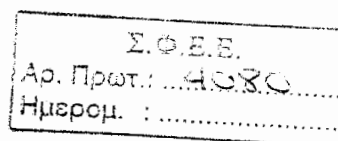




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός



Αθήνα 30-08-04
Αριθ. πρωτ.45441

Διεύθυνση : Ελέγχου Παραγωγής
και Κυκλοφορίας Προϊόντων
Τμήμα : Επιθεωρήσεων
Πληροφορίες : Α.Κυριάκου
Τηλ. / Fax : 210 65 07 279 / 210 65 49 591

ΠΡΟΣ: ΠΙΝΑΚΑ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ

Θέμα : Εφαρμογή του Αναθεωρημένου Παραρτήματος 13 των GMP περί "Παραγωγής των υπό έρευνα φαρμ/κών προϊόντων (G.M.P. Annex 13, revision)

Έχοντες υπόψη :

Την απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ 0-148/3^η/23-6-04 και σε εκτέλεσή της
ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

1. Τίθεται σε ισχύ το παράρτημα 13 (αναθεώρηση 1) των κανόνων καλής παραγωγής της ΕΕ περί "Παραγωγής των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων" (GMP Annex 13, revision 1), όπως επισυνάπτεται (ελληνικό κείμενο).
2. Την ανάκληση της απόφασης Ε.Ο.Φ.αρ.23224/7-7-1999, με την οποία είχε τεθεί σε ισχύ η προηγούμενη έκδοση του Παραρτήματος 13 των ΚΚΠ, η οποία καταργείται.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ΕΟΦ

ΔΗΜ.ΒΑΓΙΩΝΑΣ

ΑΠΟΔΕΚΤΕΣ

1. ΠΕΦ (Ενημέρωση μελών σας)
Δεληγιώργη 12
104 37 Αθήνα
- ✓ 2. ΣΦΕΕ (ενημέρωση μελών σας)
Βασ.Γεωργίου 30 κ'Μ.Ασίας
152 32 Χαλάνδρι
3. Μη Μέλη Συλλόγων



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΓΕΓΡΩΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΧΡ. ΣΕΡΑΦΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΟΙΝ.

- Γρ.Προέδρου
- Γρ.Αντιπροέδρου
- Δ/ση Μελετών και Ερευνών
- Δ/ση Δημοσίων Σχέσεων

ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΛΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 13 (Αναθεώρηση 1)

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 συνιστάται 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 αποκρυβεί.

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 αποτελεσματικότητάς 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 (randomisation)

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 δραστικότητα 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 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 κωδικοί 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 in-process 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 φαρμακευτικών 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 ταυτοποίησης και η περιεκτικότητα /ισχύς
 - 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 ταυτοποίησης 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 διάταξη 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 αποτυφλοποίηση 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/ΕΚ (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/ΕΚ (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/ΕΚ (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/ΕΚ (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/ΕΚ 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 επακόλουθης επεξεργασίας 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/ΕΚ (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 προϋπόθεση 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/ΕΚ (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 controls) και εκθέσεων αποδέσμευσης που δείχνουν τη συμμόρφωση με το φάκελο προδιαγραφών του προϊόντος, την παραγγελία, το πρωτόκολλο και τον κωδικό τυχαιοποίησης. 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 διαφορετικών 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.
45. Οι ρυθμίσεις για την αποκωδικοποίηση πρέπει να είναι διαθέσιμες στο κατάλληλο υπεύθυνο προσωπικό πριν μεταφερθούν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα στο ερευνητικό κέντρο.
46. Μια λεπτομερής απογραφή των μεταφορών που έγιναν από τον παρασκευαστή ή τον εισαγωγέα πρέπει να τηρείται. Πρέπει να αναφέρει ειδικότερα την ταυτότητα των παραληπτών.
47. 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

48. 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 τεκμηρίωσή 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 διασταύρωση. 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 καταστράφηκαν.

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
α¹ έως κ

ΑΜΕΣΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ
Όπου ο άμεσος περιέκτης και η εξωτερική συσκευασία προορίζονται να παραμείνουν μαζί (§29)⁵

α² β³ γ δ ε

ΑΜΕΣΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ
Blisters ή μικρές μονάδες συσκευασίας (§30)⁵

α² β^{3,4} γ δ ε

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 περίπτωση επείγουσας ανάγκης 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 ¹	ΠΡΟΪΟΝ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΣΤΗΝ ΕΕ				ΠΡΟΪΟΝ ΕΙΣΑΓΟΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΡΙΤΕΣ ΧΩΡΕΣ			
	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 χωρίς άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ	Προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ	Προϊόν χωρίς άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ	Προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ
ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ								
α) Συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης	Ναι							
β) Όλοι οι σχετικοί παράγοντες (1) που δείχνουν ότι κάθε παρτίδα έχει πιστοποιηθεί και αποδεδειγμένη σύμφωνα με: - την Οδηγία 91/356/ΕΟΚ ή - πρότυπα ΚΚΠ τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στην Οδηγία 91/356/ΕΟΚ	Ναι							
γ) Γενηρίωση που δείχνει ότι κάθε παρτίδα αποδεσμεύθηκε στην ΕΕ σύμφωνα με τις απαιτήσεις των ΚΚΠ της ΕΕ (Οδηγία 2001/83/ΕΚ, άρθρο 51) ή γεννηρίωση 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) Γενηρίωση που δείχνει ότι το προϊόν διατίθεται στην τοπική αγορά και γεννηρίωση που παρέχει εμπιστοσύνη στις τοπικές απαιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και αποδεδειγμένη για χρήση στην τοπική αγορά.	Ναι							
ε) Αποτελέσματα όλων των αναλύσεων, εξετάσεων και ελέγχων που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της ποιότητας της εισαγόμενης παρτίδας σύμφωνα με: - τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας (Οδηγία 2001/83/ΕΚ, άρθρο 51β) ή - το Φάκελο Προδιαγραφών του Προϊόντος, την Παραγγελία, 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	-		-		-		-	
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ								
στ) Πέραν της αξιολόγησης προ της έναρξης της διαδικασίας της κλινικής μελέτης, όλοι οι επιπλέον σχετικοί παράγοντες (1) που δείχνουν ότι κάθε παρτίδα έχει γίνει 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 των ΚΚΠ τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται στην Οδηγία 91/356/ΕΟΚ	ναι		(2)		-		-	
(1) Οι παρόντες αυτοί συνοψίζονται στην παράγραφο 40. (2) Όταν ισχύει μια Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRA) 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 να συμφορούν με τα στοιχεία που πραγματικά λαμβάνονται υπόψη από το Ειδικευμένο Πρόσωπο που πιστοποιεί την παρτίδα πριν από την αποδέσμευση	ναι		(2)		ναι		ναι	