετικού κινδύνου. Τα ενδιάμεσα στάδια μέσα σε μια διαδικασία βαθμολόγησης μερικές φορές χρησιμοποιούν ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου.

4.4 Έλεγχος του Κινδύνου

Ο έλεγχος κινδύνου περιλαμβάνει τη λήψη απόφασης προκειμένου οι κίνδυνοι να μειωθούν και/ή να γίνουν αποδεκτοί. Ο σκοπός του ελέγχου κινδύνου είναι να μειώνει τον κίνδυνο σε αποδεκτό επίπεδο. Το μέγεθος της προσπάθειας που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του κινδύνου πρέπει να είναι αναλογικό προς τη σπουδαιότητα του κινδύνου. Εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν αποφάσεις ενδέχεται να χρησιμοποιούν διαφορετικές διαδικασίες, συμπεριλαμβάνοντας την ανάλυση οφέλους-κόστους, για την κατανόηση του βέλτιστου επιπέδου του ελέγχου κινδύνου.

Ο έλεγχος κινδύνου είναι δυνατόν να επικεντρώνεται στα ακόλουθα σημεία:

- Μήπως ο κίνδυνος βρίσκεται άνω του αποδεκτού επιπέδου;
- Τί μπορεί να γίνει για να μειωθούν ή να εξαλειφθούν οι κίνδυνοι;
- Ποιά είναι η κατάλληλη ισορροπία μεταξύ ωφελειών, κινδύνων και πόρων;
- Μήπως οι νέοι κίνδυνοι έχουν εισαχθεί ως αποτέλεσμα των κινδύνων που εντοπίστηκαν και ελέγχονται;

Η μείωση του κινδύνου επικεντρώνεται σε διαδικασίες μετριασμού ή αποφυγής του κινδύνου ποιότητας όταν αυτός υπερβαίνει ένα συγκεκριμένο (αποδεκτό) επίπεδο (βλέπε Εικόνα 1). Η μείωση του κινδύνου ενδέχεται να περιλαμβάνει ενέργειες, που αναλαμβάνονται, προκειμένου να μετριαστεί η σοβαρότητα και η πιθανότητα της βλάβης. Οι διαδικασίες που βελτιώνουν την ανιχνευσιμότητα των διακινδυνεύσεων και των κινδύνων ποιότητας είναι επίσης δυνατόν να χρησιμοποιούνται ως μέρος μιας στρατηγικής ελέγχου κινδύνου. Η εφαρμογή μέτρων μείωσης του κινδύνου μπορεί να εισαγάγει νέους κινδύνους στο σύστημα ή να αυξήσει τη σπουδαιότητα άλλων υφιστάμενων κινδύνων. Συνεπώς, μπορεί να είναι σωστό να επανεξετάζεται η αξιολόγηση του κινδύνου ώστε να εντοπίζεται και να εκτιμάται κάθε πιθανή μεταβολή του κινδύνου, μετά από την εφαρμογή της διαδικασίας μείωσης του κινδύνου.

Η αποδοχή του κινδύνου είναι μια απόφαση για την αποδοχή του κινδύνου. Η αποδοχή του κινδύνου μπορεί

να είναι επίσημη απόφαση για την αποδοχή του υπολειπόμενου κινδύνου ή μπορεί να είναι μια παθητική απόφαση, στην οποία οι υπολειπόμενοι κίνδυνοι δεν προσδιορίζονται. Για ορισμένους τύπους βλάβης, ακόμη και οι καλύτερες πρακτικές διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας είναι δυνατόν να μην εξαλείφουν πλήρως τον κίνδυνο. Υπό τις περιστάσεις αυτές, είναι δυνατόν να συμφωνηθεί ότι εφαρμόστηκε μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας και ότι ο κίνδυνος ποιότητας μειώνεται σε συγκεκριμένο (αποδεκτό) επίπεδο. Αυτό το (συγκεκριμένο) αποδεκτό επίπεδο θα εξαρτάται από πολλές παραμέτρους και πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση.

4.5. Επικοινωνία του κινδύνου

Η επικοινωνία κινδύνου είναι η ανακοίνωση πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο και τη διαχείριση του κινδύνου προς εκείνους, που λαμβάνουν αποφάσεις και άλλους. Τα ενδιαφερόμενα μέρη μπορούν να επικοινωνούν σε κάθε στάδιο της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου (βλέπε Εικ. 1: εστιγμένα βέλη). Η έκβαση /το αποτέλεσμα της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας πρέπει να ανακοινώνεται κατάλληλα και να τεκμηριώνεται (βλέπε Εικ. 1: συνεχόμενα βέλη). Οι επικοινωνίες είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν εκείνες μεταξύ των ενδιαφερομένων μερών π.χ. των εκπροσώπων ρυθμιστικών αρχών και βιομηχανίας, της βιομηχανίας και των ασθενών, στο εσωτερικό της επιχείρησης, της βιομηχανίας ή της ρυθμιστικής αρχής, κλπ. Οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται είναι δυνατόν να συνδέονται με την ύπαρξη, τη φύση, την μορφή, την πιθανότητα, τη σοβαρότητα, την αποδειξιμότητα, τον έλεγχο, την αντιμετώπιση, την ανιχνευσιμότητα ή άλλες πτυχές των κινδύνων στην ποιότητα. Η ανακοίνωση πρέπει να διεξάγεται για την αποδοχή κάθε κινδύνου. Μεταξύ της βιομηχανίας και των ρυθμιστικών αρχών, οι ανακοινώσεις, που αναφέρονται σε αποφάσεις για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας, είναι δυνατόν να διενεργούνται μέσω υφιστάμενων διαύλων όπως καθορίζονται σε κανονισμούς και οδηγίες.

4.6. Ανασκόπηση του Κινδύνου

Η διαχείριση του κινδύνου πρέπει να είναι ένα εξελισσόμενο τμήμα της διαδικασίας διαχείρισης της ποιότητας. Πρέπει να εφαρμόζεται ένας μηχανισμός για την εξέταση ή την παρακολούθηση συμβάντων.

Η έκβαση/τα αποτελέσματα της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου πρέπει να εξετάζεται, ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι νέες γνώσεις και η εμπειρία. Εφόσον έχει αρχίσει μια διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας, η διαδικασία πρέπει να συνεχίζεται ώστε να χρησιμοποιείται για συμβάντα, που είναι δυνατόν να επηρεάσουν την αρχική απόφαση διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας, σε περιπτώσεις όπου τα συμβάντα αυτά είναι προγραμματισμένα (π.χ. αποτελέσματα εξέτασης προϊόντος, επιθεωρήσεις, εσωτερικές επιθεωρήσεις, έλεγχο μεταβολής) ή μη προγραμματισμένα (π.χ. η ριζική αιτία από διερεύνηση αποτυχίας, η ανάκληση). Η συχνότητα κάθε ανασκόπησης πρέπει να βασίζεται στο επίπεδο κινδύνου. Η ανασκόπηση κινδύνου ενδέχεται να περιλαμβάνει επανεκτίμηση των αποφάσεων αποδοχής του κινδύνου (παρ. 4.4).

5 Μεθοδολογία Διαχείρισης του Κινδύνου

Η διαχείριση του κινδύνου ποιότητας υποστηρίζει την επιστημονική και πρακτική προσέγγιση στη λήψη αποφάσεων. Προσφέρει τεκμηριωμένες, διαφανείς και αναπαραγωγίμες μεθόδους προκειμένου να διεξαχθούν τα στάδια της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας, με βάση τις σύγχρονες γνώσεις σχετικά με την αξιολόγηση της πιθανότητας, της σοβαρότητας και μερικές φορές της δυνατότητας ανίχνευσης του κινδύνου.

Παραδοσιακά, οι κίνδυνοι στην ποιότητα έχουν υποβληθεί σε αξιολόγηση και αντιμετωπίζονται με πολλούς ανεπίσημους τρόπους (εμπειρικές και/ή εσωτερικές διαδικασίες) με βάση, για παράδειγμα, τη συνοπτική παρουσίαση παρατηρήσεων, τάσεων και άλλων πληροφοριών. Παρόμοιες προσεγγίσεις συνεχίζουν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, που ενδέχεται να υποστηρίζουν θέματα, όπως ο χειρισμός παραπόνων, ελαττωμάτων ποιότητας, αποκλίσεων και κατανομής πόρων.

Επιπλέον, η φαρμακευτική βιομηχανία και οι απασχολούμενοι με κανονιστικά θέματα μπορούν να αξιολογήσουν και να χειρισθούν τον κίνδυνο χρησιμοποιώντας αναγνωρισμένα μέσα διαχείρισης του κινδύνου και/ή εσωτερικές διαδικασίες (π.χ. πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας). Παρακάτω ακολουθεί ένας μη εξαντλητικός κατάλογος με μερικά από αυτά τα μέσα (περαιτέρω λεπτομέρειες στο Παράρτημα 1 και κεφάλαιο 8):

- Μέθοδοι διευκόλυνσης της διαχείρισης του βασικού κινδύνου

(διαγράμματα ροής, φύλλα ελέγχου κλπ)

- Ανάλυση των Αποτελεσμάτων της Μεθόδου Αποτυχίας (Failure Mode Effects Analysis-FMEA)

- Μέθοδος Αποτυχίας, Αποτελέσματα και Ανάλυση Κριτικής Ικανότητας της (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis-FMECA)

- Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση (Fault Tree Analysis-FTA)

- Ανάλυση Επικινδυνότητας και Κρίσιμα Σημεία Κινδύνου (Hazard Analysis and Critical Control Points-HACCP)

- Ανάλυση Δυνατότητας Χειρισμού της Επικινδυνότητας (Hazard Operability Analysis-HAZOP)

- Προκαταρκτική Ανάλυση Επικινδυνότητας (Preliminary Hazard Analysis- PHA)

- Διαβάθμιση κινδύνου και διαχωρισμός

- Υποστηρικτικά στατιστικά μέσα

Είναι κατάλληλο να προσαρμόζονται αυτά τα μέσα προς χρήση σε ειδικούς τομείς που αναφέρονται στην ποιότητα της φαρμακευτικής ουσίας και του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι μέθοδοι διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας και τα υποστηρικτικά στατιστικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό, (π.χ. Αξιολόγηση Πιθανολογούμενου (Probabilistic) Κινδύνου). Η συνδυασμένη χρήση προσφέρει ευελιξία που μπορεί να διευκολύνει την εφαρμογή των αρχών της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας.

Ο βαθμός αυστηρότητας και τυπικότητας της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας πρέπει να αντικατοπτρίζει τις διαθέσιμες γνώσεις και να αντιστοιχεί στην πολυπλοκότητα και/ή στην επίπεδο κρισιμότητας του ζητήματος, που πρέπει να ρυθμισθεί.

6 Εφαρμογή της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στη Βιομηχανία και τις Κανονιστικές Διαδικασίες

Η διαχείριση κινδύνου ποιότητας είναι μια διαδικασία που υποστηρίζει τις αποφάσεις με βάση την επιστήμη και τις πρακτικές αποφάσεις, όταν ενσωματώνονται στα συστήματα ποιότητας (βλέπε Παράρτημα II). Όπως αναφέρεται στην εισαγωγή, η κατάλληλη χρήση της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας δεν καθιστά περιττή την υποχρέωση της βιομηχανίας να συμμορφώνεται με τις ρυθμιστικές απαιτήσεις. Ωστόσο, η αποτελεσματική διαχείριση του κινδύνου ποιότητας μπορεί να διευκολύνει αποφάσεις καλύτερες και με περισσότερες πληροφορίες, μπορεί να εφοδιάσει τους απασχολούμενους με ρυθμιστικές διαδικασίες με μεγαλύτερη εξασφάλιση της ικανότητας της εταιρίας να αντιμετωπίζει τους πιθανούς κινδύνους, και μπορεί να επηρεάσει την έκταση και το επίπεδο της άμεσης ρυθμιστικής παράλειψης. Επιπλέον, η διαχείριση του κινδύνου ποιότητας μπορεί να διευκολύνει καλύτερη χρήση των πόρων εκ μέρους όλων των μερών.

Η εκπαίδευση του προσωπικού τόσο της βιομηχανίας όσο και της ρυθμιστικής αρχής στις διαδικασίες διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας προσφέρει μεγαλύτερη κατανόηση των διαδικασιών λήψης απόφασης και οικοδομεί εμπιστοσύνη στις εκβάσεις της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας.

Η διαχείριση του κινδύνου ποιότητας πρέπει να ενσωματώνεται σε υφιστάμενες λειτουργίες και να τεκμηριώνεται κατάλληλα. Το Παράρτημα II παρέχει παραδείγματα των καταστάσεων στις οποίες η χρήση της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας είναι δυνατόν να δώσει πληροφορίες που τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολλές λειτουργίες της φαρμακευτικής. Τα παραδείγματα αυτά παρέχονται για επεξηγηματικούς σκοπούς μόνο και δεν πρέπει να θεωρούνται ως ένας οριστικός ή εξαντλητικός κατάλογος. Τα παραδείγματα αυτά δεν προορίζονται να δημιουργήσουν οποιεσδήποτε νέες προοπτικές πέραν των απαιτήσεων, που ορίζονται από τους ισχύοντες κανονισμούς.

Παραδείγματα για λειτουργίες της βιομηχανίας και της ρυθμιστικής αρχής (βλέπε Παράρτημα II):

- Διαχείριση ποιότητας

Παραδείγματα για λειτουργίες και δραστηριότητες της βιομηχανίας (βλέπε Παράρτημα II):

- Ανάπτυξη

- Εγκατάσταση, εξοπλισμός και μέσα

- Διαχείριση υλικών

- Παραγωγή

- Εργαστηριακός έλεγχος και εξέταση σταθερότητας

- Συσκευασία και επισήμανση

Παραδείγματα για τις ρυθμιστικές λειτουργίες (βλέπε Παράρτημα II):

- Δραστηριότητες επιθεώρησης και αξιολόγησης

Ενώ οι ρυθμιστικές αποφάσεις θα συνεχίζουν να λαμβάνονται κατά περιοχή, μια κοινή αντίληψη και εφαρμογή των αρχών διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας μπορεί να διευκολύνει την αμοιβαία εμπιστοσύνη και να προωθήσει τις ομοιόμορφες αποφάσεις μεταξύ των στελεχών των ρυθμιστικών αρχών με βάση τις ίδιες πληροφορίες. Η συνεργασία αυτή μπορεί να είναι σημαντική για την ανάπτυξη πολιτικών και οδηγιών οι οποίες να ενσωματώνουν και να υποστηρίζουν πρακτικές διαχείρισης κινδύνου ποιότητας.

7 Ορισμοί

Ο(οι) λαμβάνων(τες) απόφαση - Πρόσωπο(α) με την ικανότητα και την εξουσία να λαμβάνουν τις κατάλληλες και έγκαιρες αποφάσεις διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας

Ανιχνευσιμότητα - η ικανότητα να ανακαλύπτεται ή να προσδιορίζεται η ύπαρξη, εμφάνιση ή το γεγονός μιας επικινδυνότητας.

Βλάβη - ζημία της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της ζημίας που μπορεί να παρατηρηθεί από την απώλεια της ποιότητας ή της διαθεσιμότητας του προϊόντος.

Επικινδυνότητα - η πιθανή πηγή βλάβης (ISO/IEC Οδηγός 51)

Κύκλος ζωής του προϊόντος - όλες οι φάσεις της ζωής του προϊόντος από την αρχική ανάπτυξη, την πώληση έως τη διακοπή του προϊόντος.

Ποιότητα - ο βαθμός στον οποίο ένα σύστημα εγγενών ιδιοτήτων προϊόντος, συστήματος ή διαδικασίας ικανοποιεί τις απαιτήσεις (βλέπε ICH Q6a ορισμός ειδικά για την «ποιότητα» φαρμακευτικής ουσίας και φαρμακευτικών προϊόντων).

Διαχείριση κινδύνου ποιότητας - μια συστηματική διαδικασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την γνωστοποίηση και την εξέταση των κινδύνων για την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος.

Σύστημα ποιότητας - το σύνολο όλων των απόψεων ενός συστήματος, που εφαρμόζει πολιτική ποιότητας και εξασφαλίζει ότι ικανοποιούνται οι σκοποί ποιότητας.

Απαιτήσεις - οι ρητές ή υπονοούμενες ανάγκες των ασθενών ή των εκπροσώπων τους (π.χ. των επαγγελματιών της υγείας, των στελεχών της ρυθμιστικής αρχής και των νομοθετών). Στο παρόν έγγραφο, οι «απαιτήσεις» αναφέρονται όχι μόνο σε καθεστωτικές, νομοθετικές ή ρυθμιστικές απαιτήσεις, αλλά επίσης σε αυτής της μορφής ανάγκες και προοπτικές.

Κίνδυνος - ο συνδυασμός της πιθανότητας να παρατηρηθεί μια βλάβη και της σοβαρότητας εκείνης της βλάβης (ISO/IEC Οδηγός 51).

Αποδοχή του κινδύνου - η απόφαση να γίνεται αποδεκτός ο κίνδυνος (ISO Οδηγός 73).

Ανάλυση κινδύνου - η εκτίμηση του κινδύνου που συσχετίζεται με μη καθορισμένες επικινδυνότητες.

Αξιολόγηση κινδύνου - μια συστηματική διαδικασία οργάνωσης των πληροφοριών προκειμένου να υποστηρίζεται η απόφαση κινδύνου, που πρόκειται να ληφθεί στο πλαίσιο μιας διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου. Αυτό συνίσταται από τον προσδιορισμό των επικινδυνότητων και την ανάλυση και εκτίμηση των κινδύνων, που συσχετίζονται με την έκθεση στις επικινδυνότητες εκείνες.

Επικοινωνία του κινδύνου - η μετάδοση πληροφοριών σχετικά με τη διαχείριση κινδύνου στον λαμβάνοντα απόφαση και άλλους συμμετέχοντες στο ζήτημα.

Έλεγχος κινδύνου - ενέργειες για την εφαρμογή των αποφάσεων διαχείρισης κινδύνου (ISO Οδηγός 73)

Εκτίμηση κινδύνου - η σύγκριση του εκτιμώμενου κινδύνου με τα δεδομένα κριτήρια κινδύνου, χρησιμοποιώντας ποσοτική ή ποιοτική κλίμακα για τον προσδιορισμό της σπουδαιότητας του κινδύνου.

Αναγνώριση κινδύνου- η συστηματική χρήση πληροφοριών για να προσδιορισθούν οι πιθανές πηγές βλάβης

(επικινδυνότητων) με αναφορά στο ζήτημα του κινδύνου ή την περιγραφή του προβλήματος.

Διαχείριση του κινδύνου - η συστηματική εφαρμογή πολιτικών, διαδικασιών και πρακτικών διαχείρισης ποιότητας σε εργασίες αξιολόγησης, ελέγχου, γνωστοποίησης και εξέτασης του κινδύνου.

Μείωση του κινδύνου - ενέργειες που διεξάγονται για να μειωθεί η πιθανότητα να παρατηρηθεί βλάβη και η σοβαρότητα αυτής της βλάβης.

Ανασκόπηση κινδύνου - εξέταση ή παρακολούθηση της έκβασης/ των αποτελεσμάτων της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη (αν απαιτείται) τις νέες γνώσεις και εμπειρίες σχετικά με τον κίνδυνο.

Σοβαρότητα - ένα μέτρο των πιθανών συνεπειών της επικινδυνότητας.

Μέρη που συμμετέχουν - κάθε άτομο, ομάδα ή οργανισμός που μπορεί να επηρεάζει, να επηρεάζεται, ή να θεωρεί ότι επηρεάζεται, από τον κίνδυνο. Οι λαμβάνοντες την απόφαση είναι επίσης δυνατόν να αποτελούν μέρη που συμμετέχουν. Για τους σκοπούς αυτής της κατευθυντήριας γραμμής, οι κύριοι συμμετέχοντες στο ζήτημα είναι οι ασθενείς, οι επαγγελματίες της υγείας, η ρυθμιστική αρχή και η βιομηχανία.

Τάση - ένας στατιστικός όρος που αναφέρεται προς την κατεύθυνση ή το ρυθμό της μεταβολής της(των) μεταβλητής(ών).

8 Βιβλιογραφία

- ICH Q8 Φαρμακοτεχνική ανάπτυξη
 ISO/IEC Οδηγός 73:2002- Διαχείριση του κινδύνου - Λεξιλόγιο - Κατευθυντήριες γραμμές προς χρήση σε Πρότυπα
 ISO/IEC Οδηγός 51:1999- Θέματα Ασφάλειας- Κατευθυντήριες γραμμές για περιληφθούν σε πρότυπα
 Διαδικασία που έχει καταστρωθεί από το Αμερικανικό Κέντρο Παραγωγικότητας και Ποιότητας 2002, ISBN 1928593739
 IEC 61025- Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση (Fault Tree Analysis-FTA)
 IEC 60812 Τεχνικές Ανάλυσης για την αξιοπιστία του συστήματος- Διαδικασίες για τον τρόπο αποτυχίας και την ανάλυση των ενεργειών (Failure Mode and Effects Analysis-FMEA).
 Τρόπος αποτυχίας και ανάλυση των ενεργειών, FMEA από την Θεωρία έως την Εκτέλεση, 2η Έκδοση 2003, D.H.Stamatis, ISBN 0873895983
 Κατευθυντήριες γραμμές για τους Τρόπους Αποτυχίας και Ανάλυση Ενεργειών (FMEA) για τα Ιατρικά Βοηθήματα, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102
 Τα βασικά στοιχεία του FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209
 Τεχνική Έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) Σειρά Ιακός Αρ. 908, Παράρτημα 7 Εφαρμογή Ανάλυσης Επικινδυνότητας και μεθοδολογία Κρίσιμου Σημείου Ελέγχου (HACCP) σε φαρμακευτικά προϊόντα.

IEC 61882 - Ανάλυση της δυνατότητας χειρισμού της επικινδυνότητας (Hazard

Operability Analysis-HAZOP)

ISO 14971:2000 - Εφαρμογή της Διαχείρισης κινδύνου σε Ιατρικά Βοηθήματα

ISO 7870:1993 - Διαγράμματα ελέγχου

ISO 7871: 1997 - Σωρευτικά Συνολικά διαγράμματα

ISO 7966:1993 - Διαγράμματα Ελέγχου Αποδοχής

ISO 8258:1991 - Διαγράμματα Ελέγχου Shewhart

Τί είναι ο Έλεγχος Ολικής Ποιότητας; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Μετάφραση από τον David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339).

Παράρτημα Ι: Μέθοδοι Διαχείρισης του Κινδύνου και Μέσα

Ο σκοπός αυτού του παραρτήματος είναι να δώσει μια γενική άποψη ορισμένων από τα πρωταρχικά μέσα και παραπομπές για αυτά, που μπορούν να χρησιμοποιούνται στη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας από την βιομηχανία και τους απασχολούμενους με ρυθμιστικά ζητήματα. Οι παραπομπές περιλαμβάνονται ως ένα βοήθημα προκειμένου να αποκτηθεί γνώση και λεπτομέρειες σχετικά με συγκεκριμένο μέσο. Αυτό δεν αποτελεί εξαντλητικό κατάλογο. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κανένα μέσο ή σύστημα μέσων δεν εφαρμόζεται σε κάθε κατάσταση στην οποία χρησιμοποιείται διαδικασία διαχείρισης κινδύνου ποιότητας.

1.1 Βασικές Μέθοδοι Διευκόλυνσης Διαχείρισης Κινδύνου

Ορισμένες από τις απλές τεχνικές, που συνήθως χρησιμοποιούνται για να διαμορφωθεί η διαχείριση κινδύνου, οργανώνοντας τα δεδομένα και διευκολύνοντας τη λήψη των αποφάσεων, είναι:

- Διαγράμματα ροής
- Δελτία ελέγχου
- Χαρτογράφηση της διαδικασίας
- Διαγράμματα αιτών και αποτελέσματος (που ονομάζονται επίσης διαγράμματα Ishikawa ή διάγραμμα ψαροκόκαλο -fish bone)

1.2 Ανάλυση αποτελεσμάτων τρόπου αποτυχίας (FMEA)

Η FMEA (βλέπε IEC 60812) παρέχει μια εκτίμηση των πιθανών τρόπων αποτυχίας στις διαδικασίες και του πιθανού αποτελέσματος στις εκβάσεις και/ή την απόδοση του προϊόντος. Η FMEA στηρίζεται στην κατανόηση του προϊόντος και της διαδικασίας. Η FMEA μεθοδολογικά αναλύει τελείως σύνθετες διαδικασίες σε στάδια εύκολα κατανοητά. Αποτελεί ισχυρό μέσο για να συνοψίζονται οι σημαντικοί τρόποι αποτυχίας, οι παράγοντες, που προκαλούν τις αποτυχίες αυτές και τα πιθανά αποτελέσματα αυτών των αποτυχιών.

Πιθανοί τομείς χρήσεως(εων)

Η FMEA μπορεί να χρησιμοποιείται προκειμένου να δοθεί προτεραιότητα σε εργασίες και να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα δραστηριοτήτων ελέγχου κινδύνου.

Η FMEA μπορεί να εφαρμόζεται σε εξοπλισμό και εγκαταστάσεις και είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται για να αναλύεται η παραγωγική λειτουργία και το απο-

τέλεσμα της στο προϊόν ή τη διαδικασία. Προσδιορίζει στοιχεία/ λειτουργίες στο πλαίσιο του συστήματος που το καθιστούν ευαίσθητο. Η έκβαση/το αποτέλεσμα της FMEA μπορεί να χρησιμοποιείται ως βάση για το σχεδιασμό ή την περαιτέρω ανάλυση ή για να καθοδηγηθεί η ανάπτυξη πόρων.

1.3 Τρόπος Αποτυχίας, Ανάλυση Αποτελεσμάτων και Κρισιμότητας (FMECA)

Η FMEA είναι δυνατόν να επεκταθεί προκειμένου να ενσωματώνει μια διερεύνηση του βαθμού της σοβαρότητας των συνεπειών, των αντιστοίχων τους πιθανοτήτων να παρατηρηθούν και της δυνατότητας τους να ανιχνευθούν, οπότε καθίστανται μια Ανάλυση του αποτελέσματος και της κρισιμότητας τρόπου αποτυχίας (FMECA, βλέπε IEC 60812). Προκειμένου να διεξαχθεί μια τέτοια ανάλυση, πρέπει να θεσπισθούν οι προδιαγραφές του προϊόντος ή της διαδικασίας. Η FMEA μπορεί να προσδιορίζει τα σημεία, όπου μπορεί να είναι κατάλληλες πρόσθετες προληπτικές ενέργειες, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι.

Πιθανοί τομείς χρήσεως(ων)

Η εφαρμογή της FMECA στη φαρμακευτική βιομηχανία πρέπει να χρησιμοποιείται κυρίως για αποτυχίες και κινδύνους που συσχετίζονται με τις παραγωγικές διαδικασίες. Ωστόσο, δεν περιορίζεται στην εφαρμογή αυτή. Η έκβαση μιας FMEA αποτελεί σχετική «βαθμολογία» του κινδύνου για κάθε τρόπο αποτυχίας, η οποία χρησιμοποιείται για να διαβαθμιστούν οι τρόποι σε βάση σχετικού κινδύνου.

1.4 Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση (Fault Tree Analysis-FTA)

Η FTA ως εργαλείο (βλέπε IEC 61025) είναι μια προσέγγιση σύμφωνα με την οποία υποτίθεται η αποτυχία της λειτουργικότητας ενός προϊόντος ή μιας διαδικασίας. Με το εργαλείο αυτό εκτιμώνται οι αποτυχίες στο σύστημα (ή το υποσύστημα), μια κάθε φορά, αλλά μπορεί να συνδυάσει πολλές αιτίες αποτυχίας εντοπίζοντας τις αλύσους-αίτια. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται εικονογραφικά με τη μορφή δένδρου λανθασμένων τρόπων. Σε κάθε επίπεδο στο δένδρο, οι συνδυασμοί των λανθασμένων τρόπων περιγράφονται με λογικούς τελεστές (ΚΑΙ, Ή, AND, OR, κλπ). Η FTA στηρίζεται στην κατανόηση με διαδικασία εμπειρογνομόνων προκειμένου να προσδιορισθούν οι αιτιακοί συντελεστές.

Πιθανοί τομείς χρήσεως (ων)

Η FTA μπορεί να χρησιμοποιείται προκειμένου να καθιερωθεί μια δίοδος προς την ριζική αιτία της αποτυχίας. Η FTA μπορεί να χρησιμοποιείται για να διερευνώνται παράπονα ή αποκλίσεις προκειμένου να κατανοηθεί η ριζική αιτία και να εξασφαλισθεί ότι προμελετημένες βελτιώσεις θα επιλύσουν πλήρως το ζήτημα και δεν θα οδηγήσουν σε άλλα ζητήματα (δηλ. να επιλύει ένα πρόβλημα, όμως να προκαλεί ένα διαφορετικό πρόβλημα). Η Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για την εκτίμηση πώς οι πολλοί συντελεστές επηρεάζουν ένα συγκεκριμένο ζήτημα. Η έκβαση μιας FTA περιλαμβάνει μια οπτική παρουσίαση

των τρόπων αποτυχίας. Είναι χρήσιμη τόσο για την αξιολόγηση κινδύνου όσο και για την ανάπτυξη προγραμμάτων παρακολούθησης.

1.5 Ανάλυση Επικινδυνότητας και Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου (HACCP)

Το HACCP αποτελεί ένα συστηματικό, δραστικό και προληπτικό μέσο για να συνάγεται η ποιότητα, η αξιοπιστία και η ασφάλεια του προϊόντος (βλέπε ΠΟΥ, Σειρά Τεχνικών Αναφορών Αρ. 908, 2003 Παράρτημα 7). Αποτελεί μια δομημένη προσέγγιση, σύμφωνα με την οποία εφαρμόζονται τεχνικές και επιστημονικές αρχές, προκειμένου ο κίνδυνος ή η(οι) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) επικινδυνότητας(ων), εξαιτίας του σχεδιασμού, της ανάπτυξης, της παραγωγής και της χρήσης των προϊόντων, να υποβάλλονται σε ανάλυση, σε εκτίμηση, να προλαμβάνονται και να ελέγχονται.

Το HACCP συνίσταται στα ακόλουθα επτά στάδια:

(1) Διεξαγωγή ανάλυσης επικινδυνότητας και προσδιορισμός προληπτικών μέτρων για κάθε στάδιο της διαδικασίας

(2) Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου

(3) Καθιέρωση των κρίσιμων ορίων

(4) Καθιέρωση συστήματος παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων ελέγχου

(5) Καθιέρωση της διορθωτικής δράσης, που πρέπει να αναλαμβάνεται όταν η παρακολούθηση υποδεικνύει ότι τα κρίσιμα σημεία ελέγχου δεν βρίσκονται σε καθεστώς ελέγχου

(6) Καθιέρωση συστήματος για να επαληθεύεται ότι το σύστημα HACCP λειτουργεί αποτελεσματικά

(7) Καθιέρωση συστήματος τήρησης καταγραφών

Πιθανοί τομείς χρήσεως(ων)

Το HACCP είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται για να εντοπίζονται και να αντιμετωπίζονται κίνδυνοι συσχετισμένοι με φυσικές, χημικές και βιολογικές επικινδυνότητες (συμπεριλαμβανομένης της μικροβιολογικής επιμόλυνσης). Το HACCP είναι κυρίως χρήσιμο όταν η κατανόηση του προϊόντος και της διαδικασίας είναι επαρκώς εκτεταμένη για να υποστηρίξει τον καθορισμό των κρίσιμων σημείων ελέγχου. Η έκβαση της ανάλυσης HACCP αποτελεί ενημέρωση για τη διαχείριση κινδύνου η οποία διευκολύνει την παρακολούθηση των κρίσιμων σημείων όχι μόνο κατά την παραγωγική διαδικασία, αλλά επίσης σε άλλες φάσεις του κύκλου ζωής.

1.6 Ανάλυση της δυνατότητας χειρισμού της επικινδυνότητας (HAZOP)

Η HAZOP (βλέπε IEC 61882) βασίζεται σε μια θεωρία, σύμφωνα με την οποία υποτίθεται ότι τα συμβάντα κινδύνου προκαλούνται λόγω αποκλίσεων από το σχεδιασμό ή από τους λειτουργικούς προορισμούς. Αποτελεί μια συστηματική τεχνική από προτάσεις εκ μέρους όλων των εμπλεκόμενων χειριστών για τον προσδιορισμό επικινδυνότητας, χρησιμοποιώντας τις ονομαζόμενες «λέξεις-οδηγοί». Οι «λέξεις-οδηγοί» (π.χ. Όχι, Περισσότερο, Άλλο εκτός, Μέρος του/ No, More, Other Than, Part, κλπ) εφαρμόζονται στις σχετικές παραμέτρους (π.χ. επιμόλυνση, θερμοκρασία) για να βοηθηθεί ο προσδιορισμός των πιθανών αποκλίσεων από την κανονική χρήση

ή τις προθέσεις του σχεδιασμού. Συχνά χρησιμοποιεί μια ομάδα ατόμων με εμπειρία, η οποία να καλύπτει τον σχεδιασμό της διαδικασίας ή του προϊόντος και την εφαρμογή του.

Πιθανοί Τομείς Χρήσεως(ων)

Η HAZOP μπορεί να εφαρμόζεται σε παραγωγικές διαδικασίες, συμπεριλαμβάνοντας την εκτός πηγής παραγωγή και την σύνθεση καθώς και αντίθετα τους προμηθευτές, τον εξοπλισμό και τις εγκαταστάσεις για φαρμακευτικές ουσίες και φαρμακευτικά προϊόντα. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στη φαρμακευτική βιομηχανία για την εκτίμηση επικινδυνότητας της διαδικασίας ασφαλείας. Όπως και στην περίπτωση του HACCP η έκβαση μιας ανάλυσης HAZOP είναι ένας κατάλογος κρίσιμων λειτουργιών για διαχείριση κινδύνου. Αυτό διευκολύνει την τακτική παρακολούθηση των κρίσιμων σημείων κατά την παραγωγική διαδικασία.

1.7 Προκαταρκτική Ανάλυση Επικινδυνότητας (PHA)

Η PHA αποτελεί εργαλείο ανάλυσης που βασίζεται στην εφαρμογή προηγούμενης εμπειρίας ή γνώσης για μια επικινδυνότητα ή αποτυχία, προκειμένου να εντοπίζονται μελλοντικές επικινδυνότητες, επικίνδυνες καταστάσεις και συμβάντα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν βλάβη, καθώς και να εκτιμάται η πιθανότητα αυτών να παρατηρηθούν για μια συγκεκριμένη δραστηριότητα, εγκατάσταση, προϊόν ή σύστημα. Το εργαλείο συνίσταται από: 1) τον εντοπισμό των δυνατοτήτων να παρατηρηθεί το συμβάν κινδύνου, 2) την ποιοτική εκτίμηση της έκτασης της πιθανής ζημίας ή βλάβης της υγείας, που θα μπορούσε να προκύψει και 3) μια σχετική διαβάθμιση επικινδυνότητας χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό της σοβαρότητας και της πιθανότητας να παρατηρηθεί και 4) τον εντοπισμό των πιθανών θεραπευτικών μέτρων.

Πιθανοί Τομείς Χρήσεως(ων)

Η PHA είναι δυνατόν να είναι χρήσιμη όταν υποβάλλονται σε ανάλυση υφιστάμενα συστήματα ή όταν ορίζεται η προτεραιότητα επικινδυνότητας σε περιστάσεις, που εμποδίζουν να χρησιμοποιηθεί μια πιο εκτεταμένη τεχνική. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό προϊόντος, διαδικασίας και εγκατάστασης καθώς και για να εκτιμηθούν οι τύποι επικινδυνότητας για τον γενικό τύπο προϊόντων, ακολουθώντας την κατηγορία προϊόντος και τελικά το συγκεκριμένο προϊόν. Η PHA χρησιμοποιείται συνηθέστερα χωρίς κατά την ανάπτυξη ενός προγράμματος, όταν υπάρχουν λίγες πληροφορίες για λεπτομέρειες του σχεδιασμού ή τις λειτουργικές διαδικασίες. Συνεπώς συχνά θα είναι ένας πρόδρομος σε περαιτέρω μελέτες. Τυπικά, οι επικινδυνότητες που έχουν εντοπισθεί με την PHA αξιολογούνται περαιτέρω με άλλα εργαλεία διαχείρισης κινδύνου, όπως εκείνα στην παρούσα παράγραφο.

1.8 Διαβάθμιση Κινδύνου και Διαχωρισμός (Filtering)

Η διαβάθμιση και ο διαχωρισμός κινδύνου είναι ένα εργαλείο για τη σύγκριση και διαβάθμιση κινδύνων. Η διαβάθμιση κινδύνου συνθέτων συστημάτων τυπικά απαιτεί εκτίμηση πολλών διαφόρων ποσοτικών και ποιοτικών παραγόντων για κάθε κίνδυνο. Το εργαλείο πε-

ριλαμβάνει το χωρισμό του βασικού ζητήματος κινδύνου σε τόσα συνιστώσα τμήματα, όσα χρειάζονται για να αντιστοιχηθούν με τους συντελεστές, που εμπλέκονται στον κίνδυνο. Οι συντελεστές αυτοί συνδυάζονται σε μια μοναδική σχετική βαθμολογία κινδύνου, που ακολούθως είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται για τη διαβάθμιση κινδύνων. «Οι ηθμοί» με τη μορφή σταθμικών παραγόντων ή διακοπών για βαθμολογίες κινδύνου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να κλιμακώνουν ή να προσαρμόζουν τη διαβάθμιση κινδύνου με τους σκοπούς διαχείρισης ή πολιτικής.

Πιθανοί Τομείς Χρήσεως(ων)

Η διαβάθμιση κινδύνου και ο διαχωρισμός μπορούν να χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό προτεραιότητας των τοποθεσιών παραγωγής για επιθεώρηση/εξέταση από εκπροσώπους της ρυθμιστικής αρχής ή τη βιομηχανία. Οι μέθοδοι διαβάθμισης του κινδύνου δεν βοηθούν ιδιαίτερα σε περιπτώσεις στις οποίες το σύνολο των κινδύνων και οι υποκείμενες επιπτώσεις που πρέπει να αντιμετωπισθούν διαφέρουν και είναι δύσκολο να συγκριθούν χρησιμοποιώντας ένα μόνο εργαλείο. Η διαβάθμιση κινδύνου είναι χρήσιμη όταν ο χειρισμός απαιτεί να εκτιμηθούν τόσο οι κίνδυνοι που αξιολογήθηκαν ποσοτικά όσο και οι κίνδυνοι που αξιολογήθηκαν ποιοτικά εντός του ίδιου οργανισμού.

1.9 Υποστηρικτικά Στατιστικά Μέσα

Τα στατιστικά μέσα μπορούν να υποστηρίξουν και να διευκολύνουν τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας. Μπορούν να επιτρέψουν την αποτελεσματική αξιολόγηση δεδομένων, να βοηθήσουν τον καθορισμό της σπουδαιότητας του(των) συστήματος(ων) δεδομένων και να διευκολύνουν τη λήψη πιο αξιόπιστων αποφάσεων. Παρέχεται κατάλογος με μερικά από τα κύρια στατιστικά μέσα, που συνήθως χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική βιομηχανία:

(i) Διαγράμματα Ελέγχου, για παράδειγμα:

- Διαγράμματα Ελέγχου Αποδοχής (βλέπε ISO 7966)
- Διαγράμματα Ελέγχου με Αριθμητικό Μέσο Όρο και Όρια Προειδοποίησης (βλέπε ISO 7873)
- Σωρευτικά Διαγράμματα Άθροισης (βλέπε ISO 7871)

- Διαγράμματα Ελέγχου Shewhart (βλέπε ISO 8258)

- Σταθμισμένη Μέση Τιμή Μετακίνησης (Weighted Moving Average)

(ii) Σχεδιασμός Πειραμάτων (Design of Experiments-DOE)

(iii) Ιστογράμματα

(iv) Διαγράμματα Pareto

(v) Ανάλυση της Ικανότητας της Διαδικασίας

Παράρτημα II: Πιθανές Εφαρμογές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας

Το Παράρτημα αυτό προορίζεται να προσδιορίζει τις πιθανές χρήσεις των αρχών διαχείρισης κινδύνου ποιότητας και των μέσων από τη βιομηχανία και τα στελέχη της ρυθμιστικής αρχής. Ωστόσο, η επιλογή συγκεκριμένων μέσων διαχείρισης του κινδύνου εξαρτάται πλήρως από συγκεκριμένα γεγονότα και περιστάσεις.

Τα παραδείγματα αυτά παρέχονται για απεικονιστι-

κούς σκοπούς και αναφέρουν μόνο τις πιθανές χρήσεις διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας. Το Παράρτημα αυτό δεν προορίζεται να δημιουργήσει νέες προοπτικές πέραν των κανονιστικών απαιτήσεων που ισχύουν.

II.1 Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα Ολοκληρωμένης Διαχείρισης Ποιότητας

Τεκμηρίωση

Προκειμένου να εξετάζονται οι ισχύουσες ερμηνείες και η εφαρμογή των ρυθμιστικών Προοπτικών.

Προκειμένου να καθορίζονται κατά πόσο είναι σωστό και /ή να αναπτύσσεται το περιεχόμενο των SOPs και των κατευθυντηρίων γραμμών, κλπ.

Κατάρτιση και εκπαίδευση

Προκειμένου να καθορίζεται η καταλληλότητα των αρχικών και/ή των εξελισσόμενων μαθημάτων κατάρτισης με βάση την εκπαίδευση, την εμπειρία και τις συνθήκες εργασίας του προσωπικού, καθώς και την περιοδική αξιολόγηση της προηγούμενης κατάρτισης (π.χ. την αποτελεσματικότητα της).

Προκειμένου να καθορίζεται η κατάρτιση, η εμπειρία, τα προσόντα και οι φυσικές ικανότητες που επιτρέπουν στο προσωπικό να εκτελεί αξιόπιστα μια λειτουργία και χωρίς ανεπιθύμητη επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος.

Ελαττώματα ποιότητας

Προκειμένου να παρέχεται η βάση για τον εντοπισμό, την εκτίμηση και την ανακοίνωση της πιθανής επίδρασης στην ποιότητα ενός ύποπτου ελαττώματος ποιότητας, παραπόνου, τάσης, απόκλισης, διερεύνησης, αποτελέσματος εκτός προδιαγραφών, κλπ.

Προκειμένου να διευκολύνονται οι ανακοινώσεις και να προσδιορίζεται η κατάλληλη δράση με σκοπό να αντιμετωπίζονται σημαντικά ελαττώματα του προϊόντος, σε συνδυασμό με τις ρυθμιστικές αρχές (π.χ. ανάκληση).

Εξέταση / Επιθεώρηση

Προκειμένου να προσδιορίζεται η συχνότητα και το πεδίο εφαρμογής των εξετάσεων, τόσο εσωτερικών όσο και εξωτερικών, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως:

- Οι υφιστάμενες νομοθετικές απαιτήσεις
- Το συνολικό καθεστώς συμμόρφωσης και το ιστορικό της εταιρίας ή της εγκατάστασης
- Η αυστηρότητα των δραστηριοτήτων διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας της εταιρίας
- Η πολυπλοκότητα της τοποθεσίας
- Η πολυπλοκότητα της παραγωγικής διαδικασίας
- Η πολυπλοκότητα του προϊόντος και η θεραπευτική του σπουδαιότητα
- Ο αριθμός και η σπουδαιότητα των ελαττωμάτων ποιότητας (π.χ. ανάκληση)
- Τα αποτελέσματα προηγούμενων εξετάσεων /επιθεωρήσεων
- Οι κύριες μεταβολές κτιρίου, εξοπλισμού, διαδικασιών, σημαντικού προσωπικού

- Η εμπειρία σχετικά με την παρασκευή ενός προϊόντος (π.χ. συχνότητα, ποσότητα, αριθμός παρτίδων)
- Αποτελέσματα ελέγχων των επισήμων εργαστηρίων ελέγχου

Περιοδική εξέταση

Προκειμένου να επιλέγονται, να εκτιμώνται και να ερμηνεύονται τα αποτελέσματα τάσεων των δεδομένων στο πλαίσιο της εξέτασης ποιότητας του προϊόντος.

Προκειμένου να ερμηνεύονται τα δεδομένα παρακολούθησης (π.χ. να υποστηρίζει μια αξιολόγηση της καταλληλότητας της επαναξιολόγησης της αξιοπιστίας ή μεταβολών στη δειγματοληψία).

Διαχείριση Μεταβολής/Έλεγχος Μεταβολής

Προκειμένου να αντιμετωπίζονται μεταβολές με βάση τις γνώσεις και τις πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν στον τομέα της φαρμακευτικής ανάπτυξης και κατά την παραγωγή.

Προκειμένου να εκτιμάται η επίδραση των μεταβολών στη διαθεσιμότητα του τελικού προϊόντος.

Προκειμένου να εκτιμάται η επίδραση, στην ποιότητα του προϊόντος, μεταβολών στην εγκατάσταση, τον εξοπλισμό, τα υλικά, την παραγωγική διαδικασία ή τις τεχνικές μεταφορές.

Προκειμένου να προσδιορίζονται οι κατάλληλες δράσεις, που προηγούνται από την εφαρμογή μιας μεταβολής, π.χ. επιπλέον έλεγχοι, (επανα)προσδιορισμό ιδιοτήτων, (επανα)αξιολόγηση της αξιοπιστίας ή των ανακινήσεων με εκπροσώπους της ρυθμιστικής αρχής.

Συνεχής βελτίωση

Προκειμένου να διευκολύνεται η συνεχής βελτίωση στις διαδικασίες σε όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος.

II.2 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα των Κανονιστικών Διαδικασιών

Δραστηριότητες επιθεώρησης και αξιολόγησης

Προκειμένου να παρέχεται βοήθεια με τον καθορισμό πόρων συμπεριλαμβανομένου, για παράδειγμα, του προγραμματισμού και της συχνότητας της επιθεώρησης και της έντασης της αξιολόγησης (βλέπε την παράγραφο «Auditing/Έλεγχος» στο Παράρτημα II.1).

Προκειμένου να εκτιμηθεί η σημασία, για παράδειγμα, των ελαττωμάτων ποιότητας, των πιθανών ανακλήσεων και των ευρημάτων από επιθεώρηση.

Προκειμένου να καθορίζεται η καταλληλότητα και ο τύπος της, μετά την επιθεώρηση, ρυθμιστικής παρακολούθησης.

Προκειμένου να εκτιμώνται οι πληροφορίες, που υποβάλλονται από τη βιομηχανία συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών από την φαρμακευτική ανάπτυξη.

Προκειμένου να εκτιμάται η επίδραση των τροποποιήσεων ή μεταβολών που προτείνονται.

Προκειμένου να εντοπίζονται οι κίνδυνοι, οι οποίοι πρέπει να ανακοινωθούν μεταξύ επιθεωρητών και αξιολογητών ώστε να διευκολύνεται η καλύτερη κατανόηση σχετικά με τον τρόπο, που μπορούν να ελεγχθούν οι κίν-

δυνοι (π.χ. παραμετρική παράδοση, Αναλυτική Τεχνολογία Διαδικασίας /Process Analytical Technology(PAT).

II.3 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της ανάπτυξης

Προκειμένου να σχεδιάζεται ένα προϊόν ποιότητας και την παραγωγική του διαδικασία ώστε να αποδίδεται με συνοχή η προβλεπόμενη επίδοση του προϊόντος (βλέπε ICH Q8).

Προκειμένου να ενισχύονται οι γνώσεις για την επίδοση του προϊόντος σε μια ευρεία περιοχή ιδιοτήτων του προϊόντος (π.χ. κατανομή του μεγέθους σωματιδίων, περιεκτικότητα σε υγρασία, ιδιότητες ροής), τις προοπτικές επεξεργασίας και παράμετροι της διαδικασίας.

Προκειμένου να αξιολογούνται οι κρίσιμες ιδιότητες των πρώτων υλών, των διαλυτών, των πρώτων υλών δραστικού φαρμακευτικού συστατικού (active pharmaceutical ingredient-API), των APIs, των εκδόχων ή των υλικών συσκευασίας.

Προκειμένου να καθιερώνονται κατάλληλες προδιαγραφές, να εντοπίζονται οι παράμετροι των κρίσιμων διαδικασιών και να καθιερώνονται έλεγχοι παραγωγής (π.χ. χρησιμοποιώντας πληροφορίες από μελέτες φαρμακευτικής ανάπτυξης σχετικά με την κλινική σημασία των ιδιοτήτων ποιότητας και την ικανότητα να τις ελέγχουν κατά την επεξεργασία).

Προκειμένου να μειώνεται η διακύμανση των ιδιοτήτων ποιότητας:

- Μείωση των ελαττωμάτων του προϊόντος και του υλικού
- Μείωση των ελαττωμάτων παραγωγικής διαδικασίας

Προκειμένου να αξιολογείται η ανάγκη για επιπλέον μελέτες (π.χ. βιοϊσοδυναμία, σταθερότητα) σχετικά με την κλιμάκωση και την μεταφορά τεχνολογίας.

Προκειμένου να γίνεται χρήση της αντίληψης περί «χώρου σχεδιασμού» (βλέπε ICH Q8).

II.4 Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας για Εγκαταστάσεις, Εξοπλισμό και Βοηθητικά μέσα

Σχεδιασμός εγκατάστασης/ εξοπλισμού

Για να καθορίζονται οι κατάλληλες ζώνες όταν σχεδιάζονται κτίρια και εγκαταστάσεις, π.χ.

- Η ροή υλικών και προσωπικού
- Ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης
- Μέτρα ελέγχου επιβλαβών εντόμων
- Πρόληψη αναμίξεων
- Ανοικτός έναντι του κλειστού εξοπλισμού
- Καθαροί χώροι έναντι τεχνολογιών απομονωτή
- Εγκαταστάσεις/εξοπλισμός αποκλειστικής χρήσεως ή απομονωμένες (ος)

Για να καθορίζονται τα κατάλληλα υλικά επαφής με το προϊόν για τον εξοπλισμό και τους περιέκτες (π.χ. επιλογή τύπου ανοξειδωτού χάλυβα, φλάντζες, λιπαντικά)

Για να καθορίζονται τα κατάλληλα βοηθητικά μέσα (π.χ. ατμός, αέρια, πηγή κόνεως, πεπιεσμένος αέρας, θέρμανση, αερισμός και διατήρηση θερμοκρασίας της ατμόσφαιρας (HVAC), νερό).

Για να καθορίζεται η κατάλληλη προληπτική διατήρηση του σχετικού εξοπλισμού (π.χ. κατάλογος των αναγκαίων ανταλλακτικών).

Ζητήματα υγιεινής στις εγκαταστάσεις

Προκειμένου να προστατεύεται το προϊόν από την περιβαλλοντική επικινδυνότητα, συμπεριλαμβανομένων των χημικών, των μικροβιολογικών και των φυσικών επικινδυνοτήτων (π.χ. καθορίζοντας τα κατάλληλα υφάσματα και ενδυμασίες, ζητήματα υγιεινής).

Προκειμένου να προστατεύεται το περιβάλλον (π.χ. το προσωπικό, η πιθανότητα για διασταυρωτή επιμόλυνση).

Ιδιότητες της εγκατάστασης/ του εξοπλισμού/ των βοηθητικών μέσων

Προκειμένου να καθορίζεται το πεδίο εφαρμογής και η έκταση των ιδιοτήτων των εγκαταστάσεων, των κτιρίων και του εξοπλισμού παραγωγής και/ή των εργαστηριακών οργάνων (συμπεριλαμβανομένων των κατάλληλων μεθόδων βαθμονόμησης).

Καθαρισμός του εξοπλισμού και έλεγχος περιβάλλοντος

Προκειμένου να διαφοροποιούνται οι προσπάθειες και οι αποφάσεις, που στηρίζονται στην προβλεπόμενη χρήση (π.χ. για πολλούς σκοπούς έναντι του ενός μόνο σκοπού, παρτίδα έναντι της συνεχούς παραγωγής).

Βαθμονόμηση/ προληπτική συντήρηση

Προκειμένου να γίνεται κατάλληλη βαθμονόμηση και προγράμματα συντήρησης.

Συστήματα με υπολογιστή και εξοπλισμός ελεγχόμενος από υπολογιστή

Προκειμένου να επιλέγεται ο σχεδιασμός του μηχανικού μέρους και του λογισμικού του υπολογιστή (π.χ. μοναδιαίο (modular), δομημένο, λανθασμένη ανοχή).

Προκειμένου να καθορίζεται η έκταση της αξιολόγησης της αξιοπιστίας, π.χ.

- Προσδιορισμός των κρίσιμων παραμέτρων επίδοσης
- Επιλογή των απαιτήσεων και σχεδιασμός
- Εξέταση κωδικού
- Η έκταση του ελέγχου και μέθοδοι ελέγχου
- Αξιοπιστία των ηλεκτρονικών καταγραφών και υπογραφών

II.5 Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Διαχείρισης Υλικών

Αξιολόγηση και εκτίμηση των προμηθευτών και των συμβαλλόμενων παραγωγών

Προκειμένου να παρέχεται πλήρης εκτίμηση των προμηθευτών και των συμβαλλόμενων παραγωγών (π.χ. εξέταση, συμφωνίες ποιότητας του προμηθευτή).

Πρώτη ύλη

Προκειμένου να αξιολογούνται οι διαφορές και οι πιθανοί κίνδυνοι ποιότητας που συσχετίζονται με τη διακύμανση στις πρώτες ύλες (π.χ. ηλικία, πορεία σύνθεσης).

Χρήση των υλικών

Προκειμένου να καθορίζεται αν είναι κατάλληλο να χρησιμοποιείται το υλικό σε καραντίνα (π.χ. για περαιτέρω εσωτερική επεξεργασία).

Προκειμένου να καθορίζεται η καταλληλότητα της επανεπεξεργασίας, της επαναλειτουργίας, της χρήσης αγαθών που επεστράφησαν.

Αποθήκευση, διοικητική μέριμνα και συνθήκες κατανομής

Προκειμένου να αξιολογείται η επάρκεια των ρυθμίσεων ώστε να εξασφαλίζεται η διατήρηση των κατάλληλων συνθηκών αποθήκευσης και μεταφοράς (π.χ. θερμοκρασία, υγρασία, σχεδιασμός του περιέκτη)

Προκειμένου να προσδιορίζεται το αποτέλεσμα στην ποιότητα του προϊόντος από διαφορές στις συνθήκες αποθήκευσης ή μεταφοράς (π.χ. διαχείριση της αλυσίδας ψύχους) σε συνδυασμό με άλλες κατευθυντήριες γραμμές ICH.

Προκειμένου να διατηρείται η υποδομή (π.χ. η ικανότητα να εξασφαλίζονται οι κατάλληλες συνθήκες αποστολής, ενδιάμεσης αποθήκευσης, χειρισμού επικίνδυνων υλικών και ελεγχόμενων ουσιών, οι εκτελωνισμοί).

Προκειμένου να παρέχονται πληροφορίες για τη διασφάλιση της διαθεσιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. διαβάθμιση κινδύνων στην αλυσίδα προμηθειών).

II.6 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Παραγωγής

Αξιολόγηση της αξιοπιστίας

Προκειμένου να προσδιορίζεται το πεδίο εφαρμογής και η έκταση των δραστηριοτήτων επαλήθευσης, εκτίμησης των ιδιοτήτων και αξιολόγησης της αξιοπιστίας (π.χ. αναλυτικές μέθοδοι, διαδικασίες, εξοπλισμός και μέθοδοι καθαρισμού).

Προκειμένου να καθορίζεται η έκταση των δραστηριοτήτων παρακολούθησης (π.χ. δειγματοληψία, παρακολούθηση και επανάληψη της αξιολόγησης της αξιοπιστίας).

Προκειμένου να γίνεται διάκριση μεταξύ των κρίσιμων και των μη κρίσιμων σταδίων της διαδικασίας ώστε να διευκολύνεται η μελέτη αξιολόγησης της αξιοπιστίας.

Δειγματοληψία και έλεγχος κατά τη διαδικασία

Προκειμένου να εκτιμάται η συχνότητα και η έκταση της διεξαγωγής δοκιμασιών ελέγχου κατά τη διαδικασία (π.χ. προκειμένου να δικαιολογείται η διεξαγωγή δοκιμασιών σε συνθήκες αποδεδειγμένου ελέγχου).

Προκειμένου να εκτιμάται και να δικαιολογείται η χρήση αναλυτικών τεχνολογιών (PAT) της διαδικασίας σε συνδυασμό με την αποδέσμευση βάσει παραμέτρων και σε πραγματικό χρόνο.

Προγραμματισμός παραγωγής

Προκειμένου να προσδιορίζεται ο προγραμματισμός της κατάλληλης παραγωγής (π.χ. τις σειρές αποκλει-

στικής, με σκοπό τη διαφήμιση και της κανονικής παραγωγικής διαδικασίας)

II.7 Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα Εργαστηριακού Ελέγχου και των Μελετών Σταθερότητας

Αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών

Προκειμένου να προσδιορίζονται οι ενδεχόμενες ριζικές αιτίες και οι διορθωτικές ενέργειες κατά τη διερεύνηση αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών.

Περίοδος επανελέγχου/ ημερομηνία λήξης

Προκειμένου να εκτιμάται η επάρκεια της φύλαξης και διεξαγωγή ελέγχου των ενδιαμέσων υλικών, των εκδόχων και των πρώτων υλών.

II.8 Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας ως Τμήμα της Συσκευασίας και της Επισήμανσης

Σχεδιασμός συσκευασίας

Προκειμένου να σχεδιασθεί η δευτερεύουσα συσκευασία για την προστασία του κυρίως συσκευασμένου

προϊόντος (π.χ. προκειμένου να εξασφαλίζεται η αυθεντικότητα του προϊόντος, η κατανόηση της επισήμανσης).

Επιλογή του συστήματος για το κλείσιμο του περιέκτη

Προκειμένου να καθορίζονται οι κρίσιμες παράμετροι του συστήματος κλεισίματος του περιέκτη.

Έλεγχοι της επισήμανσης

Προκειμένου να σχεδιάζονται οι διαδικασίες ελέγχου της επισήμανσης με βάση το ενδεχόμενο αναμίξεων, που αφορούν διαφορετικές επισήμανσεις προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών εκδοχών της ίδιας επισήμανσης.

Β. Η απόφαση αυτή ισχύει από της δημοσίευσής στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Ο Πρόεδρος
Β. ΚΟΝΤΟΖΑΜΑΝΗΣ



* 0 2 0 0 1 3 5 2 9 0 1 0 9 0 1 2 8 *

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * ΤΗΛ. 210 52 79 000 * FAX 210 52 21 004
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: <http://www.et.gr> – e-mail: webmaster.et@et.gr