

**Αριθμός 175**

**Οι περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμοί του 2001, που εκδόθηκαν από το Υπουργικό Συμβούλιο δυνάμει των διατάξεων της παραγράφου (γ) του εδαφίου (2) του άρθρου 103 του περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμου του 2001, αφού κατατέθηκαν στη Βουλή των Αντιπροσώπων και εγκρίθηκαν από αυτή, δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας σύμφωνα με τον περί Καταθέσεως στη Βουλή των Αντιπροσώπων των Κανονισμών που Εκδίδονται με Εξουσιοδότηση Νόμου, Νόμο (Ν. 99/89) όπως τροποποιήθηκε από το Ν. 227/90).**

**Ο ΠΕΡΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ  
(ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΠΡΟΜΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΙΜΩΝ)  
ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ 2001**

Κανονισμοί με βάση το άρθρο 103(2)(γ)

Το Υπουργικό Συμβούλιο, ασκώντας τις εξουσίες που του χορηγούνται με βάση τις διατάξεις της παραγράφου (γ) του εδαφίου (2) του άρθρου 103 του περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμου του 2001, εκδίδει τους ακόλουθους Κανονισμούς. 70(Ι) του 2001.

1. Οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται ως οι περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμοί του 2001. Συνοπτικός τίτλος.

2.—(1) Στους παρόντες Κανονισμούς, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια— Ερμηνεία.

"αεροφράκτης" σημαίνει ένα κλειστό χώρο με δύο ή περισσότερες πόρτες που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο ή περισσότερων χώρων, όπως διαφορετικής τάξης και 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 προϊόντα·

"ανακατεργασία" σημαίνει την επανάληψη της κατεργασίας του συνόλου ή μέρους, μίας παρτίδας προϊόντος μη αποδεκτής ποιότητας από ένα καθορισμένο στάδιο της παρασκευής έτσι ώστε η ποιότητά της να καταστεί αποδεκτή με μία ή περισσότερες πρόσθετες διεργασίες·

"ανάκτηση" σημαίνει την προσθήκη του συνόλου ή μέρους προηγούμενων παρτίδων της απαιτούμενης ποιότητας σε μια άλλη παρτίδα σε καθορισμένο στάδιο της παρασκευής·

"αντιστοίχιση" σημαίνει τη σύγκριση, λαμβανομένης υπόψη καταλλήλως και της συνήθους διακύμανσης, μεταξύ ποσότητας του προϊόντος που παρασκευάζεται ή των υλικών που χρησιμοποιούνται, θεωρητικώς και πραγματικώς·

"αριθμός παρτίδας" σημαίνει ένα χαρακτηριστικό συνδυασμό αριθμών και/ή γραμμάτων με τον οποίο ταυτοποιείται ειδικά μια παρτίδα·

"διαδικασίες" σημαίνει την 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·

"διασταυρούμενη επιμόλυνση" σημαίνει την επιμόλυνση μιας πρώτης ύλης ή προϊόντος με ένα άλλο υλικό ή προϊόν·

"διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων" σημαίνει το σύνολο των ρυθμίσεων μέσω των οποίων επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται·

"έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας" σημαίνει κάθε 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·

"έλεγχος κατά τη διάρκεια παρασκευής" σημαίνει τον έλεγχο που διενεργείται κατά τη διάρκεια της παρασκευής 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 παρασκευής·

"ενδιάμεσο προϊόν" σημαίνει το μερικώς παρασκευασμένο υλικό που πρέπει να περάσει από περαιτέρω στάδια παρασκευής πριν καταστεί προϊόν χύμα·

"επιβεβαίωση" σημαίνει κάθε 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 την έννοια της επιβεβαίωσης·

"επιστροφή" σημαίνει την επιστροφή στον παρασκευαστή ή διανομέα ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να παρουσιάζει ή όχι, κάποιο ποιοτικό ελάττωμα·

"καθαρός χώρος" σημαίνει το χώρο με καθορισμένο περιβαλλοντικό έλεγχο σωματιδιακής και μικροβιακής μόλυνσης, κατασκευασμένο και χρησιμοποιούμενο με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνεται η είσοδος, η δημιουργία και κατακράτηση ρυπαντών μέσα στο χώρο·

"κανόνες καλής παρασκευής" σημαίνει τις διαδικασίες για τη διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων με τις οποίες επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται και ελέγχονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται·

"καραντίνα" σημαίνει την κατάσταση στην οποία βρίσκονται πρώτες ύλες ή υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα, χύμα ή τελικά προϊόντα απομονωμένα φυσικώς ή με άλλο αποτελεσματικό τρόπο μέχρι να αποφασιστεί σχετικά με την αποδέσμευση ή την απόρριψή τους·

"μηχανογραφικό σύστημα" σημαίνει το σύστημα που περιλαμβάνει την εισαγωγή πληροφοριών, την ηλεκτρονική επεξεργασία και την εξαγωγή πληροφοριών που χρησιμοποιούνται είτε για την ετοιμασία εκθέσεων είτε για αυτόματο έλεγχο·

"παρτίδα" σημαίνει την καθορισμένη ποσότητα πρώτης ύλης, υλικού συσκευασίας ή προϊόντος που τυγχάνει επεξεργασίας με μία διαδικασία ή με σειρά διαδικασιών έτσι ώστε να μπορεί να προσμένεται ότι θα είναι ομοιογενές· για να συμπληρωθούν ορισμένα στάδια παρασκευής χρειάζεται να διαιρεθεί μια παρτίδα σε ένα αριθμό υποπαρτίδων, οι οποίες αργότερα συνενώνονται σχηματίζοντας μια τελική ομοιογενή παρτίδα· στην περίπτωση συνεχούς παρασκευής η παρτίδα πρέπει να αντιστοιχεί σε καθορισμένο κλάσμα της παρασκευής, που χαρακτηρίζεται από το ότι αποσκοπείται να είναι ομοιογενές· για έλεγχο του τελικού προϊόντος, η παρτίδα ενός προϊόντος 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 παρασκευής όλες τις μονάδες που παρασκευάζονται μέσα σε μία δεδομένη χρονική περίοδο·

"προϊόν χύμα" σημαίνει κάθε προϊόν που έχει συμπληρώσει όλα τα στάδια παρασκευής εκτός από την τελική συσκευασία·

"πρώτη ύλη" σημαίνει κάθε ουσία που χρησιμοποιείται στην παρασκευή ενός φαρμακευτικού προϊόντος με εξαίρεση τα υλικά συσκευασίας·

"ρύθμιση" (βαθμονόμηση) σημαίνει 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·

"στεριρότητα" σημαίνει την απουσία ζώντων οργανισμών· οι συνθήκες για τη δοκιμή στεριρότητας αναφέρονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία·

"σύστημα" σημαίνει την συστηματοποιημένη διάταξη αλληλεπιδρόντων ενεργειών και τεχνικών, οι οποίες συνδυάζονται για να δημιουργήσουν ένα οργανωμένο σύνολο·

"τελικό προϊόν" σημαίνει το φαρμακευτικό προϊόν που έχει υποστεί όλα τα στάδια παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης και της συσκευασίας του στον τελικό περιέκτη·

"υλικό συσκευασίας" σημαίνει 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 το αν προορίζονται ή όχι να έλθουν σε άμεση επαφή με το προϊόν·

(2) Όροι που χρησιμοποιούνται στους παρόντες Κανονισμούς και δεν έτυχαν καθορισμού σ' αυτούς, έχουν την έννοια που αποδίδεται στους αντίστοιχους όρους από το Νόμο.

3. Κάθε παρασκευαστής δημιουργεί και εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, με την καθοδήγηση και εποπτεία των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών. Διαχείριση ποιότητας.

4.—(1) Σε κάθε μονάδα παρασκευής ο παρασκευαστής έχει υποχρέωση να διαθέτει ικανό και κατάλληλα ειδικευμένο προσωπικό, το οποίο πρέπει να είναι και αριθμητικά επαρκές για την επίτευξη των στόχων της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων. Προσωπικό.

(2) Τα καθήκοντα του διοικητικού και εποπτικού προσωπικού, συμπεριλαμβανομένων και των ειδικευμένων προσώπων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εφαρμογή των κανόνων καλής παρασκευής, καθορίζονται στην περιγραφή καθηκόντων. Οι ιεραρχικές σχέσεις πρέπει να καθορίζονται σε ένα οργανόγραμμα. Τα οργανογράμματα και η περιγραφή καθηκόντων πρέπει να εγκρίνονται σύμφωνα με τις εσωτερικές διαδικασίες της επιχείρησης του παρασκευαστή.

(3) Το προσωπικό που αναφέρεται στην παράγραφο (2) πρέπει να διαθέτει επαρκή εξουσιοδότηση για την ορθή άσκηση των καθηκόντων του.

(4) Στο προσωπικό πρέπει να παρέχεται βασική και συνεχής εκπαίδευση, στην οποία περιλαμβάνονται η θεωρία και η εφαρμογή των αρχών των κανόνων της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και καλής παρασκευής.

(5) Πρέπει να καταρτίζονται γραπτώς και να παρακολουθείται η εφαρμογή προγραμμάτων υγιεινής προσαρμοσμένα στις δραστηριότητες του προσωπικού. Τα προγράμματα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες που αφορούν την υγεία, την υγιεινή και την ενδυμασία του προσωπικού.

5.—(1) Οι χώροι παρασκευής και ο εξοπλισμός για την παρασκευή πρέπει να τοποθετούνται, να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται, να προσαρμόζονται και να συντηρούνται ώστε να είναι κατάλληλοι για τις λειτουργίες για τις οποίες προορίζονται. Χώροι παρασκευής και εξοπλισμός.

(2) Η διάταξή τους, ο σχεδιασμός τους και ο τρόπος χρήσης πρέπει να αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων σφάλματος και να επιτρέπει τον αποτελεσματικό καθαρισμό και τη συντήρηση για την αποφυγή της άμεσης και της έμμεσης επιμόλυνσης και γενικά κάθε ανεπιθύμητης επίδρασης στην ποιότητα των προϊόντων.

(3) Οι χώροι και ο εξοπλισμός που προορίζονται για παρασκευαστικές διαδικασίες, οι οποίες είναι κρίσιμες για την ποιότητα των προϊόντων, πρέπει να διαθέτουν την έγκριση καταλληλότητας από το Συμβούλιο Φαρμάκων.

Τεκμηρίωση.

6.—(1) Κάθε παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα σύστημα τεκμηρίωσης, βασισμένο στις προδιαγραφές, τις μεθόδους παρασκευής και τις οδηγίες για την παρασκευή και τη συσκευασία, τις διαδικασίες παρασκευής και τα στοιχεία που καλύπτουν τις διάφορες παρασκευαστικές διαδικασίες. Τα έγγραφα πρέπει να είναι καθαρά, χωρίς λάθη και ενημερωμένα. Προτυπωμένα έγγραφα για τις παρασκευαστικές διαδικασίες και τις συνθήκες παρασκευής πρέπει να είναι διαθέσιμα μαζί με ειδικά έγγραφα για την παρασκευή της κάθε παρτίδας.

(2) Το σύνολο αυτών των εγγραφών πρέπει να επιτρέπει την αναδρομή στο ιστορικό της παρασκευής της κάθε παρτίδας. Η τεκμηρίωση που αφορά τις παρτίδες πρέπει να διατηρείται τουλάχιστον 1 έτος μετά την ημερομηνία λήξης των παρτίδων για τη μακρύτερη περίοδο ή τουλάχιστο 5 έτη μετά από την πιστοποίηση που διενεργεί το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (γ) του άρθρου 45 του Νόμου.

(3) Στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά, φωτογραφικά ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων, αντί των γραπτών εγγραφών, ο παρασκευαστής έχει υποχρέωση να επαληθεύει το σύστημα και να αποδεικνύει ότι τα δεδομένα που αποθηκεύονται από τα συστήματα αυτά πρέπει να είναι ευκόλως προσβάσιμα και ευανάγνωστα. Τα δεδομένα που αποθηκεύονται ηλεκτρονικά πρέπει να προστατεύονται από τον κίνδυνο να απολεσθούν ή να φθαρούν όπως με αντιγραφή ή back-up και μεταφορά σε ένα άλλο σύστημα αποθήκευσης.

Παρασκευή.

7.—(1) Οι διάφορες εργασίες παρασκευής πρέπει να διεξάγονται βάσει προκαθορισμένων οδηγιών και διαδικασιών σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής. Ικανοποιητικά και επαρκή μέσα πρέπει να είναι διαθέσιμα ώστε να διεξάγονται έλεγχοι κατά τη διαδικασία της παρασκευής.

(2) Κατάλληλα τεχνικά και/ή οργανωτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται ώστε να αποφεύγονται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και ανεπιθύμητη ανάμιξη.

(3) Κάθε νέα εργασία παρασκευής ή κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παρασκευής πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται η αξιοπιστία της. Οι κρίσιμες φάσεις της διαδικασίας παρασκευής πρέπει να επανελέγχονται για την αξιοπιστία τους σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Έλεγχος ποιότητας.

8.—(1) Κάθε παρασκευαστής πρέπει να συγκροτεί και να διατηρεί ένα τμήμα ελέγχου ποιότητας. Το τμήμα αυτό πρέπει να διοικείται από ένα άτομο, το οποίο θα έχει τα απαιτούμενα προσόντα και να είναι ανεξάρτητο από τα άλλα τμήματα.

(2) Το τμήμα ελέγχου ποιότητας πρέπει να διαθέτει ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου ποιότητας με το κατάλληλο προσωπικό και εξοπλισμό για τη διεξαγωγή των αναγκαίων εξετάσεων και ελέγχων για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας και τα ενδιάμεσα και τελικά προϊόντα. Χωρίς επηρεασμό οποιωνδήποτε νομοθετικών διατάξεων που ρυθμίζουν την αστική ευθύνη

του παρασκευαστή έναντι του καταναλωτή, η χρησιμοποίηση εξωτερικών εργαστηρίων επιτρέπεται όταν πληρούνται οι διατάξεις του Κανονισμού 9 και του εδαφίου (10) του άρθρου 40 του Νόμου.

(3) Κατά τον τελικό έλεγχο των έτοιμων προϊόντων πριν από την κυκλοφορία τους στην αγορά, εκτός από τα αναλυτικά αποτελέσματα, το τμήμα ελέγχου ποιότητας πρέπει να λαμβάνει υπόψη του τα ουσιαστικά στοιχεία όπως τις συνθήκες παρασκευής, τα αποτελέσματα των ελέγχων κατά τη διαδικασία παρασκευής, την εξέταση των εγγράφων παρασκευής και τη συμφωνία των προϊόντων με τις σχετικές προδιαγραφές, συμπεριλαμβανομένης και της τελικής συσκευασίας.

(4) Δείγματα από κάθε παρτίδα τελικών προϊόντων, πρέπει να φυλάσσονται τουλάχιστο για 1 έτος μετά από την ημερομηνία λήξης. Τα δείγματα πρώτων υλών, εκτός από τους διαλύτες, τα αέρια και το νερό, πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστο 2 έτη μετά από την αποδέσμευση του προϊόντος, εκτός αν ο χρόνος ζωής τους, όπως αναφέρεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι βραχύτερος. Όλα αυτά τα δείγματα πρέπει να τίθενται στη διάθεση των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών:

Νοείται ότι, για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία παρασκευάζονται μεμονωμένα ή σε μικρές ποσότητες ή στην περίπτωση που η αποθήκευσή τους δημιουργεί ειδικά προβλήματα, είναι δυνατό να καθοριστούν άλλες συνθήκες δειγματοληψίας και διατήρησης των δειγμάτων σύμφωνα με τις οδηγίες των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών.

9.—(1) Για κάθε παρασκευαστική εργασία ή εργασία σχετιζόμενη με την παρασκευή, η οποία εκτελείται βάσει σύμβασης, πρέπει να υπάρχει γραπτή σύμβαση μεταξύ του αναθέτοντος και του αναδόχου.

Σύμβαση ανάθεσης έργου.

(2) Η σύμβαση πρέπει να καθορίζει σαφώς τις υποχρεώσεις των μερών και ειδικότερα την τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής από τον ανάδοχο και τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο, το οποίο είναι υπεύθυνο για την αποδέσμευση κάθε παρτίδας, πρέπει να ασκεί τα καθήκοντά του.

(3) Ο ανάδοχος δε δύναται να αναθέτει σε τρίτους (υπεργολαβία) εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει από τον αναθέτοντα χωρίς γραπτή έγκριση από αυτόν.

(4) Ο ανάδοχος έχει υποχρέωση να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής και να υποβάλλεται στους ελέγχους που αναφέρονται στην παράγραφο (γ) του εδαφίου (1) του άρθρου 48 και στα εδάφια (2) και (3) του άρθρου 48 του Νόμου.

10.—(1) Ο παρασκευαστής εφαρμόζει ένα σύστημα για την καταγραφή και την εξέταση των καταγγελιών καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση απόσυρση φαρμακευτικών προϊόντων σε κάθε χρονική στιγμή από το δίκτυο διανομής. Κάθε καταγγελία που αφορά ελάττωμα προϊόντος πρέπει να καταγράφεται και να διερευνάται από τον παρασκευαστή. Ο παρασκευαστής πρέπει να ενημερώνει το Συμβούλιο Φαρμάκων για κάθε ποιοτική απόκλιση η οποία είναι δυνατό να οδηγήσει στην απόσυρση ή στον περιορισμό της κυκλοφορίας. Ο παρασκευαστής πρέπει να αναφέρει, στο μέτρο που αυτό είναι δυνατό, τις χώρες προορισμού των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Κάθε απόσυρση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (β) του άρθρου 14 και των παραγράφων (ια) και (ιβ) του άρθρου 7 του Νόμου.

Καταγγελίες και απόσυρση προϊόντων.

11. Η αυτοεπιθεώρηση αποτελεί μέρος του συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και πρέπει να διεξάγεται τακτικά ώστε να

Αυτοεπιθεώρηση.

παρακολουθείται η εφαρμογή και η τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα. Οι εκθέσεις των αυτοεπιθεωρήσεων αυτών καθώς και των περαιτέρω διορθωτικών ενεργειών πρέπει να φυλάσσονται.

Συμπληρωματικές  
πρόνοιες.  
Παράρτημα.

12. Οι παρόντες Κανονισμοί ερμηνεύονται και εφαρμόζονται υπό το φως των τεχνικών οδηγιών που περιέχονται στο συνημμένο Παράρτημα.

Άρση  
εφαρμογής.  
Επίσημη  
Εφημερίδα,  
Παράρτημα  
Τρίτο:  
16.1.1970.  
Παράρτημα  
Τρίτο (1):  
7.12.1990.

13. Με την έναρξη ισχύος των παρόντων Κανονισμών, οι περί Κατασκευής Φαρμακευτικών Σκευασμάτων Κανονισμοί του 1970 μέχρι 1990 παύουν να εφαρμόζονται στα φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται δυνάμει των διατάξεων του Νόμου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ  
(Κανονισμός 12)

ΜΕΡΟΣ Ι—ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Α. Αρχή

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

2. Οι βασικές αρχές της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, των κανόνων καλής παρασκευής και ελέγχου ποιότητας σχετίζονται μεταξύ τους.

Β. Διασφάλιση Ποιότητας Φαρμακευτικών προϊόντων

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

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

- (α) Τα φαρμακευτικά προϊόντα σχεδιάζονται και αναπτύσσονται με τρόπο που να λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις των κανόνων καλής παρασκευής και των κανόνων καλής εργαστηριακής πρακτικής,
- (β) υπάρχουν σαφείς προδιαγραφές των διαδικασιών παρασκευής και έχουν υιοθετηθεί οι κανόνες καλής παρασκευής,
- (γ) οι ευθύνες της διεύθυνσης είναι σαφώς καθορισμένες,
- (δ) γίνονται οι απαιτούμενες ενέργειες για την παρασκευή, προμήθεια και χρησιμοποίηση των σωστών πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας,
- (ε) εκτελούνται όλοι οι αναγκαίοι έλεγχοι στα ενδιάμεσα προϊόντα και κάθε άλλος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παρασκευής καθώς και έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας,
- (στ) το τελικό προϊόν έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σωστά, σύμφωνα με τις καθορισμένες διαδικασίες,

- (ζ) τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πωλούνται ή κυκλοφορούν πριν ένα ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παρασκευής έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας αλλά και γενικότερα των διατάξεων του Νόμου,
- (η) υπάρχουν οι αναγκαίες ρυθμίσεις ώστε να διασφαλίζουν όσο είναι δυνατό, ότι φαρμακευτικά προϊόντα αποθηκεύονται, διανέμονται και υπόκεινται στους αναγκαίους χειρισμούς ώστε η ποιότητα να διατηρείται καθ' όλο το διάστημα του χρόνου ζωής τους,
- (θ) υπάρχει διαδικασία για αυτοεπιθεώρηση και η γενική επισκόπηση ποιότητας με την οποία να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα η αποτελεσματικότητα και το εφαρμόσιμο του συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Γ. Κανόνες Καλής Παρασκευής (GMP)

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

6. Οι κανόνες καλής παρασκευής αναφέρονται τόσο στην ποιότητα όσο και στον έλεγχο ποιότητας. Οι βασικές απαιτήσεις των κανόνων καλής παρασκευής είναι ότι—

- (α) Όλες οι διαδικασίες παρασκευής καθορίζονται σαφώς, επανεξετάζονται συστηματικώς υπό το φως της εμπειρίας για να αποδεικνύεται ότι είναι κατάλληλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων της απαιτούμενης ποιότητας και πληρούν τις προδιαγραφές τους,
- (β) τα βασικά στάδια των διαδικασιών παρασκευής και οι σημαντικές αλλαγές στη μέθοδο υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας,
- (γ) παρέχονται όλα τα αναγκαία μέσα για τους κανόνες καλής παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων και των ακολούθων:
  - (i) Καταλλήλως ειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό·
  - (ii) επαρκείς εγκαταστάσεις και χώροι·
  - (iii) κατάλληλος εξοπλισμός και υπηρεσίες·
  - (iv) σωστά υλικά, περιέκτες και ετικέτες·
  - (v) εγκεκριμένες διαδικασίες και οδηγίες·
  - (vi) κατάλληλη αποθήκευση και μεταφορά,
- (δ) οι οδηγίες και διαδικασίες είναι γραμμένες με καθοδηγητικό τρόπο με σαφή γλώσσα (χωρίς διφορούμενες έννοιες) και εφαρμόζονται στο συγκεκριμένο πλαίσιο εργασίας,
- (ε) οι χειριστές είναι εκπαιδευμένοι για να εκτελούν τις διαδικασίες σωστά,
- (στ) τηρούνται στοιχεία χειρόγραφα και/ή με καταγραφικά όργανα, κατά τη διάρκεια της παρασκευής που να αποδεικνύουν ότι όλα τα απαιτούμενα στάδια από τις καθορισμένες διαδικασίες και οδηγίες πραγματοποιήθηκαν και ότι η ποσότητα του προϊόντος ήταν όπως η αναμενόμενη· κάθε σημαντική απόκλιση καταγράφεται και διερευνάται λεπτομερώς,
- (ζ) τηρούνται σε κατάλληλη μορφή που να παρέχει τη δυνατότητα άνετης πρόσβασης τα γραπτά στοιχεία για την παρασκευή και τη διανομή με τα οποία μπορεί να διερευνηθεί το ιστορικό μίας παρτίδας,

- (η) η χονδρική πώληση των προϊόντων ελαχιστοποιεί κάθε κίνδυνο για την ποιότητά τους,
- (θ) υπάρχει διαθέσιμο σύστημα για την ανάκληση οποιασδήποτε παρτίδας προϊόντος, από την κυκλοφορία,
- (ι) στην περίπτωση ύπαρξης παραπόνων για προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά αυτά εξετάζονται, οι αιτίες των ποιοτικών ελαττωμάτων διερευνώνται και λαμβάνονται τα ενδεδειγμένα μέτρα για τα ελαττωματικά προϊόντα και για να προληφθεί η επανεμφάνισή τους.

#### Δ. Έλεγχος Ποιότητας

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

8. Οι βασικές απαιτήσεις του ελέγχου ποιότητας είναι ότι—

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

## ΜΕΡΟΣ ΙΙ—ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

## Α. Αρχή

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

## Β. Γενικά

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

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

## Γ. Στελεχικό Προσωπικό

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

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

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

- (α) Να εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα παρασκευάζονται και εναποθηκεύονται σύμφωνα με την ενδεδειγμένη τεκμηρίωση για να επιτυγχάνεται η απαιτούμενη ποιότητα,
- (β) να εγκρίνει τις οδηγίες σχετικά με τις παρασκευαστικές διαδικασίες και να εξασφαλίζει την αυστηρή εφαρμογή τους,
- (γ) να εξασφαλίζει ότι τα γραπτά στοιχεία της παρασκευής εκτιμώνται και υπογράφονται από ένα εξουσιοδοτημένο πρόσωπο πριν αυτά σταλούν στο τμήμα ελέγχου ποιότητας,
- (δ) να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματός του,
- (ε) να εξασφαλίζει ότι γίνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας,

(στ) να εξασφαλίζει ότι η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματός του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες.

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

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

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

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

#### Δ. Εκπαίδευση

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

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

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

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

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

#### Ε. Υγιεινή Προσωπικού

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

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

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

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

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

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

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

21. Κάθε ειδική απαίτηση για την παρασκευή ειδικών ομάδων προϊόντων, για παράδειγμα στείρων παρασκευασμάτων, καλύπτεται από τα Υποπαραρτήματα I και III.

Υποπαραρτήματα I και III.

## ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ—ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

### A. Αρχή

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

### B. Εγκαταστάσεις

#### 2. Γενικά.

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

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

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

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

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

#### 3. Χώρος Παρασκευής.

3.1 Για να ελαχιστοποιείται περίπτωση σοβαρής φαρμακογενούς βλάβης λόγω διασταυρούμενης επιμόλυνσης, για την παρασκευή ειδικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως πολύ ευαίσθητοποιούντα υλικά, π.χ. πενικιλίνες, ή βιολογικά παρασκευάσματα, π.χ. από ζώντες μικροοργανισμούς, πρέπει να διατίθενται ιδιαίτερες και αυτόνομες εγκαταστάσεις. Η παρασκευή ορισμένων πρόσθετων προϊόντων, όπως ορισμένα αντιβιοτικά, ορισμένες ορμόνες, ορισμένα κυτταροτοξικά, ορισμένα πολύ δραστικά φαρμακευτικά προϊόντα και μη φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να μη γίνεται στις ίδιες εγκαταστάσεις. Για τα προϊόντα αυτά, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορεί να γίνει αποδεκτή η αρχή της 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 παρασιτοκτόνων και ζιζανιοκτόνων.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Χώροι Αποθήκευσης.

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. Χώροι Ποιοτικού Ελέγχου.

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

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

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

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

## 6. Βοηθητικοί Χώροι.

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

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

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

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

### Γ. Εξοπλισμός

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ΜΕΡΟΣ IV—ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

### A. Αρχή

1. Η καλή τεκμηρίωση συνιστά ουσιώδες τμήμα του συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων. Η γραπτή και με σαφήνεια τεκμηρίωση παρεμποδίζει σφάλματα από προφορική συνεννόηση και επιτρέπει τη

διερεύνηση του ιστορικού μιας παρτίδας. Οι προδιαγραφές, οι μέθοδοι παρασκευής και οδηγίες, οι διαδικασίες και τα αρχεία πρέπει να είναι χωρίς σφάλματα και γραπτά. Το ευανάγνωστο των κειμένων έχει πρωταρχική σπουδαιότητα.

#### Β. Γενικά

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. 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 απαλοφών. Η πρόσβαση πρέπει να περιορίζεται με συνθηματικές λέξεις ή άλλα μέσα και το αποτέλεσμα της εισόδου κρίσιμων δεδομένων πρέπει να ελέγχεται ανεξαρτήτως. Τα ηλεκτρονικώς αποθηκευμένα στοιχεία παρτίδων πρέπει να προστατεύονται με βοηθητική μεταφορά σε μαγνητική ταινία, μικροφίλμ, χαρτί ή άλλα μέσα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, τα δεδομένα κατά τη διάρκεια της διατήρησής τους, να είναι ευκόλως διαθέσιμα· κάθε ειδική απαίτηση για τη χρήση μηχανογραφικών συστημάτων καλύπτεται από το Υποπαράρτημα IV.

Υποπαράρτημα IV.

### Γ. Απαιτούμενα Έγγραφα

#### 11. Προδιαγραφές.

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

#### 12. Προδιαγραφές για πρώτες ύλες και για υλικά συσκευασίας.

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

(α) Περιγραφή των υλικών στην οποία να συμπεριλαμβάνεται—

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

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

(γ) ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις με όρια αποδοχής·

(δ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις·

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

#### 13. Προδιαγραφές για ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα.

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

#### 14. Προδιαγραφές για τελικά προϊόντα.

Οι προδιαγραφές για τελικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν—

(α) Το χαρακτηριστικό όνομα του προϊόντος και τον κωδικό αναφοράς, όπου είναι δυνατό,

(β) τη σύνθεση ή αναφορά σ' αυτή,

(γ) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και συσκευαστικές λεπτομέρειες,

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

- (ε) ποιοτικές και ποσοστικές απαιτήσεις, με όρια υποδοχής,
- (στ) τις συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις, όπου απαιτείται,
- (ζ) το χρόνο ζωής.

#### 15. Μέθοδος παρασκευής και οδηγίες παρασκευής.

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

#### 15.2 Η μέθοδος παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει—

- (α) Την ονομασία του προϊόντος, με ένα κωδικό αναφοράς προϊόντος σχετικό με την προδιαγραφή του,
- (β) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής, ισχύος του προϊόντος και μέγεθος παρτίδας,
- (γ) κατάλογο όλων των πρώτων υλών που θα χρησιμοποιηθούν, με την ποσότητα καθενός, χρησιμοποιώντας τη χαρακτηριστική ονομασία και μία αναφορά αποκλειστική για το υλικό αυτό· πρέπει να γίνεται μνεία κάθε ουσίας που μπορεί να εξαφανισθεί κατά την πορεία της παρασκευής,
- (δ) αναφορά της αναμενόμενης τελικής απόδοσης με τα όρια ανοχής, και σχετικές ενδιάμεσες αποδόσεις, όπου χρειάζεται.

#### 15.3 Οι οδηγίες παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνουν—

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

#### 16. Οδηγίες συσκευασίας.

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

- (α) Την ονομασία του προϊόντος,
- (β) την περιγραφή της φαρμακοτεχνικής του μορφής και ισχύος όπου είναι δυνατό,
- (γ) το μέγεθος της συσκευασίας με βάση τον αριθμό, το βάρος ή τον όγκο του προϊόντος στον τελικό περιέκτη,
- (δ) πλήρη κατάλογο όλων των υλικών συσκευασίας που απαιτούνται για ένα συγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων των ποσοτήτων, μεγεθών και τύπων, μαζί με τον κωδικό αριθμό ή αριθμό αναφοράς των προδιαγραφών κάθε υλικού συσκευασίας,

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

#### 17. Δελτία παρασκευής παρτίδας.

17.1 Για κάθε παρτίδα που παρασκευάζεται πρέπει να τηρείται και ένα δελτίο παρασκευής παρτίδας. Αυτό πρέπει να βασίζεται στα σχετικά μέρη της τρέχουσας εγκεκριμένης μεθόδου παρασκευής και των οδηγιών παρασκευής. Η μέθοδος 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.

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

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

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

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

#### 18. Δελτία συσκευασίας παρτίδων.

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

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

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

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

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

#### Δ. Διαδικασίες και Γραπτά Στοιχεία

##### 19. Παραλαβή.

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

19.2 Τα δελτία παραλαβής πρέπει να περιλαμβάνουν—

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

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

#### 20. Δειγματοληψία.

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

#### 21. Έλεγχος.

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

#### 22. Διάφορα.

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

22.2 Πρέπει, για κάθε παρτίδα προϊόντος, να τηρούνται στοιχεία για τη διανομή ώστε να διευκολύνεται η ανάκληση της παρτίδας αν χρειαστεί.

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

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

(η) τις ανακλήσεις,

(θ) τις επιστροφές.

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

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

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

## ΜΕΡΟΣ V—ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

### A. Αρχή

1. Οι παρασκευαστικές 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 παρασκευής και κυκλοφορίας τους.

### B. Γενικά

2. Η παρασκευή πρέπει να πραγματοποιείται και επιβλέπεται από αρμόδια πρόσωπα.

3. Κάθε χειρισμός των υλικών και προϊόντων όπως η παραλαβή και καραντίνα, δειγματοληψία, αποθήκευση, επισήμανση, κατεργασία, συσκευασία και διανομή πρέπει να γίνεται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες ή οδηγίες και όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.

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

5. Ζημιές στους περιέκτες και κάθε άλλο πρόβλημα που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα ενός υλικού πρέπει να διερευνάται, καταγράφεται και αναφέρεται στο τμήμα ελέγχου ποιότητας.

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

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

8. Όλα τα υλικά και προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται κάτω από κατάλληλες συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή και με μεθοδικότητα ώστε να είναι δυνατός ο διαχωρισμός των παρτίδων και η ανακύκλωση των αποθεμάτων.

9. Οι έλεγχοι στις αποδόσεις και η αντιστοίχιση με τις ποσότητες, πρέπει να εκτελούνται όπως απαιτείται ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές έξω από τα αποδεκτά όρια.

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

11. Σε κάθε στάδιο της παρασκευαστικής διαδικασίας, προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

12. Όταν στις εργασίες χρησιμοποιούνται ξηρά υλικά και προϊόντα, ειδικές προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται για να αποφεύγεται η δημιουργία και η διασπορά σκόνης. Αυτό εφαρμόζεται ειδικότερα στο χειρισμό πολύ δραστηκών ή ευαίσθητων υλικών.

13. Καθόλη τη διάρκεια της παρασκευής, όλα τα υλικά, οι χύμα περιέκτες, τα κύρια μέρη του εξοπλισμού και, όπου είναι σκόπιμο, οι χρησιμοποιούμενοι χώροι πρέπει να επισημαίνονται ή να σημαίνονται με κάποιο άλλο τρόπο, δεικνύοντας το προϊόν ή το υπό κατεργασία υλικό, την ισχύ του (όπου μπορεί να γίνει) και τον αριθμό παρτίδας. Όπου γίνεται, η ένδειξη αυτή πρέπει να περιλαμβάνει επίσης και το στάδιο της παρασκευής.

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

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

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

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

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

#### Γ. Πρόληψη Διασταυρούμενης Επιμόλυνσης στην Παρασκευή

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

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

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

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

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

#### Δ. Έλεγχος και Επιβεβαίωση Αξιοπιστίας

22. Οι κανόνες καλής παρασκευής πρέπει να ενισχύονται με μελέτες επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας, που πρέπει να πραγματοποιούνται με βάση καθορισμένες διαδικασίες. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα πρέπει να καταγράφονται.

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

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

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

#### Ε. Πρώτες Ύλες

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

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

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

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

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

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

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

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

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

34. Οι πρώτες ύλες πρέπει να διανέμονται μόνο από πρότυπα που έχουν οριστεί γι' αυτό, με βάση μία γραπτή διαδικασία ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα υλικά είναι τα σωστά, έχουν ζυγιστεί ή μετρηθεί με ακρίβεια και έχουν τεθεί σε καθαρούς και σωστά επισημασμένους περιέκτες.

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

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

#### ΣΤ. Παρασκευαστικές Διαδικασίες: Ενδιάμεσα και Χύμα Προϊόντα

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

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

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

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

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

### Ζ. Υλικά Συσκευασίας

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

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

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

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

### Η. Διαδικασίες Συσκευασίας

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

59. Μετά την ολοκλήρωση 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.

#### Η. Τελικά Προϊόντα

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

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

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

#### Θ. Απορριφθέντα, Ανακτηθέντα και Επιστραφέντα Υλικά

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

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

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

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

67. Προϊόντα που αποσύρονται από την αγορά και που έχουν διαφύγει τον έλεγχο του παρασκευαστή πρέπει να καταστρέφονται, εκτός αν η ποιότητά τους αναμφίβολα είναι ικανοποιητική. Μπορεί να κριθούν κατάλληλα για επαναπώληση, επανεπισήμανση ή για προσθήκη χύμα σε μετέπειτα παρτίδα μόνο αφού γίνει επισταμένη εκτίμηση από το τμήμα ποιοτικού ελέγχου, σύμφωνα με μία γραπτή εσωτερική διαδικασία. Η φύση του προϊόντος, τυχόν ειδικές συνθήκες εναποθήκευσης που απαιτούνται, η κατάστασή 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 πράγματοποιούμενη ενέργεια πρέπει να καταγράφεται καταλλήλως.

## ΜΕΡΟΣ VI—ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

### A. Αρχή

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

### B. Γενικά

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

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

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

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

#### Γ. Κανόνες Καλής Εργαστηριακής Πρακτικής

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

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

#### Δ. Τεκμηρίωση

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

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

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

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

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

#### Ε. Δειγματοληψία

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

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

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

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

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

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

Υποπαράρτημα II.

#### ΣΤ. Έλεγχος

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

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

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

- (α) Την ονομασία του υλικού και, όπου γίνεται, την μορφή της δόσης,

- (β) τον αριθμό παρτίδας και αναλόγως, τον παρασκευαστή και/ή τον προμηθευτή,
- (γ) αναφορές στις σχετικές προδιαγραφές και διαδικασίες δοκιμής,
- (δ) αποτελέσματα ελέγχων συμπεριλαμβανομένων παρατηρήσεων και υπολογισμών, και αναφορά σε τυχόν πιστοποιητικά ανάλυσης,
- (ε) ημερομηνία ελέγχου,
- (στ) τα αρχικά των προσώπων που έκαναν τον έλεγχο,
- (ζ) τα αρχικά των προσώπων που επαλήθευσαν τη δοκιμή και τους υπολογισμούς, όπου είναι σκόπιμο,
- (η) σαφή δήλωση αποδέσμευσης ή απόρριψης ή κάποια άλλη απόφαση και υπογραφή με ημερομηνία του καθορισμένου υπεύθυνου προσώπου.

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

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

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

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

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

## ΜΕΡΟΣ VII—ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜΒΑΣΗΣ

### A. Αρχή

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

## B. Γενικά

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

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

## Γ. Αναθέτων Βάσει Σύμβασης

4. Ο αναθέτων της σύμβασης είναι υπεύθυνος για την εκτίμηση της ικανότητας του αναδόχου της σύμβασης να φέρει σε πέρας επιτυχώς τις αναγκαίες εργασίες και να εξασφαλίσει, μέσω της σύμβασης, ότι θα τηρηθούν οι κανόνες καλής παρασκευής.

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

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

## Δ. Ανάδοχος Βάσει Σύμβασης

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

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

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

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

## E. Η Σύμβαση

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

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

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

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

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

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

## ΜΕΡΟΣ VIII—ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### A. Αρχή

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

### B. Παράπονα

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

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

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

5. Αν σε μία παρτίδα ανακαλυφθεί ή υπάρχει υπόνοια για ελάττωμα προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται αν και οι άλλες παρτίδες πρέπει να ελεγχθούν για

να προσδιορισθεί αν υπάρχει το ίδιο πρόβλημα και σ' αυτές. Ιδιαίτέρως, πρέπει να εξετασθούν παρτίδες που μπορεί να περιέχουν ανακατεργασμένες ποσότητες της ελαττωματικής παρτίδας.

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

7. 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. Πρέπει, από καιρό σε καιρό, να επανεκτιμάται η αποτελεσματικότητα των ρυθμίσεων για τις ανακλήσεις.

#### ΜΕΡΟΣ ΙΧ—ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

1. Πρέπει να διενεργούνται αυτοεπιθεωρήσεις για να παρακολουθείται η εφαρμογή και τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέσα.

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

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

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

## ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

(Παράρτημα, Μέρος ΙΙ, Παράγραφος 21)

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

## Α. Αρχή

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

## Β. Γενικά

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

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

- (α) Σε αυτές κατά τις οποίες το προϊόν αποστειρώνεται πλήρως, και
- (β) σε αυτές που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες σε ορισμένα ή σε όλα τα στάδια.

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

5. Στην παρασκευή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων υπάρχουν κανονικά 4 βαθμίδες καθαρών ζωνών—

- (α) Βαθμίδα Α: μία περιορισμένη ζώνη για εργασίες υψηλής επικινδυνότητας, π.χ. πλήρωση, πωματισμός, χρήση ανοικτών φυσιγγων και φιαλιδίων, επίτευξη άσηπτων συνδέσεων. Συνήθως, οι συνθήκες

αυτές επιτυγχάνονται με τη χρήση σταθμών εργασίας με στρωτή ροή αέρα. Τα συστήματα στρωτής ροής αέρα καλούνται να διοχετεύσουν αέρα σταθερής ταχύτητας 0.45 m/s  $\pm$ 20% (ενδεικτική τιμή) στη θέση εργασίας,

- (β) βαθμίδα Β: για τις εργασίες άσηπτης παρασκευής και πλήρωσης, εξασφαλίζεται το ίδιο περιβάλλον με αυτό της βαθμίδας Α,
- (γ) βαθμίδες Γ και Δ: καθαρές ζώνες για τη διεκπεραίωση των λιγότερο κρίσιμων φάσεων παρασκευής των στείων φαρμακευτικών προϊόντων.

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

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

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

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

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

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

12. Επιβάλλεται ο καθορισμός κατάλληλων ορίων συναγερού και αντίδρασης, σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα της σωματιδιακής και μικροβιολογικής παρακολούθησης. Σε περίπτωση υπέρβασης των εν λόγω ορίων, λαμβάνονται διορθωτικά μέτρα που επιβάλλονται από τον τυποποιημένο τρόπο εργασίας (operating procedures).

#### Γ. Τεχνικές Απομόνωσης

13. Η χρήση τεχνικών απομόνωσης προκειμένου να μειωθούν οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους εργασίας δύναται να περιορίσει αισθητά τον κίνδυνο μικροβιακής προσβολής, από το περιβάλλον, των προϊόντων που

παρασκευάζονται κατά τρόπο άσηπτο. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες διαφορετικού σχεδιασμού συστημάτων απομόνωσης και διατάξεων μεταφοράς. Το σύστημα απομόνωσης και ο περίγυρος πρέπει να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις ποιότητας του αέρα των αντίστοιχων ζωνών. Τα συστήματα απομόνωσης κατασκευάζονται από διάφορα υλικά, υποκείμενα, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, σε διάτρηση και διαρροές. Τα συστήματα διακίνησης μπορούν να κυμαίνονται από μία απλή ή διπλή πόρτα, σε εντελώς ερμητικά συστήματα που ενσωματώνουν αποστειρωτικούς μηχανισμούς.

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

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

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

#### Δ. Τεχνολογία Εμφύσησης/Πλήρωσης/Σφράγισης

17. Οι μονάδες εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης είναι επί τούτου κατασκευασμένα μηχανήματα τα οποία, με μία συνεχή και αυτοματοποιημένη σειρά εργασιών, παράγουν περιέκτες από θερμοπλαστικά κοκκιώδη υλικά, τους πληρούν και τους σφραγίζουν. Ο εξοπλισμός εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται για άσηπτη παρασκευή, ο οποίος περιλαμβάνει αποτελεσματική διάταξη καταιωνισμού αέρα βαθμίδας Α, είναι δυνατό να εγκατασταθεί σε χώρο βαθμίδας τουλάχιστο Γ, υπό τον όρο ότι χρησιμοποιείται προστατευτικός ιματισμός βαθμίδας Α/Β. Το περιβάλλον πρέπει να συμμορφώνεται με τα όρια βιωσιμότητας και μη βιωσιμότητας στη φάση ετοιμότητας, και με το όριο βιωσιμότητας μόνο στη φάση λειτουργίας. Η εγκατάσταση του εξοπλισμού εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται στην παρασκευή προϊόντων που έχουν υποστεί αποστείρωση στον τελικό περιέκτη τους, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστο βαθμίδας Δ.

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

### Ε. Προϊόντα που Αποστειρώνονται στον Τελικό Περιέκτη τους

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

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

21. Όταν ελλοχεύει αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης του προϊόντος από το περιβάλλον, λόγω, επί παραδείγματι, του αργού ρυθμού διεξαγωγής της πλήρωσης, του εύρους του στομίου των περιεκτών ή της ανάγκης έκθεσης των προϊόντων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των ολίγων δευτερολέπτων προτού διενεργηθεί η σφράγιση, η πλήρωση πρέπει να πραγματοποιείται<sup>1</sup> σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α, με περίγυρο τουλάχιστο βαθμίδας Γ. Η παρασκευή και πλήρωση των αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει, κατά κανόνα, να διενεργείται, πριν από την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, σε ζώνη βαθμίδας Γ.

### Στ. Άσηπτη Παρασκευή

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

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

24. Ο χειρισμός και η πλήρωση<sup>2</sup> άσηπτικά παρασκευασθέντων προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

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

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

### Ζ. Προσωπικό

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- (α) Βαθμίδα Δ: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι πρέπει να είναι καλυμμένα. Πρέπει να χρησιμοποιείται ολόσωμη προστατευτική στολή και κατάλληλα υποδήματα ή ποδονάρια (καλύμματα υποδημάτων). Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ώστε να αποφεύγεται κάθε μόλυνση που προέρχεται από τον εκτός της καθαρής ζώνης χώρο,
- (β) βαθμίδα Γ: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι πρέπει να είναι καλυμμένα. Το ένδυμα είναι είτε ολόσωμο-μονοκόμματο, είτε ολόσωμο μόν, αλλά αποτελούμενο από δύο κομμάτια (παντελόνι-σακκάκι), μαζεμένο στους καρπούς των χεριών και με ψηλό λαιμό. Επιβάλλεται επίσης η χρήση κατάλληλων υποδημάτων ή ποδοναριών (καλυμμάτων των υποδημάτων). Τα εν λόγω είδη δεν πρέπει να ελευθερώνουν, στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια,
- (γ) βαθμίδα Α/Β: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι περισιφίγγονται από κουνούλα που δένει στο λαιμό της στολής: το πρόσωπο πρέπει να καλύπτεται από μάσκα, προκειμένου να αποφεύγεται η εκπομπή

σταγονιδίων. Πρέπει να φοριούνται κατάλληλα γάντια από καουτσούκ ή πλαστικό, αποστειρωμένα και χωρίς πούδρα, καθώς και μπότες που έχουν αποστειρωθεί ή απολυμανθεί. Το κάτω μέρος του παντελονιού πρέπει να περνά και να στερεώνεται μέσα στις μπότες, όπως επίσης και τα μανίκια στα γάντια. Η προστατευτική ενδυμασία δεν πρέπει να ελευθερώνει στην πράξη καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια, αντιθέτως, πρέπει να συγκρατεί τα σωματίδια που ελευθερώνονται από το σώμα του χειριστή.

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

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

#### Η. Εγκαταστάσεις

38. Στις καθαρές ζώνες, όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς σχισμές, ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται η ελευθέρωση και η επικάλυψη σωματιδίων ή μικροοργανισμών και να καθίσταται δυνατή η επανειλημμένη χρήση προϊόντων καθαρισμού και απολυμαντικών.

39. Προκειμένου να περιοριστεί η επικάλυψη σκόνης και να διευκολύνεται ο καθαρισμός, δεν πρέπει να υπάρχουν εσοχές που καθαρίζονται δύσκολα, ενώ πρέπει να υπάρχουν όσο το δυνατό λιγότερες προεξοχές, ράφια, ερμάκια και εν γένει εξοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ύπαρξη εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται οι συρόμενες πόρτες.

40. Οι ψευδοροφές πρέπει να σφραγίζονται προκειμένου να αποφεύγεται η μόλυνση από τον υπερκείμενο κενό χώρο.

41. Οι σωλήνες, οι αγωγοί και συναφή είδη πρέπει να εγκαθίστανται κατά τρόπο ώστε να μη δημιουργούνται εσοχές, φαίνονται ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν.

42. Η ύπαρξη νεροχυτών και οχετών πρέπει να απαγορεύεται σε ζώνες βαθμίδας Α/Β όπου εκτελούνται άσηπτες εργασίες. Στις άλλες ζώνες, πρέπει να εγκαθίστανται αεροθραύστες μεταξύ των μηχανημάτων ή του νεροχύτη και του οχετού. Τα επιπέδια συφώνια των καθαρών χώρων κατώτερων βαθμίδων πρέπει να είναι εφοδιασμένα με παγίδες και υδραυλικούς συνδέσμους, ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή.

43. Τα αποδυτήρια πρέπει να σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και να εξασφαλίζουν το φυσικό διαχωρισμό φάσεων της διαδικασίας της ένδυσης ελαχιστοποιώντας, κατ' αυτό τον τρόπο, τη μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση

του προστατευτικού ιματισμού. Στην κατάσταση "ετοιμότητας", το τελικό τμήμα των αποδυτηρίων πρέπει να κατατάσσεται στην ίδια βαθμίδα με τη ζώνη στην οποία οδηγεί. Ενίοτε είναι προτιμότερη η χρήση χωριστών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από την καθαρή ζώνη. Κατά κανόνα, εγκαταστάσεις για το πλύσιμο των χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στο πρώτο τμήμα των αποδυτηρίων.

44. Το άνοιγμα των δύο θυρών-αεροφρακτών δεν πρέπει να πραγματοποιείται ταυτοχρόνως. Πρέπει να υπάρχει ένα εσωτερικό σύστημα εναλλακτικού κλειδώματος, ή ένα οπτικό και/ή ηχητικό σύστημα προειδοποίησης, ώστε να μην είναι δυνατό το άνοιγμα περισσότερων της μίας εκ των θυρών ταυτόχρονα.

45. Κατά την παρασκευή, η παροχή διηθημένου αέρα πρέπει να διατηρεί, υπό οποιεσδήποτε συνθήκες λειτουργίας, μία θετική πίεση σε σχέση με τις περιβάλλουσες ζώνες κατώτερης βαθμίδας και να σαρώνει τη ζώνη αποτελεσματικά. Οι διαφορές πίεσεως μεταξύ γειτνιαζουσών αιθουσών διαφορετικών βαθμίδων πρέπει να είναι της τάξης των 10-15 pascals (ενδεικτικές τιμές). Επιπλέον, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στην προστασία της ζώνης που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη επικινδυνότητα, δηλαδή στο άμεσο περιβάλλον στο οποίο εκτίθενται το προϊόν και τα καθαρισθέντα σκεύη και όργανα που προορίζονται να έρθουν σε επαφή με το προϊόν. Οι διάφορες υποδείξεις όσον αφορά την παροχή αέρα και τις διαφορές πίεσης επιδέχονται τροποποιήσεις όταν καθίσταται αναγκαία η συγκράτηση ορισμένων υλικών ή προϊόντων, π.χ. παθογόνων παραγόντων, παραγόντων υψηλής τοξικότητας, ραδιενεργού υλικού ή ιών ή ζώντων βακτηριδίων. Για ορισμένες εργασίες ενδέχεται να απαιτείται η απολύμανση των εγκαταστάσεων και η επεξεργασία του αέρα που απάγεται από την καθαρή ζώνη.

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

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

#### Θ. Εξοπλισμός

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

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

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

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

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

### I. Υγιεινή

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

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

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

### ΙΑ. Παρασκευή

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

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

58. Ο έλεγχος καταλληλότητας των άσηπτων διαδικασιών παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει προσομοίωση της διαδικασίας, με τη χρήση θερπτικού υλικού. Κατά κανόνα, ο τύπος του χρησιμοποιημένου θερπτικού υλικού πρέπει να αντιστοιχεί στον τρόπο χορήγησης του προϊόντος. Η προσομοιωτική διαδικασία πρέπει να προσεγγίζει στο μέγιστο δυνατό βαθμό τις συνήθεις διαδικασίες άσηπτης παρασκευής και να περιλαμβάνει όλες τις σημαντικές φάσεις της παρασκευής. Η προσομοίωση πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό και στη διαδικασία. Ο αριθμός των περιεκτών του θερπτικού υλικού πρέπει να είναι επαρκής, ώστε η αξιολόγηση να είναι αξιόπιστη. Προ-

κειμένου περί μικρών παρτίδων, ο αριθμός τους πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με τον αριθμό των στοιχείων που απαρτίζουν την παρτίδα. Το ποσοστό μόλυνσης πρέπει να είναι κατώτερο του 0,1% με συντελεστή βεβαιότητας 95%.

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

60. Οι πηγές υδροδότησης, ο εξοπλισμός επεξεργασίας του νερού, καθώς και το νερό που έχει υποστεί επεξεργασία, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανίχνευση τυχόν χημικών και βιολογικών μολύνσεων και, ανάλογα με την περίπτωση, για την ανίχνευση ενδοτοξινών. Πρέπει να τηρούνται πρωτόκολλα των σχετικών ως άνω ελέγχων, καθώς και των τυχόν ληφθέντων μέτρων.

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

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

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

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

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

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

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

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

69. Τα σκεύη και όργανα, οι περιέκτες, ο εξοπλισμός, καθώς και κάθε άλλο είδος του οποίου είναι απαραίτητη η παρουσία σε καθαρή ζώνη όπου πραγματοποιούνται άσηπτες εργασίες, πρέπει να αποστειρώνεται και να εισάγεται

στη ζώνη μέσω διπλόθρων εντοιχισμένων αποστειρωτών, ή μέσω διαδικασίας με την οποία επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή το αποτέλεσμα της αποφυγής της μόλυνσης. Τα μη καύσιμα αέρια πρέπει να διηθούνται μέσω μικροβιοκρατών ηθμών.

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

#### ΙΒ. Αποστείρωση

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

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

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

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

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

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

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

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

## ΙΓ. Θερμική Αποστείρωση

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

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

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

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

## ΙΔ. Αποστείρωση με Υγρή Θέρμανση

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

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

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

## ΙΕ. Ξηρά Θερμότης

86. Στη χρησιμοποιούμενη διαδικασία πρέπει να περιλαμβάνεται η κυκλοφορία αέρα στο εσωτερικό του θαλάμου, καθώς και η διατήρηση θετικής πίεσης ώστε να αποτρέπεται η είσοδος μη-στείρου αέρα. Ο τυχόν εισερχόμενος

αέρας πρέπει να διέρχεται από ηθμό HEPA. Στις περιπτώσεις που η εν λόγω διαδικασία αποσκοπεί επίσης στην απομάκρυνση των τυχών πυρετογόνων, στο πλαίσιο του ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να εντάσσονται δοκιμασίες πρόκλησης, με τη χρήση ενδοτοξινών.

#### ΙΣΤ. Αποστείρωση δι' Ακτινοβολίας

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

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

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

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

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

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

#### ΙΖ. Αποστείρωση με Αιθυλενοξειδίο

93. Η μέθοδος αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνον όταν δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη καμιά άλλη μέθοδος. Κατά τη διαδικασία ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να αποδεικνύεται η απουσία βλαπτικής επίδρασης στο προϊόν, καθώς επίσης και το ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που διατίθενται για απαερισμό επιτρέπουν τη μείωση των επιπέδων των τυχών υπολειμμάτων αερίου και προϊόντων αντιδράσεων, σε όρια αποδεκτά για τον συγκεκριμένο τύπο προϊόντος ή υλικού.

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

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

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

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

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

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

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

100. 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 ίσως χρήσιμη. Η τελική αποστειρωτική διήθηση πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατό πλησιέστερα στο σημείο πλήρωσης.

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

102. Πριν από τη χρήση πρέπει να ελέγχεται η ακεραιότητα του αποστειρωμένου ηθμού και να επιβεβαιώνεται αυτή εκ νέου αμέσως μετά τη χρήση, με κατάλληλη μέθοδο όπως οι έλεγχοι εκλύσεως φυσαλίδας, διαχέουσας ροής ή διατήρησης της πίεσης. Ο χρόνος που απαιτεί ένας ηθμός για τη διήθηση γνωστής ποσότητας ογκώδους διαλύματος και η διαφορά πίεσης που πρέπει να εφαρμόζεται στον ηθμό, πρέπει να προσδιορίζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, και κάθε σημαντική διαφορά, κατά τη συνήθη διαδικασία παρασκευής, να σημειώνεται και να διερευνάται. Τα αποτελέσματα των ελέγχων

αυτών πρέπει να καταγράφονται στο δελτίο παρτίδας. Πρέπει να επιβεβαιώνεται η μετά τη χρήση ακεραιότητα των σε κρίσιμα σημεία τοποθετημένων φίλτρων των στομιών αερισμού και φίλτρων αερίου. Η ακεραιότητα των άλλων φίλτρων πρέπει να επιβεβαιώνεται με ελέγχους που διενεργούνται με την κατάλληλη συχνότητα.

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

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

#### ΙΘ. Τελική Επεξεργασία Στείρων Προϊόντων

105. Το κλείσιμο των περιεκτών πρέπει να διενεργείται με μεθόδους που έχουν ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητα. Οι περιέκτες που κλείνουν με σύντηξη, οι φύσιγγες από γυαλί ή πλαστικό, πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες απόδειξης της κατά 100% ακεραιότητάς τους. Δείγματα των άλλου τύπου περιεκτών πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλες δοκιμασίες ακεραιότητας.

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

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

#### Κ. Έλεγχος Ποιότητας

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

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

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

- (α) Για προϊόντα των οποίων η πλήρωση διενεργήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, στα δείγματα πρέπει να περιλαμβάνονται περιέκτες των οποίων η πλήρωση πραγματοποιήθηκε στην αρχή και στο τέλος της διαδικασίας πλήρωσης των περιεκτών της παρτίδας, καθώς και μετά από κάθε άξια λόγου διακοπή της εργασίας,

- (β) για τα προϊόντα που έχουν υποβληθεί σε θερμική αποστείρωση στους τελικούς περιέκτες τους, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη λήψη δειγμάτων από το δυνάμει ψυχρότερο τμήμα του φορτίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι  
(Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 6)

Βαθμίδα	Σε ετοιμότητα (β)		Σε λειτουργία	
	Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων ανά m <sup>3</sup> , μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου των...			
	0,5μm	5μm	0,5μm	5μm
A	3 500	0	3 500	0
B(α)	3 500	0	350 000	2 000
Γ(α)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
Δ(α)	3 500 000	20 000	Δεν προσδιορίζεται (γ)	δεν προσδιορίζεται (γ)

Σημειώσεις:

- (α) Προκειμένου να επιτευχθούν οι βαθμίδες Β, Γ, Δ, ο αριθμός ανανεώσεων του αέρα πρέπει να είναι ανάλογος με το μέγεθος της αίθουσας, καθώς και με τον εξοπλισμό και το προσωπικό που βρίσκονται στην αίθουσα. Το σύστημα αερισμού πρέπει να είναι εφοδιασμένο με κατάλληλους ηθμούς, όπως οι ηθμοί HEPA για τις βαθμίδες Α, Β, και Γ.
- (β) οι ενδεικτικές τιμές σχετικά με το μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό σωματιδίων στην κατάσταση "ετοιμότητας" αντιστοιχούν κατά προσέγγιση με το US Federal Standard 209E και στις κατηγορίες ISO ως εξής:
- οι βαθμίδες Α και Β αντιστοιχούν στην κατηγορία 100, Μ 3.5, ISO 5,
  - η βαθμίδα Γ αντιστοιχεί στην κατηγορία 10.000, Μ 5.5, ISO 7,
  - η βαθμίδα Δ αντιστοιχεί στην κατηγορία 100.000, Μ 6.5, ISO 8·
- (γ) για τις ζώνες αυτές, οι απαιτήσεις και τα όρια θα εξαρτηθούν από τη φύση της συγκεκριμένης εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2  
(Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 7)

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

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 3  
(Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 11)

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

Σημειώσεις:

(α) Πρόκειται για μέσες τιμές

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

## ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

(Παράρτημα, Μέρος VI, Παράγραφος 16)

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ ΚΑΙ ΥΛΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

## Α. Αρχή

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

## Β. Προσωπικό

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

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

## Γ. Πρώτες Ύλες

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

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

- (α) Το είδος και τη νομική υπόσταση του παρασκευαστή και του προμηθευτή και την κατανόηση από αυτούς των απαιτήσεων που προβλέπονται στους κανόνες καλής παρασκευής για τη φαρμακοβιομηχανία,
- (β) το σύστημα ποιοτικής διασφάλισης του παρασκευαστή των πρώτων υλών,
- (γ) τις συνθήκες παρασκευής υπό τις οποίες παρασκευάζεται και ελέγχεται η πρώτη ύλη,
- (δ) τη φύση της πρώτης ύλης και τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία θα χρησιμοποιηθεί.

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

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

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

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

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

(β) πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται σε παρεντερικά σκευάσματα.

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

#### Δ. Υλικά Συσκευασίας

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

(α) Η παραλειφθείσα ποσότητα,

(β) η απαιτούμενη ποιότητα,

(γ) η φύση του υλικού (π.χ. πρωτογενή υλικά συσκευασίας και/ή τυπωμένα υλικά συσκευασίας, οι μέθοδοι παρασκευής και οι γνώσεις σχετικά με το σύστημα διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο παρασκευαστής των υλικών συσκευασίας, οι οποίες προκύπτουν από σχετικούς ελέγχους. Ο αριθμός των λαμβανομένων δειγμάτων προσδιορίζεται στατιστικά και καθορίζεται σε σχέδιο δειγματοληψίας.

## ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

(Παράρτημα, Μέρος ΙΙ, Παράγραφος 21)

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΥΓΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ  
ΚΡΕΜΩΝ ΚΑΙ ΑΛΟΙΦΩΝ

## Α. Αρχή

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

## Β. Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

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

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

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

## Γ. Παρασκευή

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

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

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

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

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

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

## ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

(Παράρτημα, Μέρος IV, Παράγραφος 10)

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΑ  
ΜΗΧΑΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

## Α. Αρχή

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

## Β. Προσωπικό

2. 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 ο οποίος χρησιμοποιεί υπολογιστές. Στο πλαίσιο αυτό πρέπει να εξασφαλίζεται η διάθεση και χρήση υπηρεσιών από κατάλληλους εμπειρογνώμονες για την παροχή συμβουλών σε θέματα τεχνικού σχεδιασμού, ελέγχου καταλληλότητας, εγκατάστασης και λειτουργίας του μηχανογραφικού συστήματος.

## Γ. Έλεγχος της Καταλληλότητας

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

## Δ. Σύστημα

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

5. Συντάσσεται γραπτώς λεπτομερής περιγραφή του συστήματος, με διαγράμματα, κατά περίπτωση, η οποία ενημερώνεται συνεχώς με τα τελευταία στοιχεία. Περιγράφονται οι αρχές, οι στόχοι, τα μέτρα ασφαλείας και το πεδίο εφαρμογής του συστήματος καθώς και τα κυριότερα στοιχεία του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιείται ο υπολογιστής και πως αλληλεπιδρά με τα άλλα συστήματα και τις άλλες διαδικασίες.

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

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

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

9. Η εισαγωγή ή τροποποίηση δεδομένων πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα για το σκοπό αυτό. Κατάλληλες μέθοδοι για να αποτρέψουν την εισαγωγή δεδομένων από μη εξουσιοδοτημένα άτομα είναι μεταξύ άλλων η χρήση κλειδιών, καρτών, ατομικών κωδικών και περιορισμός της πρόσβασης στους τεματικούς 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.

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

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

12. Οι μεταβολές ενός συστήματος ή ενός προγράμματος υπολογιστή γίνονται μόνο με καθορισμένη διαδικασία που περιλαμβάνει εξακρίβωση της καταλληλότητας, έλεγχο, έγκριση και θέση 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.

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

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

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

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

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

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

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

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