



**ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ  
ΤΗΣ ΚΥΠΡΙΑΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ**

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΡΙΤΟ**

**ΜΕΡΟΣ Ι**

**ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ**

<b>Αριθμός 4091</b>	<b>Τετάρτη, 29 Μαρτίου 2006</b>	<b>1075</b>
---------------------	---------------------------------	-------------

Αριθμός 131

Οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμοί του 2006, οι οποίοι εκδόθηκαν από το Υπουργικό Συμβούλιο με βάση το άρθρο 104(2)(α) του περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμου, αφού κατατέθηκαν στη Βουλή των Αντιπροσώπων και εγκρίθηκαν από αυτή, δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας σύμφωνα με το εδάφιο (3) του άρθρου 3 του περί Καταθέσεως στη Βουλή των Αντιπροσώπων των Κανονισμών που Εκδίδονται με Εξουσιοδότηση Νόμου, Νόμου (Ν. 99 του 1989 όπως τροποποιήθηκε με το Ν. 227 του 1990).

**Ο ΠΕΡΙ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ  
(ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΕΓΓΡΑΦΗ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ,  
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ) ΝΟΜΟΣ**

**Κανονισμοί με βάση το άρθρο 104(2)(α)**

Για σκοπούς εναρμόνισης με την πράξη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας με τίτλο-

Επίσημη  
Εφημερίδα της  
Ε.Ε.: L 288,  
17.8.1991, σ. 70.

«Οδηγία 91/412/ΕΚ της Επιτροπής της 23<sup>ης</sup> Ιουλίου 1991 σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση»,

10(1) του 2006. Το Υπουργικό Συμβούλιο, ασκώντας τις εξουσίες που του χορηγούνται με βάση τις διατάξεις της παραγράφου (α) του εδαφίου (2) του άρθρου 104 του περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμου, εκδίδει τους ακόλουθους Κανονισμούς:

Συνοπτικός τίτλος. 1. Οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται ως οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμοί του 2006.

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

“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, μιας 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 ενός προϊόντος με ένα άλλο υλικό ή προϊόν.

"διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων" σημαίνει το σύνολο των ρυθμίσεων μέσω των οποίων επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα κτηνιατρικά 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 εισόδος, η δημιουργία και κατακράτησή ρυπαντών μέσα στον 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 η αποδέσμευση ή η απόρριψη 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·

«Νόμος» σημαίνει τον περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμο του 2006.

“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 μόνο σειρά παρασκευαστικών διεργασιών ή μία μόνο 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 αντιστοίχων γνωστών τιμών ενός προτύπου αναφοράς·

“στεριρότητα” σημαίνει την απουσία ζώντων οργανισμών· οι συνθήκες για τη δοκιμή στεριρότητας αναφέρονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία·

“σύστημα” σημαίνει την συστηματοποιημένη διάταξη αλληλεπιδρουσών 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.

Υποχρεώσεις  
παρασκευαστή  
και εισαγωγέα.

3.-(1) Ο παρασκευαστής μεριμνά ώστε όλες οι διαδικασίες παρασκευής να διεξάγονται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής και με την άδεια παρασκευής του.

(2) Στην περίπτωση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που εισάγονται από τρίτες χώρες, ο εισαγωγέας διασφαλίζει ότι τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν παρασκευαστεί από παρασκευαστές, οι οποίοι διαθέτουν τη σχετική άδεια και τηρούν κανόνες καλής παρασκευής τουλάχιστον ισοδύναμους με τα πρότυπα που καθορίζονται από την Κοινότητα.

(3) Ο παρασκευαστής διασφαλίζει ότι όλες οι παρασκευαστικές διαδικασίες, οι οποίες περιλαμβάνονται στην άδεια κυκλοφορίας,

διεξάγονται σύμφωνα με τα δεδομένα, τα οποία περιέχονται στην αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας και τα οποία έχουν γίνει αποδεκτά από το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

(4) Ο παρασκευαστής επανεξετάζει σε τακτά χρονικά διαστήματα τις μεθόδους παρασκευής του υπό το φως της επιστημονικής και τεχνολογικής προόδου. Όταν είναι αναγκαίο να τροποποιηθούν τα δεδομένα που περιέχονται στο φάκελο για την άδεια κυκλοφορίας, η αίτηση τροποποίησης υποβάλλεται στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων σύμφωνα με τις διατάξεις του Νόμου.

Διαχείριση ποιότητας.

4. Κάθε παρασκευαστής δημιουργεί και εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διασφάλισης ποιότητας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, με την καθοδήγηση και εποπτεία των Κτηνιατρικών Υπηρεσιών του Υπουργείου Γεωργίας, Φυσικών Πόρων και Περιβάλλοντος.

Προσωπικό.

5.-(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 της ποιότητας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

(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 εξουσιοδοτείται επαρκώς 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 κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και καλής παρασκευής.

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

Χώροι  
παρασκευής και  
εξοπλισμός.

6.-(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.

(2) Η διάταξη 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) Για τους χώρους και τον εξοπλισμό που προορίζονται για παρασκευαστικές διαδικασίες, οι οποίες είναι κρίσιμες για την ποιότητα των προϊόντων, πρέπει να εφαρμόζεται ιδιαίτερο σύστημα επιβεβαίωσης της ποιοτικής ανταπόκρισής τους στα καθορισμένα πρότυπα.

Τεκμηρίωση.

7.-(1) Κάθε παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα σύστημα τεκμηρίωσης, βασιζόμενο σε συνταγές παρασκευής, τις οδηγίες για την παρασκευή και τη συσκευασία, τις διαδικασίες



παρασκευής και τα στοιχεία που καλύπτουν τις διάφορες παρασκευαστικές διαδικασίες που εκτελούνται. Τα έγγραφα πρέπει να είναι καθαρά, χωρίς λάθη και ενημερωμένα. Πρέπει να είναι διαθέσιμες οι προκαθορισμένες γενικές συνθήκες και διαδικασίες, μαζί με ειδικά έγγραφα για την παράσκευή 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 ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης των παρτίδων για την μακρύτερη περίοδο ή τουλάχιστον πέντε έτη μετά από την πιστοποίηση που διενεργεί το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (γ) του εδαφίου (1) του άρθρου 68 του Νόμου.

(3) Στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά, φωτογραφικά ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων, αντί των εγγράφων, 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.

8.-(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.

(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.

9.-(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 10 και του εδαφίου (2) του άρθρου 64 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,

(4) Δείγματα από κάθε παρτίδα τελικών προϊόντων, πρέπει να φυλάσσονται τουλάχιστον για ένα έτος μετά από την ημερομηνία λήξης. Τα δείγματα πρώτων υλών, εκτός από τους διαλύτες, τα αέρια και το νερό, πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον δύο 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 Κτηνιατρικών Υπηρεσιών:

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

Σύμβαση  
ανάθεσης έργου.

10.-(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.

(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 καθήκοντα του.

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

γραφική 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 στα εδάφια (1) έως (9) του άρθρου 70 του Νόμου.

Καταγγελίες και  
απόσυρση  
προϊόντων.

11. Ο παρασκευαστής εφαρμόζει ένα σύστημα για την καταγραφή και την εξέταση των καταγγελιών καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση απόσυρση κτηνιατρικών 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 Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων για κάθε ποιοτική απόκλιση η οποία είναι δυνατόν 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 των παραγράφων (ια) και (ιβ) του εδαφίου (1) του άρθρου 7 του Νόμου.

Αυτοεπιθεώρηση.

12. Η αυτοεπιθεώρηση αποτελεί μέρος του συστήματος διασφάλισης ποιότητας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και πρέπει να διεξάγεται τακτικά ώστε να 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 διατάξεις.  
Παράρτημα.

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

Κατάργηση.  
Επίσημη  
Εφημερίδα,  
Παράρτημα  
Τρίτο(I):  
27.7.2001  
11.4.2003.

14. Με την έναρξη της ισχύος των παρόντων Κανονισμών, οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμοί του 2001 έως 2003 καταργούνται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ  
(Κανονισμός 13)**

**ΜΕΡΟΣ Ι**

**ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

**A. Αρχή**

1. Ο κάτοχος άδειας παρασκευής πρέπει να παρασκευάζει φαρμακευτικά προϊόντα για να διασφαλίζεται ότι αυτά είναι κατάλληλα για το σκοπό για τον οποίον 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 αξιόπιστο βαθμό ο ποιοτικός στόχος, πρέπει να υπάρχει ένα καλά σχεδιασμένο και, σωστά εφαρμοζόμενο σύστημα διάσφαλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων που να ενσωματώνει τους κανόνες καλής παρασκευής και συνεπώς τον έλεγχο ποιότητας. Πρέπει να τεκμηριώνεται πλήρως και να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα 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 του ελέγχου ποιότητας σχετίζονται μεταξύ τους.

**B. Διασφάλιση Ποιότητας Φαρμακευτικών Προϊόντων**

3. Η διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων είναι μία αρχή ευρείας

έκτασης που καλύπτει όλα τα ζητήματα που, ανεξαρτήτως ή συλλογικώς, επηρεάζουν την ποιότητα ενός προϊόντος. Είναι το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων που γίνονται με σκοπό να εξασφαλιστεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι της απαιτούμενης ποιότητας για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται. Η διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων ενσωματώνει συνεπώς 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, την προμήθεια και τη χρησιμοποίηση των σωστών πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας,
- (ε) εκτελούνται όλοι οι αναγκαίοι έλεγχοι στα ενδιάμεσα προϊόντα και κάθε άλλος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παρασκευής, καθώς και έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας,
- (στ) το τελικό προϊόν έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σωστά, σύμφωνα με τις καθορισμένες διαδικασίες,

- (ζ) τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πωλούνται ή κυκλοφορούν πριν ένα ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παρασκευής έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας αλλά και γενικότερα των διατάξεων του Νόμου,
- (η) υπάρχουν οι αναγκαίες ρυθμίσεις ώστε να διασφαλίζουν όσο είναι δυνατόν, ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα απόθηκεύονται, 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 εφαρμοσίμο 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 παρασκευάζονται 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 άνευτης πρόσβασης τα γραπτά στοιχεία για την παρασκευή και τη διανομή με τα οποία μπορεί να διερευνηθεί το ιστορικό μίας παρτίδας,
- (η) η χονδρική πώληση των προϊόντων ελαχιστοποιεί κάθε κίνδυνο για την ποιότητα τους,
- (θ) υπάρχει διαθέσιμο σύστημα για την ανάκληση οποιασδήποτε παρτίδας προϊόντος από την κυκλοφορία,
- (ι) στην περίπτωση ύπαρξης παραπόνων για προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά αυτά εξετάζονται, οι αιτίες των ποιοτικών ελαττωμάτων διερευνώνται και λαμβάνονται τα ενδεδειγμένα μέτρα για τα ελαττωματικά προϊόντα και για να προληφθεί η επανεμφάνιση τους.

#### **Δ. Έλεγχος Ποιότητας**

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

8. Οι βασικές απαιτήσεις του ελέγχου ποιότητας είναι ότι:

- (α) για τη δειγματοληψία, την επιθεώρηση και τη 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, εκπαιδευόμενο

προσωπικό και εγκεκριμένες διαδικασίες,

- (β) τα δείγματα των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας, των ενδιάμεσων προϊόντων, των χύμα προϊόντων και των 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 εκτελέσθηκαν πράγματι όλες οι διαδικασίες που απαιτούνται για τη δειγματοληψία, την επιθεώρηση και έλεγχο· κάθε απόκλιση καταγράφεται και διερευνάται λεπτομερώς,
- (ε) τα τελικά προϊόντα περιέχουν δραστικά συστατικά σύμφωνα με την ποιοτική και την 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, των χύμα και των τελικών προϊόντων ως προς τις προδιαγραφές· η εκτίμηση του προϊόντος περιλαμβάνει εξέταση και αξιολόγηση σχετικών με την παρασκευή εγγράφων στοιχείων και εκτίμηση τυχόν αποκλίσεων από καθορισμένες διαδικασίες,
- (ζ) καμία παρτίδα προϊόντος δεν αποδεσμεύεται για πώληση ή κυκλοφορία πριν να υπάρξει πιστοποίηση από ειδικευμένο πρόσωπο ότι είναι σύμφωνο με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας,

- (η) τηρούνται επαρκή δείγματα αναφοράς πρώτων υλών και προϊόντων ώστε να είναι δυνατή η μελλοντική εξέταση του προϊόντος εφόσον χρειασθεί το προϊόν κρατείται στην τελική του συσκευασία εκτός κι αν παρασκευάζεται σε εξαιρετικά μεγάλες συσκευασίες.

## **ΜΕΡΟΣ II**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ**

#### **A. Αρχή**

1. Η καθιέρωση και διατήρηση ικανοποιητικού συστήματος διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και η ορθή παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων εξαρτάται από το ανθρώπινο στοιχείο. Για το λόγο αυτό πρέπει να υπάρχει επαρκές ειδικευμένο προσωπικό για να εκτελεί τα καθήκοντα που ανάγονται στην ευθύνη του παρασκευαστή. Τα άτομα πρέπει να έχουν σαφή γνώση των ευθυνών τους οι οποίες πρέπει να είναι καταγραμμένες. 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.

#### **B. Γενικά**

2. Ο παρασκευαστής πρέπει να έχει επαρκή αριθμό προσωπικού με τα αναγκαία προσόντα και πρακτική εμπειρία. Οι ευθύνες που ανατίθενται σε κάθε άτομο δεν πρέπει να είναι εκτεταμένες σε βαθμό που να μπορεί να παρουσιαστεί κίνδυνος για την ποιότητα.
3. Ο παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα οργανωτικό διάγραμμα. Πρόσωπα σε υπεύθυνες θέσεις πρέπει να έχουν ειδικά καθήκοντα καταγραμμένα 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 τουλάχιστον δεν είναι υπεύθυνο για τα καθήκοντα που περιγράφονται στο άρθρο 68 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 στο άρθρο 68 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 του εξοπλισμού του τμήματος του,
- (ε) να εξασφαλίζει ότι γίνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας,
- (στ) να εξασφαλίζει ότι η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματός του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες.

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

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

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

8. Οι επικεφαλές 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 η 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 η παρακολούθηση προμηθευτών υλικών,
- (ζ) η έγκριση και η παρακολούθηση των βάσει σύμβασης παρασκευαστών,
- (η) ο καθορισμός και η παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης για υλικά και προϊόντα,
- (θ) η τήρηση των γραπτών στοιχείων,

- (i) η παρακολούθηση της τήρησης των απαιτήσεων των κανόνων καλής παρασκευής,
- (ια) η επιθεώρηση, η διερεύνηση και η 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 τη 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 δραστικά, 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 την 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, τις πρακτικές υγιεινής και την ενδυμασία του προσωπικού. Οι κανόνες αυτοί πρέπει να κατανοούνται και ακολουθούνται με αυστηρότητα από κάθε πρόσωπο που, λόγω των καθηκόντων του, εισέρχεται στους χώρους παρασκευής και ελέγχου. Τα προγράμματα υγιεινής πρέπει να προάγονται από τη διεύθυνση και να συζητούνται ευρέως κατά τη διάρκεια των εκπαιδευτικών σεμιναρίων.

15. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να εξασφαλίζουν, όσο είναι πρακτικώς εφικτό, ότι κανένα πρόσωπο προσβεβλημένο από μεταδοτική ασθένεια ή με ανοικτές πληγές στην εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματος του δεν ασχολείται με την 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 τις συνθήκες υγείας που μπορεί να έχουν σημασία. Μετά την πρώτη ιατρική εξέταση, πρέπει να γίνονται εξετάσεις, όταν χρειάζεται, σχετικές με την εργασιακή προσωπική υγεία.

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

εκτελέσει.

18. Η χρήση φαγητού ή ποτού, το μάσημα τσίχλας ή το κάπνισμα, 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.

Υποπαρα-  
ρήματα I,  
III, V, VI και  
VII.

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

### ΜΕΡΟΣ III

#### ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

##### A. Αρχή

1. Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός πρέπει να τοποθετούνται, σχεδιάζονται, παρασκευάζονται, προσαρμόζονται και συντηρούνται έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στις εργασίες που εκτελούνται. Η μελέτη κατασκευής και το σχέδιο τους πρέπει να στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου σφαλμάτων και να επιτρέπουν τον αποτελεσματικό καθαρισμό και η 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 ευαίσθητα 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 διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων ή των συστατικών τους, να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παράλειψης ή εσφαλμένης εφαρμογής κάποιου από τα στάδια παρασκευής ή ελέγχου.

3.4 Όπου πρώτες ύλες και πρωταρχικά υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα εκτίθενται στο περιβάλλον, οι εσωτερικές επιφάνειες (τοίχοι, πατώματα και οροφές) πρέπει να είναι λείες, χωρίς ραγίσματα και ανοικτούς αρμούς, να μη πέφτουν από αυτές λεπτά 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 να τοποθετούνται σε μέρη που να αποφεύγεται η δημιουργία

εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για λόγους συντήρησης, πρέπει, όσο είναι δυνατόν, να είναι προσιτές από το εξωτερικό των χώρων παρασκευής.

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

4.1 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 αποδεδειγμένα, απορριφθέντα, επιστραφέντα ή ανακληθέντα.

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

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

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

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

4.6 Για την εναποθήκευση απορριφθέντων, ανακληθέντων ή επιστραφέντων

υλικών ή προϊόντων πρέπει να διατίθενται απομονωμένοι χώροι.

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

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

## **5. Χώροι Ποιοτικού Ελέγχου**

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

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

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

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

## **6. Βοηθητικοί Χώροι**

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

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

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

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

#### **Γ. Εξοπλισμός**

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

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

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

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

11. Ο εξοπλισμός πρέπει να εγκαθίσταται με τέτοιο τρόπο ώστε να



προλαμβάνεται κάθε κίνδυνος επιμόλυνσης ή σφάλματος.

12. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή δεν πρέπει να παρουσιάζει κινδύνους για τα προϊόντα. Τα μέρη του εξοπλισμού παρασκευής που έρχονται σε επαφή με το προϊόν δεν πρέπει να αντιδρούν με αυτό, να μεταφέρουν ή να απορροφούν ουσίες σε τέτοια έκταση που θα μπορούσε να επηρεαστεί η ποιότητα του προϊόντος και να παρουσιαστεί 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 νερό, απιονισμένο νερό και, όπου πρέπει, και άλλοι υδροσωλήνες πρέπει να απολυμαίνονται με βάση γραπτές διαδικασίες όπου καθορίζονται λεπτομερώς τα όρια δράσης για μικροβιολογική επιμόλυνση και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται.

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

## ΜΕΡΟΣ IV ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

### A. Αρχή

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

### B. Γενικά

2. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιγράφουν λεπτομερώς τις απαιτήσεις στις οποίες πρέπει να συμφωνούν τα προϊόντα ή τα υλικά που χρησιμοποιούνται ή 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

ενδεικτικά 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 μην 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 ανεξιτήλα. Για τις καταγραφές αυτές πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος επαρκής χώρος.

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

9. Τα στοιχεία πρέπει να λαμβάνονται ή ολοκληρώνονται την ώρα που λαμβάνει χώρα κάθε ενέργεια και με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε σημαντική δραστηριότητα που αφορά την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων να μπορεί να διερευνηθεί. Πρέπει να φυλάσσονται τουλάχιστον για ένα (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 απαλοιφών. 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.

Υποπαράρ-  
τημα IV.

### Γ. Απαιτούμενα Έγγραφα

#### 11. Προδιαγραφές

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

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

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

(α) περιγραφή των υλικών στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:

- (i) η χαρακτηριστική ονομασία και ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,
  - (ii) η παραπομπή, αν υπάρχει, σε μονογραφία φαρμακοποιίας,
  - (iii) οι εγκεκριμένοι προμηθευτές και, αν είναι δυνατόν, ο πρωταρχικός παρασκευαστής των προϊόντων.
- (β) οδηγίες για δειγματοληψία και δοκιμές ή παραπομπή σε διαδικασίες.
- (γ) ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις με όρια αποδοχής.
- (δ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις.
- (ε) τη μέγιστη χρονική διάρκεια εναποθήκευσης πριν από την επανεξέταση.

### 13. Προδιαγραφές για ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

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

### 14. Προδιαγραφές για τελικά προϊόντα

Οι προδιαγραφές για τελικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν:

- (α) το χαρακτηριστικό όνομα του προϊόντος και τον κωδικό αναφοράς, όπου είναι δυνατόν,
- (β) 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 υπάρχει 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, την ισχύ του προϊόντος και το 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 μεία

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 τύπου 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 προς 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 των 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 τον 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 διαφόρων σημαντικών σταδίων της παρασκευής και, όπου πρέπει, του προσώπου που έλεγξε καθεμιά από τις εργασίες αυτές, όπως ζύγιση,
- (ε) ο αριθμός παρτίδας και/ή ο αριθμός αναλυτικού ελέγχου καθώς επίσης και οι ποσότητες κάθε πρώτης ύλης που ζυγίστηκαν πραγματικά, συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού παρτίδας και της ποσότητας κάθε ανακτηθέντος ή ανακατεργασθέντος υλικού που προστέθηκε,
- (στ) κάθε άλλη σχετική επεξεργασία ή συμβάν της, καθώς και ο βασικός εξοπλισμός που χρησιμοποιείται,
- (ζ) ένα δελτίο με τους ελέγχους κατά 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 ολοκλήρωση:

- (α) η ονομασία του προϊόντος,
- (β) η ημερομηνία ή οι ημερομηνίες και ο χρόνος των εργασιών συσκευασίας,
- (γ) το όνομα του υπεύθυνου προσώπου που πραγματοποιεί την εργασία,
- (δ) τα αρχικά των χειριστών των διαφόρων σημαντικών σταδίων,
- (ε) δελτία των ελέγχων ταυτότητας και συμφωνίας με τις οδηγίες συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων των ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής,

- (στ) λεπτομέρειες των πραγματοποιηθεισών εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και αναφορών στον εξοπλισμό και στις γραμμές συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν,
- (ζ) όποτε είναι δυνατόν, δείγματα χρησιμοποιούμενων εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και δειγμάτων με τον κωδικό αριθμό παρτίδας, ημερομηνία λήξης και κάθε πρόσθετη εκτύπωση,
- (η) παρατηρήσεις για κάθε ειδικό πρόβλημα, συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών για κάθε παρέκκλιση από τις οδηγίες συσκευασίας με υπογεγραμμένη άδεια από κατάλληλο πρόσωπο,
- (θ) οι ποσότητες και ο αριθμός αναφοράς ή ταυτοποίησης όλων των τυπωμένων υλικών συσκευασίας και χύμα προϊόντος που τυπώθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν, καταστράφηκαν ή επιστράφηκαν στην αποθήκη και οι ποσότητες του ληφθέντος προϊόντος, για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί μία σωστή αντιστοίχιση.

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

#### **Δ. Διαδικασίες και Γραπτά Στοιχεία**

##### **19. Παραλαβή**

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

19.2 Τα δελτία παραλαβής πρέπει να περιλαμβάνουν:

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

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

## 20. Δειγματοληψία

Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τη δειγματοληψία, που να περιλαμβάνουν το ή τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα για τη λήψη

δειγμάτων, τις μεθόδους και τον εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τις ποσότητες που πρέπει να ληφθούν και κάθε μέτρο προφύλαξης που πρέπει να ληφθεί για να αποφευχθεί μόλυνση του υλικού ή οποιαδήποτε υποβάθμιση της ποιότητας του. (βλέπε επίσης την παράγραφο 14 του Μέρους VI).

## 21. Έλεγχος

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

## 22. Διάφορα

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

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

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

(α) τον έλεγχο και την επιβεβαίωση αξιοπιστίας,

(β) τη συναρμολόγηση εξοπλισμού και τη ρύθμιση (βαθμονόμηση),

- (γ) τη συντήρηση, τον καθαρισμό και την 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), συντήρηση, καθαρισμός ή επισκευή, συμπεριλαμβανομένων και των ημερομηνιών και της ταυτότητας των προσώπων που πραγματοποίησαν τις εργασίες αυτές.

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

## ΜΕΡΟΣ V ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

### 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 των 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, θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις για να αποφεύγεται η δημιουργία και η διασπορά σκόνης. Αυτό εφαρμόζεται ειδικότερα στο χειρισμό πολύ δραστικών ή ευαίσθητων υλικών.

13. Καθόλη τη διάρκεια της παρασκευής, όλα τα υλικά, οι χύμα περιέκτες, τα κύρια μέρη του εξοπλισμού και, όπου είναι σκόπιμο, οι χρησιμοποιούμενοι χώροι πρέπει να επισημαίνονται ή να σημαίνονται με κάποιο άλλο τρόπο, 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 επικέτες που τίθενται πάνω στους περιέκτες, στον εξοπλισμό ή στις εγκαταστάσεις πρέπει να είναι καθαρές, σαφείς και με το συμφωνημένο σχήμα της επιχείρησης. Συχνά βοηθάει, εκτός από τα γράμματα στις ετικέτες, να χρησιμοποιούνται χρώματα που να δείχνουν καταστάσεις, όπως σε καραντίνα, εγκεκριμένο, απορριφθέν, καθαρό.

15. Πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι

σωληνώσεις και άλλα μέρη του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά ορισμένων προϊόντων από τον ένα χώρο στον άλλο, συνδέονται με το σωστό τρόπο.

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

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

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

#### **Γ. Πρόληψη Διασταυρούμενης Επιμόλυνσης στην Παρασκευή.**

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

20. Η διασταυρούμενη επιμόλυνση πρέπει να παρεμποδίζεται με κατάλληλα

τεχνικά και οργανωτικά μέτρα, όπως:

- (α) παρασκευή σε διαχωρισμένους χώρους (που απαιτείται για προϊόντα όπως πενικιλίνες, ζώντα εμβόλια, ζώντα βακτηριακά παρασκευάσματα και ορισμένα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα), ή με περιστασιακή παρασκευή (χρονικός διαχωρισμός) ακολουθούμενη από κατάλληλο καθαρισμό,
- (β) παροχή κατάλληλων αεροφρακτών και συστημάτων εξαγωγής αέρα,
- (γ) ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης που προκαλείται από ανακύκλωση ή επανείσοδο μη επεξεργασμένου ή ανεπαρκώς επεξεργασμένου αέρα,
- (δ) η χρήση προστατευτικής ενδυμασίας στους χώρους όπου υφίστανται κατεργασία προϊόντα με ειδικό κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης,
- (ε) η χρήση διαδικασιών καθαρισμού και απολύμανσης γνωστής αποτελεσματικότητας, αφού ο αναποτελεσματικός καθαρισμός του εξοπλισμού είναι μία κοινή πηγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης,
- (στ) η χρήση κλειστών συστημάτων παρασκευής,
- (ζ) η πραγματοποίηση δοκιμής για υπολείμματα και η χρήση ετικετών στον εξοπλισμό ως προς την 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

Υποπαράρ-  
τημα VIII.

22. Οι κανόνες καλής παρασκευής πρέπει να ενισχύονται με μελέτες επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας, που πρέπει να πραγματοποιούνται με βάση καθορισμένες διαδικασίες. Κάθε απαίτηση για τον έλεγχο καταλληλότητας και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας καλύπτεται από το Υποπαράρτημα VIII. 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 καταλληλότητα της για να ακολουθείται σαν διαδικασία συνηθισμένη (διαδικασία ρουτίνας). Η οριζόμενη διαδικασία, χρησιμοποιώντας τα καθορισμένα υλικά και τον εξοπλισμό, πρέπει να αποδεικνύεται ότι μπορεί να παρέχει προϊόν με την απαιτούμενη ποιότητα.

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

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

#### Ε. Πρώτες Ύλες

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

27. Οι πρώτες ύλες πρέπει να εξασφαλίζονται μόνο από εγκεκριμένους προμηθευτές κατονομαζόμενους στη σχετική προδιαγραφή και, όπου είναι δυνατόν, απ' ευθείας από τον παρασκευαστή. Συνιστάται, οι προδιαγραφές που έχουν καθιερωθεί από τον παρασκευαστή για τις πρώτες ύλες, να συζητούνται με τους προμηθευτές. Καλό είναι όλες οι όψεις της παρασκευής και του 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, τον έλεγχο και την αποδέσμευση.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Z. 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 αναμείξεις. 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. Πετπαιαιωμένο ή αχρηστευμένο πρωταρχικό υλικό συσκευασίας ή τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να καταστρέφεται και η διάθεση αυτή να καταγράφεται.

## **H. Διαδικασίες Συσκευασίας**

46. Όταν φτιάχεται 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 ο άλλος εξοπλισμός είναι καθαρά και απαλλαγμένα από οποιαδήποτε προϊόντα, υλικά ή έγγραφα που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως, αν αυτά δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία. Ο έλεγχος για τα παραπάνω πρέπει να γίνεται με βάση ένα κατάλληλα διαμορφωμένο για τον έλεγχο κατάλογο.

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

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

50. Οι περιέκτες που είναι για γέμισμα πρέπει, πριν το γέμισμα, να είναι καθαροί. Πρέπει να δίνεται προσοχή στο να αποφεύγονται και απομακρύνονται τυχόν 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 αναμειξεις 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 προτιμότερες 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 έλεγχος στη γραμμή του προϊόντος κατά τη συσκευασία πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον την παρακολούθηση των κατωτέρω:

- (α) τη γενική εμφάνιση των συσκευασιών,
- (β) αν οι συσκευασίες είναι πλήρεις,
- (γ) αν χρησιμοποιούνται τα σωστά προϊόντα και υλικά συσκευασίας,

- (δ) αν οποιαδήποτε επιπλέον εκτύπωση είναι σωστή,
- (ε) τη σωστή λειτουργία των οργάνων ελέγχου της γραμμής.

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

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

#### Θ. Τελικά Προϊόντα

60. Τα τελικά προϊόντα πρέπει να κρατούνται σε καραντίνα μέχρι την τελική τους αποδέσμευση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή. Κάθε ειδική απαίτηση για την πιστοποίηση από ειδικευμένο πρόσωπο και την απελευθέρωση παρτίδων καλύπτεται από τα υποπαραρτήματα IX και X.

Υποπαραρτήματα IX και X

61. Η αξιολόγηση των τελικών προϊόντων και η τεκμηρίωση που είναι αναγκαία

πριν από την αποδέσμευση του προϊόντος για πώληση, παρατίθενται στο Μέρος VI.

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

### **I. Απορριφθέντα, Ανακτηθέντα και Επιστραφέντα Υλικά**

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

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

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

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

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

## ΜΕΡΟΣ VI ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

### A. Αρχή

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

## **Β. Γενικά**

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

3. Το τμήμα ελέγχου ποιότητας, ως σύνολο, έχει επίσης και άλλα καθήκοντα όπως να καθιερώνει, να 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 παραπτόνων που σχετίζονται με την ποιότητα του προϊόντος. Όλες αυτές οι εργασίες πρέπει να εκτελούνται με βάση γραπτές διαδικασίες και, όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.

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

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

## **Γ. Κανόνες Καλής Εργαστηριακής Πρακτικής.**

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 σημειωματάρων 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 ένα (1) έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας και πέντε (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 στέρων ή επιβλαβών υλικών,

- (η) τις συνθήκες εναποθήκευσης,
- (θ) οδηγίες για τον καθαρισμό και την 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 ένα (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.

Υποπαράρ-  
τημα II.

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

### ΣΤ. Έλεγχος

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



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

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

- (α) την ονομασία του υλικού και, όπου γίνεται, τη 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.

- (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 αντιδραστήρων και μέσων 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 εκτελεστεί δοκιμή ταυτοποίησης και/ή άλλος έλεγχος των αντιδραστήρων κατά την παραλαβή ή πριν από τη χρήση.
24. Τα ζώα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμασία συστατικών, υλικών ή προϊόντων πρέπει, όπου επιβάλλεται, να απομονώνονται πριν χρησιμοποιηθούν. Πρέπει να συντηρούνται και ελέγχονται με τρόπο που να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για τη χρήση για την οποία προορίζονται. Πρέπει αυτά να ταυτοποιούνται και να διατηρούνται επαρκή στοιχεία που να

δείχνουν το ιστορικό της χρήσης τους.

## **ΜΕΡΟΣ VII ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜΒΑΣΗΣ**

### **A. Αρχή**

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

### **B. Γενικά**

2. Πρέπει να υπάρχει γραπτή σύμβαση που να καλύπτει, την παρασκευή και/ή ανάλυση που συμφωνείται βάσει σύμβασης και κάθε τεχνική ρύθμιση που συνδέεται με αυτή.
3. Κάθε ρύθμιση για παρασκευή και ανάλυση βάσει σύμβασης που περιλαμβάνει τυχόν προταθείσες αλλαγές σε τεχνικές ή άλλες ρυθμίσεις πρέπει να είναι σύμφωνη με την άδεια κυκλοφορίας του σχετικού προϊόντος.

### **Γ. Αναθέτων Βάσει Σύμβασης**

4. Ο αναθέτων της σύμβασης είναι υπεύθυνος για την εκτίμηση της ικανότητας του αναδόχου της σύμβασης να φέρει σε πέρας επιτυχώς τις αναγκαίες εργασίες και να εξασφαλίσει, μέσω της σύμβασης, ότι θα 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 μόνον από παρασκευαστή που είναι κάτοχος άδειας παρασκευής.

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

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

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

### Ε. Η Σύμβαση

11. Η σύμβαση πρέπει να συντάσσεται μεταξύ του αναθέτοντος και του αναδόχου και να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες τους σχετικά με την παρασκευή και τον 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 συμβαλλόμενους.
12. Η σύμβαση πρέπει να καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αποδεσμεύει την παρτίδα για πώληση εξασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας.
13. Η σύμβαση πρέπει να περιγράφει σαφώς ποιός είναι υπεύθυνος για την αγορά των υλικών, τον έλεγχο και την 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 την ανάλυση. Στην περίπτωση σύμβασης για ανάλυση, πρέπει μέσα στη σύμβαση να αναφέρεται σαφώς αν ο ανάδοχος της σύμβασης πρέπει να λαμβάνει ή όχι δείγματα στις εγκαταστάσεις του παρασκευαστή.
14. Τα στοιχεία της παρασκευής, τα αναλυτικά στοιχεία καθώς και τα στοιχεία διανομής, καθώς επίσης, και τα δείγματα αναφοράς πρέπει να φυλάσσονται ή να είναι διαθέσιμα στον αναθέτοντα. Τυχόν στοιχεία σχετικά με εκτίμηση της ποιότητας ενός προϊόντος στην περίπτωση παραπόνων ή υποψιών για κάποιο ελάττωμα, πρέπει να είναι προσιτά και να αναφέρονται λεπτομερώς στις διαδικασίες ανάκλησης ελαττωματικού προϊόντος του αναθέτοντος της σύμβασης.
15. Βάσει της σύμβασης, πρέπει να επιτρέπεται στον αναθέτοντα να επισκέπτεται τις εγκαταστάσεις του αναδόχου.

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

## ΜΕΡΟΣ VIII

### ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### A. Αρχή

1. Κάθε παράπονο ή άλλη πληροφορία σχετικά με ελαττωματικά ενδεχομένως προϊόντα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Για να υπάρχει πρόβλεψη για όλα τα ενδεχόμενα, και σύμφωνα με τις διατάξεις των εδαφίων (1) και (2) του άρθρου 55 του Νόμου, υπάρχει σύστημα για ανάκληση από την αγορά, αν είναι αναγκαίο, ταχέως και με αποτελεσματικότητα, προϊόντων που είναι γνωστό ή για τα οποία υπάρχει υποψία 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. Ιδιαίτερος, 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.

### **Γ. Ανάκληση Προϊόντος**

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

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

11. Πρέπει να είναι δυνατή η έγκαιρη έναρξη των διαδικασιών ανάκλησης και σε οποιοδήποτε χρόνο.
12. Στην περίπτωση που προϊόντα πρόκειται να ανακληθούν γιατί είναι ή υπάρχει υπόνοια ότι είναι ελαττωματικά, πρέπει να ενημερώνονται αμέσως οι αρμόδιες αρχές όλων των χωρών στις οποίες μπορεί να έχουν διανεμηθεί.
13. Τα έγγραφα διανομής πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμα στο υπεύθυνο πρόσωπο για τις ανακλήσεις και να περιέχουν ικανοποιητικές πληροφορίες για τους χονδροπώλες και όλους τους άμεσους παραλήπτες (με τις διευθύνσεις, τον αριθμό τηλεφώνου και/ή φαξ εντός και εκτός ωρών εργασίας, αριθμούς παρτίδας και τις παραδοθείσες ποσότητες), συμπεριλαμβανομένων των εγγράφων διανομής για τα προϊόντα που έχουν εξαχθεί και τα ιατρικά δείγματα.
14. Τα ανακληθέντα προϊόντα πρέπει να ταυτοποιούνται και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε ασφαλή χώρο μέχρι την απόφαση για την τύχη τους.
15. Η πρόοδος της ανακλητικής διαδικασίας πρέπει να καταγράφεται και ο υπεύθυνος για την ανάκληση να εκδίδει μια τελική έκθεση η οποία να περιλαμβάνει τη συμφιλίωση μεταξύ των παραδοθεισών και των ανακτημένων ποσοτήτων των προϊόντων.
16. Κατά διαστήματα πρέπει να αξιολογείται η αποτελεσματικότητα των διευθετήσεων για τις ανακλήσεις.

#### **ΜΕΡΟΣ ΙΧ** **ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ**

1. Πρέπει να διενεργούνται αυτοεπιθεωρήσεις για να παρακολουθείται η εφαρμογή και τήρηση 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 συμφωνία τους με τις αρχές της διασφάλισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων.

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

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

#### **ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι (Παράρτημα, Μέρος II, Παράγραφος 21)**

#### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

##### **A. Αρχή**

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

δεν πρέπει να παραπέμπεται αποκλειστικά στις καταληκτικές διαδικασίες ή στις δοκιμασίες τελικού προϊόντος.

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

ατόμων του προσωπικού.

5. Στην παρασκευή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων υπάρχουν κανονικά τέσσερις (4) βαθμίδες καθαρών ζωνών:

(α) βαθμίδα Α: μία περιορισμένη ζώνη για εργασίες υψηλής επικινδυνότητας, π.χ. πλήρωση, πωματισμός, χρήση ανοικτών φουίγγων και φιαλιδίων, επίτευξη άσηπτων συνδέσεων. Συνήθως, οι συνθήκες αυτές επιτυγχάνονται με τη χρήση σταθμών εργασίας με στρωτή ροή αέρα. Τα συστήματα στρωτής ροής αέρα καλούνται να διοχετεύσουν αέρα σταθερής ταχύτητας  $0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$  (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 στείρων 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.

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

25 και 26).

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

9. Οι άσηπτες εργασίες πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μεθόδους όπως οι πλάκες καθίζησης, οι ογκομετρικές δειγματοληψίες αέρος και επιφανειών (π.χ. με στειλεούς 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 λειπτή 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.

12. Επιβάλλεται ο καθορισμός κατάλληλων ορίων συναγερμού 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 τουλάχιστον στη βαθμίδα Δ, όταν πρόκειται για άσηπτη παρασκευή.

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

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

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

17. Οι μονάδες εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης είναι επί τούτου κατασκευασμένα μηχανήματα τα οποία, με μία συνεχή και αυτοματοποιημένη σειρά

εργασιών, παράγουν περιέκτες από θερμοπλαστικά κοκκιώδη υλικά, τους οποίους πληρούν και σφραγίζουν. Ο εξοπλισμός εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται για άσηπτη παρασκευή, ο οποίος περιλαμβάνει αποτελεσματική διάταξη καταιονισμού αέρα βαθμίδας Α, είναι δυνατόν να εγκατασταθεί σε χώρο βαθμίδας τουλάχιστον Γ, υπό τον όρο ότι χρησιμοποιείται προστατευτικός ιματισμός βαθμίδας Α/Β. Το περιβάλλον πρέπει να συμμορφώνεται με τα όρια βιωσιμότητας και μη βιωσιμότητας στη φάση ετοιμότητας, και με το όριο βιωσιμότητας μόνο στη φάση λειτουργίας. Η εγκατάσταση του εξοπλισμού εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται στην παρασκευή προϊόντων που έχουν υποστεί αποστείρωση στον τελικό περιέκτη τους, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Δ.

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

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

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

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

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

### **ΣΤ. Ασηπτη Παρασκευή**

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

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

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

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

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

## Z. Προσωπικό

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

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

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

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



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

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

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

34. Τα ενδύματα και η ποιότητά τους πρέπει να είναι τα ενδεδειγμένα 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 μεν, αλλά αποτελούμενο από δύο κομμάτια (παντελόνη-σακάκι), μαζεμένο στους καρπούς των χεριών και με ψηλό λαιμό. Επιβάλλεται επίσης η χρήση κατάλληλων υποδημάτων ή ποδοναριών (καλυμμάτων των υποδημάτων). Τα εν λόγω είδη δεν πρέπει να ελευθερώνουν, στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια,
- (γ) βαθμίδα Α/Β: τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι περισιφίγονται από κουκούλα που δένει στο λαιμό της στολής· το πρόσωπο πρέπει να καλύπτεται από μάσκα, προκειμένου να αποφεύγεται η εκπομπή σταγονιδίων. Πρέπει να φοριούνται κατάλληλα γάντια από καουτσούκ ή πλαστικό, αποστειρωμένα και χωρίς πούδρα, καθώς και μπότες που έχουν αποστειρωθεί ή απολυμανθεί. Το κάτω μέρος του παντελονιού πρέπει να περνά και να στερεώνεται μέσα στις μπότες, όπως επίσης και τα μανίκια στα γάντια. Η προστατευτική ενδυμασία δεν πρέπει να ελευθερώνει στην πράξη καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια, αντιθέτως, πρέπει να συγκρατεί τα σωματίδια που ελευθερώνονται από το σώμα του χειριστή.

36. Ο προσωπικός, μη εργασιακός ιματισμός δεν πρέπει να μεταφέρεται σε αποδυτήρια που επικοινωνούν με ζώνες εργασίας βαθμίδας Β ή Γ. Σε κάθε εργαζόμενο σε ζώνη βαθμίδας Α/Β, πρέπει να παρέχεται καθαρός αποστειρωμένος προστατευτικός ιματισμός (αποστειρωμένος ή επαρκώς απολυμασμένος) για κάθε συνεδρία εργασίας τους, ή τουλάχιστον 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 αντικαθίστανται τουλάχιστον σε κάθε συνεδρία εργασίας.

37. Ο καθαρισμός και ο χειρισμός του ιματισμού που προορίζεται για τις καθαρές ζώνες πρέπει να διενεργείται κατά τρόπο ώστε αυτός να μη 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 δυνατόν λιγότερες προεξοχές, ράφια, ερμάρια και εν γένει εξοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ύπαρξη εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται οι συρόμενες πόρτες.

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

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

42. Η ύπαρξη νεροχυτών και οχετών πρέπει να απαγορεύεται σε ζώνες βαθμίδας A/B όπου εκτελούνται άσηπτες εργασίες. Στις άλλες ζώνες, πρέπει να εγκαθίστανται αεροθραύστες μεταξύ των μηχανημάτων ή του νεροχύτη και του οχετού. Τα επιπέδια σιφώνια 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' αυτόν τον τρόπο, τη μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση του προστατευτικού ιματισμού. Στην κατάσταση "ετοιμότητας", το τελικό τμήμα των αποδυτηρίων πρέπει να κατατάσσεται στην ίδια βαθμίδα με τη ζώνη στην οποία οδηγεί. Ενίοτε είναι προτιμότερη η χρήση χωριστών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από την καθαρή ζώνη. Κατά κανόνα, εγκαταστάσεις για το πλύσιμο των χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στο πρώτο τμήμα των αποδυτηρίων.

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

45. Κατά την παρασκευή, η παροχή διηθημένου αέρα πρέπει να διατηρεί, υπό οποιοσδήποτε συνθήκες λειτουργίας, μία θετική πίεση σε σχέση με τις περιβάλλουσες ζώνες κατώτερης βαθμίδας και να σαρώνει τη ζώνη αποτελεσματικά. Οι διαφορές πιέσεως μεταξύ γεινιαζουσών 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 δυνατόν σχεδιαστεί και εγκατασταθεί κατά τρόπον ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να δύνανται να εκτελούνται εκτός της καθαρής ζώνης. Αν απαιτείται αποστείρωση, αυτή πρέπει να εκτελείται, αν είναι δυνατόν, μετά από πλήρη συναρμολόγηση.

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

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

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

## I. Υγιεινή

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

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

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

## ΙΑ. Παρασκευή

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

57. Η παρασκευή ή η πλήρωση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων μικροβιακής προέλευσης δεν πρέπει να διενεργείται σε ζώνες που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, η πλήρωση εμβολίων από

νεκρούς μικροοργανισμούς ή από βακτηριδιακά εκχυλίσματα είναι δυνατόν να διενεργείται, μετά την απενεργοποίηση, στις ίδιες εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την πλήρωση άλλων στείρων φαρμακευτικών προϊόντων.

58. Ο έλεγχος καταλληλότητας των άσηπτων διαδικασιών παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει προσομοίωση της διαδικασίας, με τη χρήση θρεπτικού υλικού. Κατά κανόνα, ο τύπος του χρησιμοποιημένου θρεπτικού υλικού πρέπει να α.τιστοιχεί 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 θρεπτικού υλικού πρέπει να είναι επαρκής, ώστε η αξιολόγηση να είναι αξιόπιστη. Προκειμένου περί μικρών παρτίδων, ο αριθμός τους πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με τον αριθμό των στοιχείων που απαρτίζουν την παρτίδα. Το ποσοστό μόλυνσης πρέπει να είναι κατώτερο του 0,1% με συντελεστή βεβαιότητας 95%.

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

60. Οι πηγές υδροδότησης, ο εξοπλισμός επεξεργασίας του νερού, καθώς και το νερό που έχει υποστεί επεξεργασία, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανίχνευση τυχόν χημικών και βιολογικών μολύνσεων και, ανάλογα με την περίπτωση, για την ανίχνευση ενδοτοξίνων. 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 φοριούνται 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 δε τα προοριζόμενα για έκχυση υγρά παρασκευάσματα μεγάλου όγκου, πρέπει να υφίστανται διήθηση με μικροβιοκρατή ηθμό, αν είναι δυνατόν αμέσως πριν την πλήρωση.



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

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

### **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. Όταν αυτό είναι δυνατόν, 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 τμήματα κάθε τύπου φορτίου που προορίζεται για επεξεργασία. Η καταλληλότητα της διαδικασίας πρέπει να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, τουλάχιστον δε μία φορά κάθε έτος, όπως και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό. Τα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να φυλάσσονται.

73. Για να είναι αποτελεσματική η αποστείρωση, πρέπει να υποβάλλεται στην απαιτούμενη επεξεργασία το σύνολο του προϊόντος, και ο σχεδιασμός της

διαδικασίας να εξασφαλίζει την κατάλληλη διεκπεραίωση της επεξεργασίας αυτής.

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

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

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

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

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

### **ΙΓ. Θερμική Αποστείρωση**

79. Κάθε κύκλος θερμικής αποστείρωσης πρέπει να απεικονίζεται σε διάγραμμα χρόνου/θερμοκρασίας, επαρκούς κλίμακας μεγέθους, ή να καταγράφεται με άλλες διατάξεις εξακριβωμένης ορθότητας και ακρίβειας. Η θέση των θερμοανιχνευτών που

χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και/ή την καταγραφή πρέπει να έχει προκαθοριστεί κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, και, όποτε αυτό είναι δυνατό, η θερμοκρασία να ελέγχεται με δεύτερο θερμοανιχνευτή τοποθετημένο στην ίδια θέση.

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

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

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

#### **ΙΔ. Αποστείρωση με Υγρή Θέρμανση**

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.

83. 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.

84. 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**

85. 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 τυχόν πυρετογόνων, στο πλαίσιο του ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να εντάσσονται δοκιμασίες πρόκλησης, με τη χρήση ενδοτοξινών.

#### **ΙΣΤ. Αποστείρωση δι' Ακτινοβολίας**

86. 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.

87. 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 εγκαθιστώνται δοσιμετρητές σε επαρκή αριθμό και σε μικρή απόσταση μεταξύ τους, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής παρουσία δοσιμετρητή στη διάταξη ακτινοβολήσης. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται πλαστικοί δοσιμετρητές, η χρήση τους πρέπει να μην υπερβαίνει το χρονικό όριο της διακρίβωσής τους. Οι τιμές απορρόφησης του δοσιμετρητή πρέπει να αναγιγνώσκονται στο βραχύ χρονικό διάστημα που έπεται της ακτινοβολήσης.

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

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

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

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

## **ΙΖ. Αποστείρωση με Αιθυλενοξείδιο**

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

92. Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων είναι κεφαλιώδους 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.

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

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

95. Για κάθε κύκλο αποστείρωσης πρέπει να φυλάσσονται στοιχεία για το χρόνο που απαιτήσε η ολοκλήρωση του κύκλου, για την πίεση, τη θερμοκρασία και την 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.

96. 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**

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

98. 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 δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο πλήρωσης.

99. Η ποσότητα των ελευθερούμενων από τους ηθμούς ιών πρέπει είναι ουσιαστικά αμελητέα.

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

τοποθετημένων φίλτρων των στομιών αερισμού και φίλτρων αερίου. Η ακεραιότητα των άλλων φίλτρων πρέπει να επιβεβαιώνεται με ελέγχους που διενεργούνται με την κατάλληλη συχνότητα.

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

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

#### **ΙΘ. Τελική Επεξεργασία Στείρων Προϊόντων**

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

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

#### **Κ. Έλεγχος Ποιότητας**

107. Η δοκιμασία στειρότητας που διενεργείται στο τελικό προϊόν πρέπει να



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

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

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

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

## ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

## (Υποπαράρτημα Ι, Παράγραφος 6)

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:
- (i) οι βαθμίδες Α και Β αντιστοιχούν στην κατηγορία 100, Μ 3.5, ISO 5,
  - (ii) η βαθμίδα Γ αντιστοιχεί στην κατηγορία 10.000, Μ 5.5, ISO 7,
  - (iii) 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).
A	Πλήρωση προϊόντων, εφόσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους.
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων, εφόσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους. Πλήρωση προϊόντων.
Δ	Παρασκευή διαλυμάτων και προετοιμασία σκευών ενόψει πλήρωσης.

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

## ΠΙΝΑΚΑΣ 3

## (Υποπάρτημα 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****A. Αρχή**

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

**B. Προσωπικό**

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

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

### Γ. Πρώτες 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 ελεγμένης 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 τουλάχιστον τις ακόλουθες πτυχές:

- (α) το είδος και τη νομική υπόσταση του παρασκευαστή και του προμηθευτή και την κατανόηση από αυτούς των απαιτήσεων που προβλέπονται 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 δυνατόν να γίνει αποδεκτή μια διαδικασία ελεγμένης 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 πιθανό να παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα όταν πρόκειται για:

- (α) πρώτες ύλες των οποίων οι προμηθευτές είναι μεσάζοντες και ο παρασκευαστής άγνωστος ή δεν υποβάλλεται σε έλεγχο,
- (β) πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται σε παρεντερικά σκευάσματα.

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

#### Δ. Υλικά Συσκευασίας

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

- (α) η παραλειφθείσα ποσότητα,
- (β) η απαιτούμενη ποιότητα,
- (γ) η φύση του υλικού (π.χ. πρωτογενή υλικά συσκευασίας και/ή τυπωμένα υλικά συσκευασίας, 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****A. 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.

**B. 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 οι ανοικτοί καθαροί περιέκτες, πρέπει κανονικά να αερίζονται αποτελεσματικά με διηθημένο αέρα.

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

4. Εφόσον είναι δυνατόν, αποφεύγεται η χρήση γυάλινων σκευών. Το υλικό που προτιμάται συνήθως για τα τμήματα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν είναι 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 ελεγχμένης καταλληλότητας προκειμένου να εξασφαλιστεί η πλήρης απομάκρυνση του απολυμαντικού.

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

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

8. Υλικά που είναι δυνατόν να αφήνουν ίνες ή άλλες ανεπιθύμητες προσμίξεις όπως χαρτόνια ή ξύλινες 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 εξασφαλίζεται η διατήρηση της ομοιογένειας.

10. Όταν το τελικό προϊόν δε 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****A. Αρχή**

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

**B. Προσωπικό**

2. Είναι ουσιώδες, να υπάρχει ιδιαίτερη στενή συνεργασία μεταξύ του 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 η χρήση υπηρεσιών από κατάλληλους εμπειρογνώμονες για την παροχή συμβουλών σε θέματα τεχνικού σχεδιασμού, ελέγχου καταλληλότητας, εγκατάστασης και λειτουργίας του μηχανογραφικού συστήματος.

**Γ. Έλεγχος της Καταλληλότητας**

3. Η απαιτούμενη έκταση του ελέγχου αυτού εξαρτάται από έναν ορισμένο αριθμό παραγόντων, μεταξύ των οποίων είναι η χρήση για την

οποία προορίζεται το σύστημα, αν είναι προδρομικός ή αναδρομικός και να έχουν ενσωματωθεί ή όχι νέα στοιχεία. Ο έλεγχος της καταλληλότητας πρέπει να θεωρείται ως μέρος του πλήρους κύκλου ζωής ενός συστήματος υπολογιστή. Ο κύκλος αυτός περιλαμβάνει τα στάδια του σχεδιασμού, του καθορισμού προδιαγραφών, του προγραμματισμού, της δοκιμής, της προετοιμασίας για λειτουργία της τεκμηρίωσης, της λειτουργίας, της παρακολούθησης και της μετατροπής.

#### **Δ. Σύστημα**

4. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδίδεται στην εγκατάσταση του εξοπλισμού υπό κατάλληλες συνθήκες που να μην επιτρέπουν την παρεμβολή εξωγενών παραγόντων στο σύστημα.
5. Συντάσσεται γραπτώς λεπτομερής περιγραφή του συστήματος, με διαγράμματα, κατά περίπτωση, η οποία ενημερώνεται συνεχώς με τα τελευταία στοιχεία. Περιγράφονται οι αρχές, οι στόχοι, τα μέτρα ασφαλείας και το πεδίο εφαρμογής του συστήματος καθώς και τα κυριότερα στοιχεία του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιείται ο υπολογιστής και πως αλληλεπιδρά με τα άλλα συστήματα και τις άλλες διαδικασίες.
6. Το λογισμικό αποτελεί καθοριστικό στοιχείο ενός μηχανογραφικού συστήματος. Ο χρήστης ενός τέτοιου λογισμικού πρέπει να λαμβάνει κάθε εύλογο μέτρο για να εξασφαλίσει ότι κατά την παρασκευή τηρήθηκε σύστημα 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 σκόπο αυτό. Κατάλληλες μέθοδοι για να αποτρέψουν την εισαγωγή δεδομένων από μη εξουσιοδοτημένα άτομα είναι μεταξύ άλλων η χρήση κλειδιών, καρτών, ατομικών κωδικών και περιορισμός της πρόσβασης στους τερματικούς του υπολογιστή. Θα πρέπει να υπάρχει καθορισμένη διαδικασία για την έκδοση, την ακύρωση και τη μεταβολή μιας άδειας 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 το σκοπό αυτό. Οποιαδήποτε μεταβολή στην εισαγωγή κρίσιμων δεδομένων πρέπει να πραγματοποιείται κατόπιν άδειας 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 δυνατόν να λαμβάνονται κατανοητά τυπωμένα αντίγραφα των ηλεκτρονικά αποθηκευμένων δεδομένων.

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

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

16. Για τα συστήματα που απαιτείται να λειτουργήσουν σε περίπτωση βλάβης πρέπει να διατίθενται κατάλληλες εναλλακτικές διευθετήσεις. Ο απαιτούμενος χρόνος για 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 την ανάλυση σφαλμάτων καθώς και τη λήψη επανορθωτικών μετρώ.

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

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

**ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V**  
(Παράρτημα Μέρος II Παράγραφος 21)

**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ**  
**ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΤΑ**  
**ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ**

Σημείωση: Το παράρτημα αυτό έχει εφαρμογή σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο αντικείμενο του περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων Νόμου του 2006, πλην των Ανοσολογικών Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, που αποτελούν αντικείμενο χωριστού παραρτήματος.

**Παρασκευή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια**

Για τους σκοπούς των παραγράφων αυτών νοούνται ως:

**Φαρμακούχο σιτηρέσιο**, κάθε μίγμα κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή προϊόντων με ζωοτροφή ή ζωοτροφές, το οποίο παρασκευάζεται έτοιμο για διάθεση στην αγορά και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ή άλλων ιδιοτήτων του ως φαρμακευτικού προϊόντος.

**Πρόμιγμα** για φαρμακούχα σιτηρέσια, κάθε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που έχει παρασκευαστεί εκ των προτέρων με προοπτική να χρησιμοποιηθεί αργότερα στην παρασκευή φαρμακούχων σιτηρεσίων.

1. Η παρασκευή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια απαιτεί τη χρήση μεγάλων ποσοτήτων φυτικών υλών, που είναι ευτρώσβλητες από άτομα και τρωκτικά. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και εξοπλιστεί αλλά και να λειτουργούν με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται αυτός ο κίνδυνος (ΜΕΡΟΣ III σημείο 2.4) ενώ θα πρέπει επίσης να εντάσσονται σε τακτικό πρόγραμμα για την καταπολέμηση των παρασίτων.
2. Λόγω της μεγάλης ποσότητας σκόνης που ελευθερώνεται κατά την παραγωγή χύμα υλικών για προμίγματα, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποτροπή της αλληλομόλυνσης και στον ευχερή καθαρισμό (σημείο 3.9 του ΜΕΡΟΥΣ III) π.χ. με την εγκατάσταση όπου είναι δυνατόν, στεγανών συστημάτων μεταφοράς και συλλεκτών σκόνης. Η εγκατάσταση παρόμοιων συστημάτων πάντως δεν αίρει την ανάγκη τακτικού καθαρισμού των χώρων παραγωγής.
3. Τα τμήματα της διεργασίας που ενδέχεται να έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στη σταθερότητα του ή των δραστικών συστατικών (π.χ. η χρήση ατμού για την παραγωγή σφαιριδίων) θα πρέπει να εκτελούνται με ενιαίο τρόπο από παρτίδα σε παρτίδα.



4. Πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια για την παρασκευή των προμιγμάτων σε χώρους αποκλειστικής χρήσεως, κατά το δυνατόν ανεξάρτητους από την κυρίως μονάδα παραγωγής. Εναλλακτική λύση είναι οι εν λόγω χώροι αποκλειστικής χρήσεως να περιβάλλονται από ουδέτερη ζώνη ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης των άλλων χώρων παρασκευής.

#### Παρασκευή εξωπαρασιτοκτόνων

5. Κατά παρέκκλιση από το σημείο 3.1 του ΜΕΡΟΥΣ III επιτρέπεται η παραγωγή και η πλήρωση εξωπαρασιτοκτόνων για εξωτερική εφαρμογή σε ζώα, εφόσον αποτελούν Κτηνιατρικά Φαρμακευτικά Προϊόντα και υπόκεινται σε άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, σε εναλλασσόμενη βάση σε χώρους παραγωγής παρασιτοκτόνων. Στους χώρους αυτούς πάντως δε θα πρέπει να παράγονται άλλες Κατηγορίες Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.
6. Πρέπει να εφαρμόζονται επαρκείς διαδικασίες καθαρισμού ελεγχμένης καταλληλότητας για την αποτροπή της αλληλομόλυνσης και να λαμβάνονται μέτρα για να εξασφαλίζεται η ασφαλής αποθήκευση του Κτηνιατρικού Φαρμακευτικού Προϊόντος σύμφωνα με τον οδηγό.

#### Παρασκευή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων που περιέχουν

##### πενικιλίνες

7. Η χρήση πενικιλινών στην κτηνιατρική δε δημιουργεί τους ίδιους κινδύνους υπερευσθησίας για τα ζώα όπως στην περίπτωση του ανθρώπου. Αν και έχουν παρατηρηθεί κρούσματα υπερευσθησίας στα άλογα και στους σκύλους, υπάρχουν άλλες ουσίες με τοξική δράση σε ορισμένα είδη, π.χ. τα ιονοφόρα αντιβιοτικά στα άλογα. Η απαίτηση να παρασκευάζονται τα προϊόντα αυτά σε ανεξάρτητες εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως (σημείο 3.1 του ΜΕΡΟΥΣ III) παρόλο που συνιστάται να τηρείται, μπορεί να παραβλεφθεί στην περίπτωση εγκαταστάσεων που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την παρασκευή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Θα πρέπει όμως να λαμβάνεται κάθε αναγκαίο μέτρο για την αποτροπή της αλληλομόλυνσης και των τυχόν κινδύνων για την ασφάλεια του προσωπικού σύμφωνα με τον οδηγό. Στις περιπτώσεις αυτές, τα προϊόντα που περιέχουν πενικιλίνες πρέπει να παρασκευάζονται σε εναλλασσόμενη βάση, ακολουθούμενη από τις ενδεδειγμένες διαδικασίες απολύμανσης και καθαρισμού ελεγχμένης καταλληλότητας.

**Διατήρηση δειγμάτων (σημεία 8 (η) του ΜΕΡΟΥΣ Ι, και σημείο 15 του ΜΕΡΟΥΣ VI**

8. Αναγνωρίζεται ότι, λόγω του μεγάλου όγκου της τελικής συσκευασίας ορισμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ιδίως των προμιγμάτων, μπορεί να μην είναι εφικτό για τους παρασκευαστές να διατηρούν δείγματα από κάθε παρτίδα προϊόντος στην τελική του συσκευασία. Ωστόσο οι παρασκευαστές πρέπει να εξασφαλίζουν τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα σύμφωνα με τον οδηγό.
9. Σε κάθε περίπτωση, ο περιέκτης που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση πρέπει να αποτελείται από το ίδιο υλικό, όπως η πρωτεύουσα συσκευασία του εμπορίου, μέσα στην οποία διατίθεται στην αγορά το προϊόν.

**Στείρα Κτηνιατρικά Φαρμακευτικά Προϊόντα**

10. Εφόσον αυτό έχει γίνει δεκτό από την αρμόδια αρχή, τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αποστειρώνονται στο τελικό στάδιο της παραγωγής μπορούν να παρασκευάζονται σε καθαρούς χώρους βαθμού καθαρότητας χαμηλότερου από τον απαιτούμενο σύμφωνα με το παράρτημα «Στείρα σκευάσματα», τουλάχιστον όμως σε περιβάλλον βαθμού καθαρότητας D.

## ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

(Παράρτημα, ΜΕΡΟΣ II παράγραφος 21)

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

#### **A. Αρχή**

Η παρασκευή ανοσολογικών Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή και την αξιολόγηση του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας.

Λόγω του μεγάλου αριθμού των ειδών ζώων και των σχετικών παθογόνων παραγόντων, τα παρασκευαζόμενα προϊόντα εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία και ο όγκος της παραγωγής είναι συχνά χαμηλός για το λόγο αυτό συνηθίζεται η εργασία σε εναλλασσόμενη βάση. Επιπλέον, εξαιτίας της ίδιας της φύσης της παραγωγής (καλλιέργειες, έλλειψη αποστείρωσης στο τελικό στάδιο κλπ.), τα προϊόντα πρέπει να προστατεύονται ιδιαίτερος αποτελεσματικά από τη μόλυνση και την αλληλομόλυνση. Πρέπει επίσης να προστατεύεται το περιβάλλον, κυρίως όταν στην παραγωγή υπεισέρχεται η χρήση παθογόνων ή εξωτικών βιολογικών παραγόντων ενώ και η προστασία των εργαζομένων πρέπει να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, όταν η παραγωγή συνεπάγεται τη χρήση βιολογικών παραγόντων με παθογόνο δράση στον άνθρωπο.

Οι παράγοντες αυτοί, συνδυαζόμενοι με την εγγενή μεταβλητότητα των ανοσολογικών Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων και ιδίως με τη σχετική αδυναμία των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου στο τελικό προϊόν να αποδώσουν επαρκή στοιχεία για τα προϊόντα, συντελούν ώστε ο ρόλος του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας να αποκτά υπέρτατη σημασία. Η ανάγκη κυριαρχίας σε όλα τα σημεία της ΟΠΠ εκτίθενται παρακάτω, καθώς και σε όσα αναφέρονται περιληπτικά στον παρόντα οδηγό, δεν μπορεί ποτέ να τονιστεί αρκετά. Είναι ιδίως σημαντικό να αξιολογούνται αυστηρά τα δεδομένα που προκύπτουν από τον έλεγχο και την παρακολούθηση των διαφόρων συνιστώσων της ΟΠΠ (εξοπλισμός εγκαταστάσεις, προϊόν κλπ.) και να λαμβάνονται αποφάσεις με πλήρη γνώση των θεμάτων, που να οδηγούν σε κατάλληλα μέτρα και να καταγράφονται.

#### **B. Προσωπικό**

1. Σε όλο το προσωπικό που απασχολείται σε χώρους όπου παράγονται ανοσολογικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των επιφορτισμένων με τον καθαρισμό και τη συντήρηση) πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση και ενημέρωση σε θέματα υγιεινής και μικροβιολογίας. Πρέπει επίσης να τους παρέχεται επιμόρφωση ειδική για τα προϊόντα με τα οποία εργάζονται.
2. Τα υπεύθυνα μέλη του προσωπικού θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει πιστοποιημένες σπουδές σε έναν από τους παρακάτω τομείς ή όλους: βακτηριολογία, βιολογία, βιομετρία, χημεία, ανοσολογία, ιατρική, παρασιτολογία, φαρμακευτική, φαρμακολογία, ιολογία και κτηνιατρική και, επίσης, να γνωρίζουν επαρκώς τα μέτρα περιβαλλοντικής προστασίας.

3. Το προσωπικό θα πρέπει να προστατεύεται κατά της πιθανής προσβολής από τους βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διεργασία. Στην περίπτωση των βιολογικών παραγόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της μόλυνσης του προσωπικού που εργάζεται με τους παράγοντες αυτούς ή με πειραματόζωα.

Όπου αυτό έχει εφαρμογή, το προσωπικό πρέπει να εμβολιάζεται και να υποβάλλεται σε ιατρική εξέταση.

4. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για να αποφεύγεται η έξοδος βιολογικών παραγόντων από τη μονάδα παραγωγής μέσω του προσωπικού ως φορέως. Ανάλογα με το είδος των βιολογικών παραγόντων, στα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται η πλήρης αλλαγή ενδυμάτων και το υποχρεωτικό ντους πριν από την απομάκρυνση από το χώρο παραγωγής.

5. Στην περίπτωση των ανοσολογικών παραγόντων, ο κίνδυνος μόλυνσης ή αλληλομόλυνσης από το προσωπικό είναι ιδιαίτερα σοβαρός.

Η μόλυνση από το προσωπικό πρέπει να προλαμβάνεται με μια σειρά μέτρων και διαδικασιών, που να εξασφαλίζουν τη χρήση κατάλληλης προστατευτικής ενδυμασίας κατά τα διάφορα στάδια της παραγωγικής διεργασίας.

Η αλληλομόλυνση μεταξύ των προϊόντων και του προσωπικού που απασχολείται στην παραγωγή πρέπει να προλαμβάνεται με μια σειρά μέτρων και διαδικασιών, που να εξασφαλίζουν ότι το προσωπικό μεταβαίνει από τον ένα χώρο στον άλλο, μόνον αφού έχει λάβει τα ενδεδειγμένα μέτρα για τον αποκλεισμό του κινδύνου μόλυνσης. Στη διάρκεια του ωραρίου εργασίας, το προσωπικό δεν πρέπει να μεταβαίνει από χώρους όπου υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης από ζώντες μικροοργανισμούς ή στεγάζονται ζώα σε εγκαταστάσεις όπου εκτελούνται εργασίες με άλλα προϊόντα ή οργανισμούς. Αν η μετάβαση αυτή είναι αναπόφευκτη, το προσωπικό που απασχολείται στην παραγωγή πρέπει να τηρεί επακριβώς καθορισμένες διαδικασίες απολύμανσης, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η αλλαγή ενδυμάτων και υποδημάτων και, αν είναι απαραίτητο, το ντους.

Το προσωπικό που εισέρχεται σε έναν χώρο κλειστού περιβάλλοντος, στον οποίο δεν έχει γίνει επεξεργασία οργανισμών σε ανοικτό κύκλωμα το προηγούμενο δωδεκάωρο για να ελέγξει καλλιέργειες που περιέχονται σε σφραγισμένες και επιφανειακά απολυμασμένες φιάλες, θεωρείται ότι δεν διατρέχει κίνδυνο μόλυνσης, εκτός αν πρόκειται για καλλιέργειες εξωτικού οργανισμού.

### Εγκαταστάσεις

6. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί με τρόπον ώστε να ελέγχονται οι κίνδυνοι τόσο για το προϊόν όσο και για το περιβάλλον. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση χώρων κλειστού περιβάλλοντος, καθαρών, καθαρών/κλειστού περιβάλλοντος ή ελεγχόμενων.

7. Η επεξεργασία εμβίων βιολογικών παραγόντων πρέπει να γίνεται σε χώρους κλειστού περιβάλλοντος. Ο βαθμός της συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον εξαρτάται από την παθογένεια του μικροοργανισμού και το κατά πόσον έχει ταξινομηθεί ως εξωτικός.

8. Οι εργασίες με αδραντοποιημένους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να εκτελούνται σε καθαρούς χώρους. Καθαροί χώροι πρέπει να χρησιμοποιούνται και για τις εργασίες με μη μολυσμένα κύτταρα που έχουν απομονωθεί από πολυκύτταρους οργανισμούς και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με θρεπτικά υλικά που έχουν αποστειρωθεί με διήθηση.

9. Οι εργασίες ανοικτού κυκλώματος με προϊόντα ή συστατικά που δεν πρόκειται να αποστειρωθούν στη συνέχεια, πρέπει να εκτελούνται σε εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα σε χώρο βαθμού καθαριότητας Β.

10. Άλλες εργασίες με έμβιους βιολογικούς παράγοντες (ποσοτικοί έλεγχοι, ερευνητικές και διαγνωστικές υπηρεσίες κλπ.) πρέπει να εκτελούνται σε κατάλληλες συνθήκες συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον και διαχωρισμού, αν στο ίδιο κτίριο διεξάγονται παραγωγικές διεργασίες. Ο βαθμός συγκράτησης εξαρτάται από την παθογένεια του βιολογικού παράγοντα και από το αν έχει ταξινομηθεί ως εξωτικός. Όταν πρόκειται για διαγνωστικές δραστηριότητες, υπάρχει κίνδυνος εισαγωγής εξαιρετικά παθογόνων οργανισμών για το λόγο αυτό, ο βαθμός συγκράτησης πρέπει να είναι ικανός να ανταπεξέλθει σε όλους τους κλειστούς κινδύνους. Είναι επίσης πιθανόν να απαιτείται συγκράτηση σε κλειστό περιβάλλον, όταν οι δραστηριότητες ποιοτικού ελέγχου ή άλλες εκτελούνται σε κτίρια που γειτνιάζουν άμεσα με τα κτίρια της παραγωγής.

11. Οι εγκαταστάσεις κλειστού περιβάλλοντος πρέπει να απολυμαίνονται εύκολα και να έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:

(α) Έλλειψη απευθείας ανοίγματος προς το εξωτερικό περιβάλλον.

(β) Εξαερισμό με ατμοσφαιρικό αέρα σε υποπίεση. Ο αέρας θα πρέπει να απάγεται μέσω φίλτρων HEPA (απόλυτα φίλτρα) και να ανακυκλοφορεί μόνο στον ίδιο χώρο και με την προϋπόθεση νέου καθαρισμού με φίλτρα HEPA (κατά κανόνα ο όρος αυτός τηρείται με τη διοχέτευση του αέρα που ανακυκλοφορεί μέσω των φίλτρων HEPA της κανονικής παροχής αέρα του συγκεκριμένου χώρου). Παρόλα αυτά, η ανακυκλοφορία του αέρα μεταξύ διαφορετικών χώρων είναι επιτρεπτή, υπό τον όρο ο αέρας να διέρχεται από δυο φίλτρα HEPA στο σωλήνα εξαγωγής, από τα οποία το πρώτο πρέπει να υποβάλλεται σε συνεχή παρακολούθηση της ακεραιότητάς του, και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την ασφαλή απόρριψη του απαγόμενου αέρα στο εξωτερικό περιβάλλον σε περίπτωση βλάβης αυτού του φίλτρου.

(γ) Ο αέρας πρέπει να εξάγεται από τους χώρους παραγωγής όπου εκτελούνται εργασίες με εξωτικούς οργανισμούς μέσω δυο σειρών φίλτρων HEPA συνδεδεμένων εν σειρά ενώ ο αέρας από τους χώρους παραγωγής δεν πρέπει να ανακυκλοφορεί.

- (δ) Σύστημα για τη συλλογή και την απολύμανση των υγιών αποβλήτων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα μολυσμένα συμπτωκνώματα απο αποστειρωτικές συσκευές, βιογεννήτριες κλπ. Τα στερεά απόβλητα, συμπεριλαμβανομένων των πτωμάτων ζώων, πρέπει να απολυμαίνονται ή να αποστειρώνονται ή να αποτεφρώνονται, κατά περίπτωση. Τα μολυσμένα φίλτρα πρέπει να απομακρύνονται με ασφαλή μέθοδο.
- (ε) Αποδυτήρια σχεδιασμένα και χρησιμοποιούμενα ως αεροφράκτες και εξοπλισμένα με νιπτήρες και ντους κατά περίπτωση. Οι διαφορές των τιμών πίεσης του αέρα πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να αποκλείουν τη ροή του αέρα μεταξύ των χώρων εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος ή τον κίνδυνο μόλυνσης των εξωτερικών ενδυμάτων που φοριούνται έξω από τους χώρους αυτούς.
- (ζ) Σύστημα αεροφράκτη για τη διακίνηση του εξοπλισμού, κατασκευασμένο με τρόπο που να αποκλείει τη ροή του μολυσμένου αέρα μεταξύ των χώρων εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος ή οποιονδήποτε κίνδυνο μόλυνσης του εξοπλισμού μέσα στον αεροφράκτη. Το μέγεθος του αεροφράκτη πρέπει να επιτρέπει την αποτελεσματική απολύμανση της επιφάνειας των υλικών που διακινούνται μέσω αυτού. Θα πρέπει να υπάρχει μέριμνα για την τοποθέτηση χρονοδιακόπτη στο σύστημα μανδάλωσης της θύρας, ώστε να παρέχεται αρκετός χρόνος για την αποτελεσματικότητα της απολυμαντικής διαδικασίας.
- (η) Σε πολλές περιπτώσεις, ένα δίθυρο αυτόκλειστο φραγμού για την ασφαλή απομάκρυνση των απορριπτομένων υλικών και για την εισαγωγή στείρων ειδών.

12. Οι διαβάσεις για τον εξοπλισμό και τα αποδυτήρια πρέπει να διαθέτουν μηχανισμό μανδάλωσης ή άλλο κατάλληλο σύστημα που εμποδίζει το ταυτόχρονο άνοιγμα περισσότερων από μια θυρών. Τα αποδυτήρια θα πρέπει να έχουν παροχή αέρα καθαριζόμενου στον ίδιο βαθμό όπως για το χώρο εργασίας και απόαγωγής για την εξασφάλιση επαρκούς κυκλοφορίας του αέρα ανεξάρτητα από εκείνη του χώρου εργασίας. Οι διαβάσεις για τον εξοπλισμό πρέπει κανονικά να έχουν ανάλογο εξαερισμό αλλά είναι αποδεκτές και χωρίς εξαερισμό ή μόνο με προσαγωγή αέρα.

13. Οι εργασίες της παραγωγής που είναι πιθανόν να προκαλέσουν μόλυνση, όπως η διατήρηση κυττάρων, η παρασκευή θρεπτικών υλικών, η καλλιέργεια ιών, κλπ. θα πρέπει να εκτελούνται σε χωριστά σημεία. Κατά το χειρισμό των ζώων και των ζωικών προϊόντων θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

14. Οι χώροι παραγωγής, στους οποίους εκτελούνται εργασίες με βιολογικούς παράγοντες ιδιαίτερα ανθεκτικούς στην απολύμανση (π.χ. σπορογόνα βακτηρίδια), πρέπει να είναι χωριστοί και να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για το συγκεκριμένο σκοπό μέχρι την αδραντοποίηση των βιολογικών παραγόντων.

15. Εκτός απο τις διεργασίες ανάμιξης και μετέπειτα πλήρωσης, σε ένα χώρο πρέπει να εκτελούνται εργασίες μόνο με ένα βιολογικό παράγοντα κάθε φορά.

16. Ο σχεδιασμός των χώρων παραγωγής πρέπει να επιτρέπει την απολύμανση μεταξύ των εναλλαγών της παραγωγής με μεθόδους ελεγχμένης καταλληλότητας.

17. Η παραγωγή βιολογικών παραγόντων σε ελεγχόμενους χώρους επιτρέπεται με την προϋπόθεση να εκτελείται με περικλειστο και θερμικώς αποστειρωμένο εξοπλισμό ενώ και όλες οι συνδεσμολογίες πρέπει να υποβάλλονται σε θερμική αποστείρωση, μετά τη συναρμολόγηση και πριν απο την αποσυναρμολόγηση. Οι συνδεσμολογίες μπορούν να συναρμολογούνται σε εντόπια εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα, εφόσον είναι ολιγάριθμες και με την προϋπόθεση να εφαρμόζονται κατάλληλες τεχνικές ασηψίας και να μην υπάρχει κίνδυνος διαρροής. Οι παράμετροι της αποστείρωσης πριν απο την αποσυναρμολόγηση των συνδεσμολογιών πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας για τον χρησιμοποιούμενο οργανισμό. Η τοποθέτηση διαφορετικών προϊόντων σε διαφορετικές βιογεννήτριες μέσα στον ίδιο χώρο είναι αποδεκτή με την προϋπόθεση να μην υπάρχει κίνδυνος τυχαίας αλληλομόλυνσης. Παρόλα αυτά, οι οργανισμοί που γενικά υπόκεινται σε ειδικές απαιτήσεις συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον πρέπει να βρίσκονται σε χώρους αποκλειστικά χρησιμοποιούμενους για τα προϊόντα αυτά.

18. Οι κατοικίες ζώων, όπου στεγάζονται ζώα όπου προορίζονται ή χρησιμοποιούνται για την παραγωγή, πρέπει να αποτελούν αντικείμενο κατάλληλων μέτρων συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον ή/και καθαρού χώρου και να είναι διαχωρισμένες απο τις κατοικίες άλλων ζώων.

Οι κατοικίες ζώων, όπου στεγάζονται ζώα τα οποία χρησιμοποιούνται για ποιοτικό έλεγχο που συνεπάγεται τη χρήση παθογόνων βιολογικών παραγόντων, θα πρέπει να έχουν κατάλληλο κλειστό περιβάλλον.

19. Η πρόσβαση στους χώρους παρασκευής θα πρέπει να είναι περιορισμένη μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Πρέπει δε κατά περίπτωση να τοιχοκολλώνται ακριβείς και σύντομες γραπτές διαδικασίες.

20. Η σχετική με τις εγκαταστάσεις τεκμηρίωση πρέπει να είναι άμεσα προσπελάσιμη στο γενικό αρχείο της μονάδας.

Ο χώρος και τα κτίρια της μονάδας πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες (με σχέδια και γραπτές επεξηγήσεις), ώστε να φαίνονται ακριβώς τόσο ο προορισμός και οι συνθήκες χρήσης όλων των χώρων όσο και οι βιολογικοί παράγοντες που υφίστανται επεξεργασία σ'αυτούς. Πρέπει επίσης να σημειώνεται με ακρίβεια η ροή των προσώπων και του προϊόντος.

Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα είδη ζώων που στεγάζονται στους κλωβούς ή σε άλλες κατοικίες μέσα στο χώρο της μονάδας.

Θα πρέπει επίσης να αναφέρονται οι εκτελούμενες δραστηριότητες στη γύρω περιοχή.

Στα σχέδια των εγκαταστάσεων κλειστού περιβάλλοντος ή/και καθαρού χώρου πρέπει να περιγράφεται το σύστημα εξαερισμού, με ένδειξη των στομιών εισαγωγής και εξαγωγής, των φίλτρων και των προδιαγραφών τους, του αριθμού των αλλαγών του αέρα ανά ώρα και των κλίσεων πίεσης. Πρέπει να αναφέρεται επίσης ποιές κλίσεις πίεσης παρακολουθούνται με μετρητή πίεσης.

#### Α. Εξοπλισμός

21. Ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στις ιδιαίτερες απαιτήσεις της παρασκευής κάθε προϊόντος.

Πριν τεθεί σε λειτουργία, ο εξοπλισμός πρέπει να χαρακτηρίζεται από πλευράς επιδόσεων και να ελέγχεται ως προς την καταλληλότητά του και, στη συνέχεια, πρέπει να υποβάλλεται σε τακτικό έλεγχο καταλληλότητας και τακτική συντήρηση.

22. Όταν είναι απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να εξασφαλίζει ικανοποιητική πρωτεύουσα συγκράτηση των βιολογικών παραγόντων.

Θα πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί έτσι ώστε να επιτρέπει την ευχερή και αποτελεσματική απολύμανση ή/και αποστείρωση, κατά περίπτωση.

23. Ο εξοπλισμός κλειστού κυκλώματος που χρησιμοποιείται για την πρωτεύουσα συγκράτηση βιολογικών παραγόντων πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί με τρόπο ώστε να αποτρέπονται οι τυχόν διαρροές ή ο σχηματισμός σταγονιδίων και αερολυμάτων.

Τα στόμια εισαγωγής και εξαγωγής αερίων θα πρέπει να προστατεύονται για να επιτυγχάνεται επαρκής φυγκράτηση, π.χ. με τη χρήση υδροφόβων φίλτρων αποστείρωσης.

Τα υλικά πρέπει να εισάγονται ή να αφαιρούνται με τη βοήθεια κλειστού συστήματος που να μπορεί να αποστειρωθεί ή ενδεχομένως σε κατάλληλη εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

24. Όταν είναι απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να αποστειρώνεται σωστά πριν χρησιμοποιηθεί, κατά προτίμηση με πεπιεσμένο ξηρό ατμό. Αν το είδος του εξοπλισμού δεν επιτρέπει την αποστείρωση με ατμό, μπορεί να χρησιμοποιείται άλλη μέθοδος. Είναι σημαντικό να μην προβλέπονται ορισμένα επιμέρους σκεύη και όργανα, όπως οι επιτραπέζιες φυγόκεντροι και τα υδατόλουτρα.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό, το διαχωρισμό ή τη συμπύκνωση ουσιών πρέπει να αποστειρώνεται ή να απολυμαίνεται τουλάχιστον κάθε φορά που αλλάζει το προϊόν για το οποίο χρησιμοποιείται. Θα πρέπει να μελετάται η επίδραση των μεθόδων αποστείρωσης στην αποδοτικότητα και την καταλληλότητα του εξοπλισμού για τον προσδιορισμό της διάρκειας ζωής του.



Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας.

25. Ο εξοπλισμός πρέπει να έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αποτρέπεται οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ διαφορετικών οργανισμών ή προϊόντων. Οι σωλήνες, οι βαλβίδες και τα φίλτρα πρέπει να αναγνωρίζονται ως προς τη λειτουργία τους.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί επωαστήρες για τα μολυσμένα και τα μη μολυσμένα δοχεία αλλά και γενικότερα για διαφορετικά κύτταρα ή οργανισμούς. Οι επωαστήρες που περιέχουν περισσότερους από έναν οργανισμούς ή τύπους κυττάρων είναι αποδεκτοί μόνον εφόσον λαμβάνονται επαρκή μέτρα για τη σφράγιση, την επιφανειακή απολύμανση και το διαχωρισμό των δοχείων. Τα δοχεία των καλλιεργειών κλπ. πρέπει να φέρουν ατομικές ετικέτες. Ο καθαρισμός και η απολύμανση των διαφόρων ειδών του εξοπλισμού μπορεί να παρουσιάζουν ιδιαίτερες δυσχέρειες και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση βιολογικών παραγόντων ή προϊόντων πρέπει να έχει σχεδιαστεί και να χρησιμοποιείται με τρόπο ώστε να εμποδίζεται οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ τους. Όλα τα φυλασσόμενα είδη πρέπει να επισημαίνονται επακριβώς και ευκρινώς και να τοποθετούνται σε αδιαπέραστα δοχεία. Είδη όπως τα αποθέματα των μητρικών κυττάρων και οργανισμών θα πρέπει να φυλάσσονται σε εξοπλισμό αποκλειστικής χρήσεως.

26. Όπου αυτό έχει εφαρμογή, π.χ. όταν απαιτείται έλεγχος της θερμοκρασίας, ο εξοπλισμός πρέπει να είναι εφοδιασμένος με συστήματα καταγραφής ή/και συναγερμού.

Για να αποφεύγονται οι βλάβες, πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα προληπτικής συντήρησης συνδυασμένο με στατιστική ανάλυση τάσεων των καταγραφόμενων δεδομένων.

27. Η φόρτωση λυοφιλοποιητών επιβάλλει ένα κατάλληλο χώρο καθαριότητας/συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον.

Κατά την εκκένωση των λυοφιλοποιητών μολύνεται το άμεσο περιβάλλον. Κατά συνέπεια, για μεν τους λυοφιλοποιητές απλής εξόδου, ο καθαρός χώρος πρέπει να απολυμαίνεται πριν από την είσοδο σ' αυτούς κάθε νέας παρτίδας παρασκευής, εκτός εάν πρόκειται για τον ίδιο οργανισμό, οι δε δίθιροι λυοφιλοποιητές πρέπει να αποστειρώνονται μετά από κάθε κύκλο, εκτός αν ανοίγονται μέσα σε καθαρό χώρο.

Οι λυοφιλοποιητές πρέπει να αποστειρώνονται σύμφωνα με το σημείο 23. Σε περίπτωση εναλλασσόμενης παραγωγής, θα πρέπει να αποστειρώνονται τουλάχιστον μετά από κάθε εναλλαγή.

**Ε. Ζώα και κατοικίες ζώων**

Επίσημη  
Εφημερίδα  
της ΕΕ:  
L358,  
18.12.1986,  
σ. 1.

28. Οι γενικές απαιτήσεις όσον αφορά την κατοικία, την περιποίηση και την απομόνωση των ζώων έχουν θεσπιστεί με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ.

29. Οι κατοικίες των ζώων πρέπει να χωρίζονται από τις υπόλοιπες εγκαταστάσεις της παραγωγής και να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες.

30. Η κατάσταση της υγείας των ζώων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή πρέπει να προσδιορίζεται, να παρακολουθείται και να καταγράφεται. Η μεταχείριση ορισμένων ζώων θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τα καθοριζόμενα σε ειδικές μονογραφίες (π.χ. ομάδες ζώων απηλλαγμένες από συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς /SPF).

31. Τα ζώα, οι βιολογικοί παράγοντες και οι εκτελούμενες δοκιμές πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ενός συστήματος αναγνώρισης της ταυτότητας, ώστε να μην υπάρχει κανένας κίνδυνος σύγχυσης και να ελέγχονται όλοι οι πιθανοί κίνδυνοι.

**Ζ. Απολύμανση – Διάθεση των αποβλήτων**

32. Η απολύμανση ή/και η διάθεση των στερεών και υγρών αποβλήτων μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση της παρασκευής ανοσολογικών προϊόντων. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να μελετώνται με προσοχή οι διαδικασίες και ο εξοπλισμός, που αποσκοπούν στην αποτροπή της μόλυνσης του περιβάλλοντος, καθώς και ο έλεγχος της καταλληλότητας τους και ο χαρακτηρισμός τους από πλευράς επιδόσεων.

**Η. Παραγωγή**

33. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των προϊόντων, του συχνά μεγάλου αριθμού σταδίων που περιλαμβάνει η παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και της φύσης των βιολογικών διεργασιών, πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην πιστή εφαρμογή τρόπων εργασίας ελεγχμένης καταλληλότητας, στη συνεχή παρακολούθηση της παραγωγής σε όλα τα στάδια της και στους ελέγχους κατά τη διεργασία.

Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται ειδικά υπόψη οι πρώτες ύλες, τα θρεπτικά υλικά και η χρήση συστήματος ομάδων σπόρων.

**Πρώτες ύλες**

34. Η καταλληλότητα των πρώτων υλών πρέπει να είναι επακριβώς καθορισμένη σε έγγραφες προδιαγραφές, που πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία για τον προμηθευτή, τη μέθοδο παρασκευής, τη γεωγραφική προέλευση και το ζωικό είδος

απο το οποίο προέρχονται τα υλικά. Πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στις προδιαγραφές οι έλεγχοι των πρώτων υλών. Ιδιαίτερα σημαντικοί είναι οι μικροβιολογικοί έλεγχοι.

35. Τα αποτελέσματα των δοκιμών στις πρώτες ύλες πρέπει να είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Όταν οι δοκιμές απαιτούν πολύ χρόνο, (π.χ. ωά απο ομάδες ζώων SPF) μπορεί να είναι αναγκαίο να αρχίσει η επεξεργασία των πρώτων υλών πριν συγκεντρωθούν τα αποτελέσματα των αναλυτικών ελέγχων.

Στις περιπτώσεις αυτές, η παράδοση τελικού προϊόντος προς πώληση υπόκειται στη λήψη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων απο τις δοκιμές στις πρώτες ύλες.

36. Πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη γνώση του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο προμηθευτής όταν αξιολογούνται η καταλληλότητα μιας πηγής και η έκταση των απαιτούμενων δοκιμών ποιοτικού ελέγχου.

37. Για την αποστείρωση των πρώτων υλών προτιμάται κατά το δυνατόν η θερμική μέθοδος. Αν είναι απαραίτητο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι ελεγμένης καταλληλότητας, π.χ. ακτινοβολήση.

#### Θ. Θρεπτικά υλικά

38. Η ικανότητα των θρεπτικών υλικών να καλύψουν την επιθυμητή ανάπτυξη θα πρέπει να έχει υποβληθεί εκ των προτέρων σε έλεγχο καταλληλότητας.

39. Τα θρεπτικά υλικά θα πρέπει κατά προτίμηση να αποστειρώνονται επί τόπου ή στην παραγωγή. Προτιμάται η θερμική αποστείρωση. Τα αέρια, θρεπτικά υλικά, οξέα, αλκάλια, αφρολυτικοί παράγοντες και άλλα υλικά, που εισάγονται σε στείρες βιογεννήτριες, θα πρέπει και τα ίδια να είναι στείρα.

Σύστημα ομάδων σπόρων και τραπεζών κυττάρων

40. Για την αποτροπή των ανεπιθύμητων μεταβολών στις ιδιότητες, που μπορούν να προκύψουν απο επανειλημμένες μερικές καλλιέργειες ή πολλές γενεές, η παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται με μικροβιακές καλλιέργειες, κυτταροκαλλιέργειες ή ιστοκαλλιέργειες ή με πολλαπλασιασμό σε έμβρυα και ζώα πρέπει να στηρίζεται σε σύστημα ομάδων σπόρων ή/και τραπεζών κυττάρων.

41. Ο αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμός, επώσεις σε καλλιέργειες ή ζώσα ύλη) μεταξύ της ομάδας σπόρων ή της τράπεζας κυττάρων και του τελικού προϊόντος πρέπει να είναι συνεπής με το φάκελο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά.

42. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να χαρακτηρίζονται επαρκώς και να ελέγχονται για ξένες προσμίξεις. Πρέπει να καθορίζονται κριτήρια αποδοχής για τις νέες ομάδες σπόρων. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται, να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης ή οποιαδήποτε αλλοίωση.

Κατά την κατασκευή των ομάδων σπόρων και των τραπεζών κυτάρων, δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα εργασίες με άλλο ζωντανό ή μολυσματικό οργανισμό (π.χ. 1ο ή κυτταρική σειρά) στον ίδιο χώρο ή απο τα ίδια άτομα.

43. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυτάρων πρέπει να κατασκευάζονται σε κατάλληλο περιβάλλον για να προστατεύονται τόσο οι ίδιες όσο και, αν έχει εφαρμογή, το προσωπικό που τις χειρίζεται και το εξωτερικό περιβάλλον.

44. Θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς η προέλευση ή η μορφή και οι συνθήκες αποθήκευσης του ανιπαρωγικού υλικού και να παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκτηση των σπόρων και των κυτάρων. Τα δοχεία για τη φύλαξη πρέπει να σφραγίζονται ερμητικά, να επισημαίνονται ευδιάκριτα και να διατηρούνται σε κατάλληλη θερμοκρασία. Οι συνθήκες αποθήκευσης πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα. Πρέπει επίσης να τηρείται μητρώο με απογραφή κάθε δοχείου.

45. Το υλικό αυτό πρέπει να το χειρίζεται μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό υπό την επίβλεψη ενός υπεύθυνου. Διαφορετικές ομάδες σπόρων ή τράπεζες κυτάρων πρέπει να φυλάσσονται με τρόπο ώστε να αποτρέπονται τα σφάλματα λόγω σύγχυσης ή αλληλομόλυνσης. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυτάρων συνιστάται να μοιράζονται και τα διάφορα μέρη τους να φυλάσσονται σε διαφορετικές θέσεις ώστε να ελεγχιστοποιείται ο κίνδυνος ολικής απώλειας.

#### **I. Γενικές αρχές για τον τρόπο εργασίας**

46. Κατά τη διάρκεια των διεργασιών παρασκευής θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός σταγονιδίων και η δημιουργία αφρού. Οι εργασίες φυγοκέντρησης και ανάμιξης, που μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό σταγονιδίων, θα πρέπει να εκτελούνται σε κατάλληλους χώρους κλειστού περιβάλλοντος ή καθαρούς/κλειστού περιβάλλοντος, ώστε να παρεμποδίζεται η μετάδοση ζώντων οργανισμών.

47. Οι τυχαίες εκχύσεις, ιδίως ζώντων οργανισμών, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ταχύτητα και ασφάλεια. Για κάθε οργανισμό θα πρέπει να έχουν καθοριστεί απολυμαντικά μέτρα ελεγχμένης καταλληλότητας. Όταν πρόκειται για διαφορετικά στελέχη του ίδιου βακτηριακού είδους ή για παρεμφερείς ιούς, η απολυμαντική τεχνική πρέπει να έχει υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας μόνον για ένα απο αυτά, εκτός αν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς την αντοχή τους στο ή στα χρησιμοποιημένα μέσα.

48. Οι εργασίες που συνεπάγονται μεταφορά υλικών όπως στείρων θρεπτικών υλικών, καλλιεργειών ή προϊόντων, πρέπει να εκτελούνται κατά το δυνατόν σε προαποστειρωμένα κλειστά συστήματα. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, οι σχετικές εργασίες πρέπει να προστατεύονται με εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

49. Η προσθήκη υλικών ή καλλιεργειών σε βιογεννήτριες και άλλα δοχεία πρέπει να επιτελείται σε επιμελώς ελεγχόμενες συνθήκες, ώστε να εξασφαλίζεται η απουσία μόλυνσης. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή για τη διασφάλιση της ορθής σύνδεσης των δοχείων κατά την προσθήκη καλλιεργειών.

50. Όταν είναι απαραίτητο, για παράδειγμα όταν στον ίδιο χώρο λειτουργούν δυο ή περισσότερες συσκευές ζύμωσης, τα στόμια δειγματοληψίας και προσθηκών καθώς και οι σύνδεσμοι (μετά τη σύνδεση, πριν από τη ροή του προϊόντος και κατόπιν πριν από την αποσύνδεση) πρέπει να αποστειρώνονται με ατμό. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να είναι αποδεκτές η χημική απολύμανση των στομιών και η προστασία των συνδεσμολογιών με εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

51. Ο εξοπλισμός, τα γυάλινα σκεύη, οι εξωτερικές επιφάνειες των περιεκτών των προϊόντων και τα υπόλοιπα συναφή είδη πρέπει, πριν μεταφερθούν από ένα χώρο κλειστού περιβάλλοντος, να απολυμαίνονται με μέθοδο ελεγμένης καταλληλότητας (βλ. Σημείο 47 παραπάνω). Η τεκμηρίωση των παρτίδων μπορεί να αντιπροσωπεύει ιδιαίτερο πρόβλημα. Μόνο τα απολύτως απαραίτητα έγγραφα που απαιτεί η εκτέλεση των εργασιών σύμφωνα με τα πρότυπα ΟΠΠ πρέπει να εισέρχονται και να εξέρχονται από το χώρο. Αν έχουν εμφανώς μολυνθεί, π.χ. από κηλίδες ή αερολύματα, ή αν ο χρησιμοποιούμενος οργανισμός είναι εξωτικός, τότε πρέπει είτε να απολυμανθούν επαρκώς τα έγγραφα μέσω μιας διάβασης για εξοπλισμό ή τα στοιχεία που περιέχουν να διαβιβαστούν έξω από το χώρο με φωτοαντίγραφο ή φάξ.

52. Τα υγρά ή στερεά απόβλητα, όπως τα θραύσματα μετά τη συλλογή ώων, οι φιάλες καλλιέργειών μιας χρήσης, οι καλλιέργειες ή οι βιολογικοί παράγοντες που απορρίπτονται, είναι προτιμότερο να αποστειρώνονται ή να απολυμαίνονται πριν από την απομάκρυνσή τους από τους χώρους κλειστού περιβάλλοντος. Σε ορισμένες πάντως περιπτώσεις υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις, όπως η χρήση σφραγισμένων δοχείων ή σωληνώσεων.

53. Τα υλικά και αντικείμενα, συμπεριλαμβανομένης της τεκμηρίωσης, που εισέρχονται στην αίθουσα παραγωγής πρέπει να ελέγχονται με προσοχή ώστε να είναι βέβαιο ότι εισάγονται μόνο τα υλικά που συνδέονται με την παραγωγή. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα, που να διασφαλίζει ότι τα εισερχόμενα υλικά σε ένα χώρο αντιστοιχούν με τα εξερχόμενα, ώστε να μη συσσωρευτούν στον εν λόγω χώρο.

54. Η εισαγωγή θερμοσταθερών υλικών και αντικειμένων θα πρέπει να εισάγονται στους καθαρούς χώρους ή στους καθαρούς/κλειστού περιβάλλοντος χώρους μέσω δίθυρου αυτοκλείστου ή κλιβάνου. Τα θερμοσταθή υλικά και αντικείμενα θα πρέπει να εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με θύρες εφοδιασμένες με σύστημα μανδάλωσης, όπου και απολυμαίνονται. Η αποστείρωση των υλικών και αντικειμένων σε άλλο χώρο είναι αποδεκτή, με την προϋπόθεση να καλύπτονται με διπλό περιτύλιγμα και να εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με τις κατάλληλες προφυλάξεις.

55. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μόλυνσης ή οποιασδήποτε σύγχυσης κατά τις επωάσεις. Θα πρέπει να εφαρμόζεται διαδικασία καθαρισμού και απολύμανσης για τους επωαστήρες ενώ τα δοχεία που εισάγονται σ' αυτούς πρέπει να επισημαίνονται επιμελώς και επακριβώς.

56. Εκτός από την περίπτωση των εργασιών ανάμιξης και μετέπειτα πλήρωσης (ή όταν χρησιμοποιούνται περίκλειστα συστήματα), σε κάθε δεδομένη στιγμή πρέπει να υφίσταται επεξεργασία μόνο ένας βιολογικός παράγοντας στην αίθουσα παραγωγής. Οι αίθουσες παραγωγής πρέπει να απολυμαίνονται αποτελεσματικά πριν από την επεξεργασία διαφορετικών εμβίων βιολογικών παραγόντων.

57. Τα προϊόντα πρέπει να αδρανοποιούνται με την προσθήκη αδρανοποιητικών μέσων υπό επαρκή ανάδευση. Στη συνέχεια, το μίγμα πρέπει να μεταγγίζεται σε ένα δεύτερο στείρο δοχείο, εκτός εάν το μέγεθος και το σχήμα του πρώτου δοχείου επιτρέπουν την ευχερή αναστροφή και ανακίνηση του, ώστε όλες οι εσωτερικές του επιφάνειες να διαβρέχονται με το τελικό μίγμα καλλιέργειας/αδρανοποιητικού μέσου.

58. Τα δοχεία που περιέχουν αδρανοποιημένο προϊόν δεν πρέπει να ανοίγονται ούτε πρέπει να λαμβάνονται από αυτά δείγματα σε χώρους όπου υπάρχουν έμβιοι βιολογικοί παράγοντες. Κάθε επόμενη επεξεργασία αδρανοποιημένων προϊόντων πρέπει να επιτελείται σε καθαρό χώρο βαθμού καθαρότητας A-B ή με περικλειστο εξοπλισμό χρησιμοποιούμενο αποκλειστικά για αδρανοποιημένα προϊόντα.

59. Πρέπει να προβλέπεται έλεγχος καταλληλότητας για τις μεθόδους αποστείρωσης, απολύμανσης, απομάκρυνσης ιών και αδρανοποίησης.

60. Οι εργασίες πλήρωσης πρέπει να εκτελούνται το ταχύτερο δυνατόν μετά την παραγωγή. Οι περιέκτες χύμα προϊόντος προς πλήρωση θα πρέπει να σφραγίζονται, να επισημαίνονται κατάλληλα και να φυλάσσονται σε καθορισμένες συνθήκες θερμοκρασίας.

61. Πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα που να εξασφαλίζει την πληρότητα και το κλείσιμο των περιεκτών μετά την πλήρωση.

62. Τα φιαλίδια που περιέχουν έμβιους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να πωματίζονται με τρόπο ώστε να είναι βέβαιο ότι δε μολύνονται άλλα προϊόντα ούτε υπάρχει διαφυγή των εμβίων παραγόντων σε άλλους χώρους ή στο εξωτερικό περιβάλλον.

63. Ενδέχεται για πολλούς λόγους να μεσολαβεί κάποιος χρόνος ανάμεσα στην πλήρωση των τελικών περιεκτών και στην επισήμανση και συσκευασία τους. Οι προδιαγραφές θα πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες για την αποθήκευση των μη επισημασμένων περιεκτών ώστε να εμποδίζεται οποιαδήποτε σύγχυση και να εξασφαλίζονται ικανοποιητικές συνθήκες αποθήκευσης. Πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποθήκευση θερμοσταθών ή φωτοευαίσθητων προϊόντων και να καθορίζονται οι θερμοκρασίες αποθήκευσης.

64. Για κάθε στάδιο παραγωγής, η απόδοση σε προϊόν πρέπει να παραβάλλεται με την αναμενόμενη από την αντίστοιχη διεργασία. Οι τυχόν σημαντικές διαφορές θα πρέπει να διερευνώνται.

## **K. Ποιοτικός έλεγχος**

65. Οι έλεγχοι κατά τις διεργασίες διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση σταθερότητας στην ποιότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι καθοριστικοί για την ποιότητα έλεγχοι (π.χ. απομάκρυνση ιών), που όμως δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, θα πρέπει να διενεργούνται σε κατάλληλο στάδιο της παραγωγής.

66. Ενδέχεται να είναι αναγκαίο να φυλάσσονται δείγματα από τα ενδιάμεσα προϊόντα σε ικανές ποσότητες και σε κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, ώστε να είναι δυνατή η επανάληψη ή η επικύρωση ενός ελέγχου παρτίδας.

67. Στη διάρκεια μιας διεργασίας παραγωγής ενδέχεται να απαιτείται συνεχής παρακολούθηση δεδομένων π.χ. παρακολούθηση των φυσικών παραμέτρων στη ζύμωση.

68. Οι συνεχείς καλλιέργειες βιολογικών προϊόντων αποτελούν κοινή πρακτική και πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου που απορρέουν από αυτόν τον τύπο μεθόδου παραγωγής.

**ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII**  
**(Παράρτημα, ΜΕΡΟΣ II παράγραφος 21)**

**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ  
ΦΥΤΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ**

**A. Αρχή**

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

**B. Εγκαταστάσεις**

Αποθηκευτικοί χώροι

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

Χώρος παραγωγής

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



### Γ. Τεκμηρίωση

#### Προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες.

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

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

#### Οδηγίες για την επεξεργασία

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

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

### Δειγματοληψία

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

### Δ. Ποιοτικός έλεγχος

Το προσωπικό που απασχολείται στον ποιοτικό έλεγχο θα πρέπει να έχει ιδιαίτερη πείρα στα φυτοθεραπευτικά προϊόντα για να είναι σε θέση να εκτελεί τις δοκιμές ταυτοποίησης και να διαπιστώνει τις αλλοιώσεις, την ανάπτυξη μυκήτων, την προσβολή από παράσιτα, την τυχόν ανομοιομορφία ενός φορτίου ακατέργαστων φυτών κλπ.

8. Η ποιότητα και η ταυτότητα των φυτοφαρμακευτικών σκευασμάτων και των τελικών προϊόντων θα πρέπει να ελέγχονται όπως περιγράφεται στις καθοδηγητικές σημειώσεις «Ποιότητα των φυτοφαρμακευτικών φαρμάκων» («Οι κανόνες που διέπουν στα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», Τόμος III).

**ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII****(Παράρτημα ΜΕΡΟΣ V παράγραφος 22)****ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ****A. ΑΡΧΗ**

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

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

**B. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ**

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

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

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

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

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

## Γ. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

6. Πρέπει να καταρτίζεται γραπτό πρωτόκολλο, το οποίο θα διευκρινίζει τον τρόπο διεξαγωγής των δραστηριοτήτων ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της αξιοπιστίας. Το πρωτόκολλο πρέπει να αναθεωρείται και να εγκρίνεται. Το πρωτόκολλο πρέπει να διευκρινίζει τα κρίσιμα στάδια της διαδικασίας και τα κριτήρια αποδοχής.

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

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

## Δ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ

### Έλεγχος Καταλληλότητας Σχεδιασμού

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

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

### Έλεγχος Καταλληλότητας της Εγκατάστασης

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

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

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

### Έλεγχος Καταλληλότητας της Λειτουργίας

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

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

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

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

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

### Έλεγχος Καταλληλότητας της Συνολικής Απόδοσης

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

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

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

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

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

### Έλεγχος Καταλληλότητας (εν λειτουργία) εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμών

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

## Ε. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

### Γενικές παρατηρήσεις

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

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

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

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

### Εκ των προτέρων Επικύρωση Αξιοπιστίας (Prospective validation)

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

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

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

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

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

#### **Ταυτόχρονη επικύρωση της αξιοπιστίας (Concurrent validation)**

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

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

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

#### **Αναδρομική επικύρωση της αξιοπιστίας (Retrospective validation)**

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

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

33. Η πηγή δεδομένων για την εν λόγω διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα παρακάτω στοιχεία: αρχεία παραγωγής και συσκευασίας της παρτίδας, διαγράμματα ελέγχου της παραγωγικής διαδικασίας,

«ημερολόγια» συντήρησης, αρχεία αλλαγών προσωπικού, μελέτες για τις δυνατότητες της παραγωγικής διαδικασίας, στοιχεία για το τελικό προϊόν, περιλαμβανομένων διαγραμμάτων τάσεων, και αποτελέσματα σταθερότητας κατά την αποθήκευση.

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

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

#### **ΣΤ. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ**

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

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

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

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



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

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

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

## **Z. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΛΛΑΓΩΝ**

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

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

## **H. ΕΚ ΝΕΟΥ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ**

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

## **Θ. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΟΡΩΝ**

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

**Έλεγχος αλλαγών**

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

**Επικύρωση αξιοπιστίας διαδικασίας καθαρισμού**

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

**Ταυτόχρονη επικύρωση αξιοπιστίας**

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

**Έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού (DQ)**

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

**Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (IQ)**

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

**Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (OQ)**

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

**Έλεγχος καταλληλότητας συνολικής απόδοσης (PQ)**

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

**Επικύρωση αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας**

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

**Εκ των προτέρων επικύρωση αξιοπιστίας**

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

**Αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας**

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

**Εκ νέου επικύρωση αξιοπιστίας**

Επανάληψη της επικύρωσης αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας προκειμένου να αποδειχθεί ότι οι αλλαγές που έχουν γίνει στη παραγωγική διαδικασία /στον εξοπλισμό σύμφωνα με τις διαδικασίες ελέγχου αλλαγών δεν επηρεάζουν αρνητικά τα χαρακτηριστικά της παραγωγικής διαδικασίας και την ποιότητα του προϊόντος.

**Ανάλυση κινδύνου**

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

**Προσομοιωμένο προϊόν**

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

**Σύστημα**

Μια ομάδα εξοπλισμών με κοινό σκοπό.

**Χειρίστη περίπτωση**

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

## ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΧ

(Παράρτημα ΜΕΡΟΣ V παράγραφος 60)**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΠΡΟΣΩΠΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ.****A. Πεδίο εφαρμογής**

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

Επίσημη  
Εφημερίδα  
της ΕΕ:  
L147,  
9.06.1975,  
σ. 13.  
L317,  
6.11.1981,  
σ. 1.

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

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

Επίσημη  
Εφημερίδα  
της ΕΕ:  
L142,  
25.05.1989,  
σ. 14.  
L181,  
28.06.1989,  
σ. 44.

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

**Β. Αρχή**

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

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

- να διασφαλίζεται ότι κάθε παρτίδα παρασκευάζεται και ελέγχεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος, τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές του οδηγού της ΕΕ για την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική ή την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική τρίτης χώρας που αναγνωρίζεται ως ισοδύναμη δύναμι συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή σύμφωνα με οποιαδήποτε άλλη οικεία νομική απαίτηση πριν διατεθεί στην αγορά, και
- σε περίπτωση που κρίνεται σκόπιμο να διερευνηθεί η ύπαρξη ελαττώματος ή να ανακληθεί μια παρτίδα, να διασφαλίζεται ότι τόσο το Ε.Π. που πιστοποίησε την παρτίδα, όσο και τα σχετικά έγγραφα μπορούν να εντοπισθούν άμεσα.

**Γ. Εισαγωγή**

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

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

9. Σε περίπτωση που ορισμένα στάδια της παρασκευής συντελούνται σε τρίτη χώρα, εξακολουθεί να ισχύει η απαίτηση σύμφωνα με την οποία η παραγωγή και οι έλεγχοι πρέπει να είναι σύμφωνοι προς την άδεια κυκλοφορίας, ο παρασκευαστής να είναι εγκεκριμένος δύναμι της νομοθεσίας της οικείας χώρας και η παρασκευή να διενεργείται βάσει ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμης με της ΕΚ.

10. Σε ορισμένες λέξεις και φράσεις που χρησιμοποιούνται στο παρόν Παράρτημα αποδίδεται συγκεκριμένη σημασία, όπως καθορίζεται στην επεξήγηση όρων.

**Δ. Γενικές παρατηρήσεις**

11. Μια παρτίδα τελικού προϊόντος, προτού απελευθερωθεί, μπορεί να περάσει από διάφορα στάδια παρασκευής, εισαγωγής, ελέγχων και αποθήκευσης, τα οποία

διενεργούνται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις. Κάθε βιομηχανική εγκατάσταση πρέπει να εγκρίνεται δυνάμει μίας ή περισσότερων αδειών παρασκευής και να έχει στη διάθεσή της τις υπηρεσίες τουλάχιστον ενός Ε.Π. Ωστόσο, η ορθή παρασκευή μιας συγκεκριμένης παρτίδας προϊόντος, ανεξαρτήτως του αριθμού των βιομηχανικών εγκαταστάσεων που εμπλέκονται, πρέπει να εμπίπτει στη συνολική μέριμνα του Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της.

12 Διαφορετικές παρτίδες ενός προϊόντος μπορούν να παρασκευαστούν ή να εισαχθούν και να απελευθερωθούν σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Παραδείγματος χάριν, μια Κοινοτική άδεια κυκλοφορίας μπορεί να αναφέρει βιομηχανικές εγκαταστάσεις απελευθέρωσης παρτίδων σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, και μια εθνική άδεια μπορεί επίσης να αναφέρει περισσότερες της μιας βιομηχανικές εγκαταστάσεις απελευθέρωσης. Στην προκειμένη περίπτωση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και κάθε βιομηχανική εγκατάσταση εγκεκριμένη για την απελευθέρωση παρτίδων του προϊόντος πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίζουν τη βιομηχανική εγκατάσταση στην οποία απελευθερώθηκε οποιαδήποτε συγκεκριμένη παρτίδα, καθώς και το Ε.Π. που ήταν υπεύθυνο για την πιστοποίηση της εν λόγω παρτίδας.

13. Το Ε.Π. που πιστοποιεί μια παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της μπορεί να το πράξει βασιζόμενο στην προσωπική γνώση του για κάθε εγκατάσταση και διεργασία που χρησιμοποιείται, στην εμπειρία των εμπλεκόμενων προσώπων και στο σύστημα ποιότητας στο πλαίσιο του οποίου λειτουργούν. Εναλλακτικά το Ε.Π. μπορεί να βασίζεται στην επιβεβαίωση εκ μέρους ενός ή περισσότερων Ε.Π. για τη συμμόρφωση των ενδιάμεσων σταδίων παρασκευής στο πλαίσιο ενός συστήματος ποιότητας το οποίο έχει αποδεχθεί. Η εν λόγω επιβεβαίωση εκ μέρους άλλων Ε.Π. πρέπει να είναι τεκμηριωμένη και να αναφέρει σαφώς τα στοιχεία που επιβεβαιώνονται. Οι συστηματικές διευθετήσεις για την επίτευξη τούτου πρέπει να καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία.

14. Η προαναφερόμενη συμφωνία είναι απαραίτητη κάθε φορά που το Ε.Π. επιθυμεί να βασιστεί στην επιβεβαίωση άλλου Ε.Π. Η συμφωνία πρέπει να είναι σε γενική συμμόρφωση προς το Παράρτημα, Μέρος VII. Το Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να διασφαλίζει ότι οι διατάξεις της συμφωνίας επαληθεύονται. Η μορφή μιας τέτοιας συμφωνίας πρέπει να κατάλληλη για τη σχέση που συνδέει τα μέρη π.χ., δύναται να είναι μια τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας στο πλαίσιο μιας εταιρείας ή επίσημο συμβόλαιο μεταξύ διαφόρων εταιρειών, ακόμη και εντός του ίδιου ομίλου.

15. Η συμφωνία πρέπει να περιλαμβάνει την υποχρέωση του προμηθευτή ενός χύμα ή ενδιάμεσου προϊόντος να κοινοποιεί στον παραλήπτη ή στους παραλήπτες οποιαδήποτε παρέκκλιση, οποιοδήποτε αποτέλεσμα εκτός προδιαγραφών, τυχόν έλλειψη συμμόρφωσης προς την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, έρευνες, παράπονα ή άλλα ζητήματα που πρέπει να συνυπολογιστούν από το Ε.Π. το οποίο είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος.

16. Όταν χρησιμοποιείται μηχανογραφημένο σύστημα για την καταχώριση της πιστοποίησης και της απελευθέρωσης παρτίδων, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερως υπόψη οι κατευθυντήριες γραμμές του Υπαρτημάτων IV.

17. Η πιστοποίηση παρτίδας τελικού προϊόντος βάσει σχετικής άδειας κυκλοφορίας από ένα Ε.Π. εντός ΕΚ/ΕΟΧ δε χρειάζεται να επαναληφθεί στην ίδια παρτίδα, υπό τον όρο ότι η παρτίδα παρέμεινε εντός ΕΚ/ΕΟΧ.

18. Ανεξαρτήτως των ιδιαίτερων ρυθμίσεων που τηρήθηκαν για την πιστοποίηση και την απελευθέρωση παρτίδων, πρέπει να υπάρχει πάντα η δυνατότητα εντοπισμού και ανάκλησης χωρίς καθυστέρηση όλων των προϊόντων που μπορεί να καταστούν επικίνδυνα λόγω ελαττώματος στην ποιότητα της παρτίδας.

### **Ε. Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων παρασκευασμένων εντός της ΕΚ/ΕΟΧ**

#### 19. Το σύνολο της παρασκευής πραγματοποιείται σε μία και μόνη εγκεκριμένη βιομηχανική εγκατάσταση

Όταν όλα τα στάδια παρασκευής και ελέγχου συντελούνται σε μία μόνο βιομηχανική εγκατάσταση, η διενέργεια ορισμένων επαληθεύσεων και ελέγχων μπορεί να ανατίθεται σε άλλους, αλλά το Ε.Π. της εν λόγω βιομηχανικής εγκατάστασης το οποίο πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος παραμένει, κατά κανόνα, προσωπικά υπεύθυνο για τους ελέγχους αυτούς στο πλαίσιο ενός καθορισμένου συστήματος ποιότητας. .σόσο, δύναται, εναλλακτικώς, να λάβει υπόψη τη βεβαίωση των ενδιάμεσων σταδίων εκ μέρους άλλων Ε.Π. στη βιομηχανική εγκατάσταση τα οποία είναι υπεύθυνα για τα συγκεκριμένα στάδια.

#### 20. Διαφορετικά στάδια παρασκευής πραγματοποιούνται σε διαφορετικές βιομηχανικές εγκαταστάσεις εντός της ίδιας εταιρείας

Όταν διάφορα στάδια της παρασκευής μιας παρτίδας πραγματοποιούνται σε διαφορετικές βιομηχανικές εγκαταστάσεις εντός της ίδιας εταιρείας (τα οποία ενδέχεται να καλύπτονται ή να μην καλύπτονται από την ίδια άδεια παραγωγής), ένα Ε.Π. πρέπει να είναι υπεύθυνο για κάθε στάδιο. Η πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος πρέπει να διενεργείται από ένα Ε.Π. του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας που είναι υπεύθυνο για τη διάθεση της παρτίδας στην αγορά, το οποίο δύναται να αναλάβει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια ή να λάβει υπόψη του τη επιβεβαίωση των προηγούμενων σταδίων από τα οικεία Ε.Π. που είναι υπεύθυνα για τα εν λόγω στάδια.

#### 21. Ορισμένα ενδιάμεσα στάδια παρασκευής ανατίθενται με συμβόλαιο σε διαφορετική εταιρεία.

Ένα ή περισσότερα στάδια ενδιάμεσης παραγωγής ή ελέγχου μπορεί να ανατίθενται σε κάτοχο άδειας παραγωγής άλλης εταιρείας. Το Ε.Π. της αναθέτουσας εταιρείας δύναται να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση του σχετικού σταδίου εκ μέρους ενός Ε.Π. του αναδόχου, αλλά εναπόκειται σ' εκείνον η ευθύνη να διασφαλίσει ότι το εν λόγω έργο διενεργείται σύμφωνα με τους όρους γραπτής συμφωνίας. Η παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να πιστοποιείται από ένα Ε.Π. του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας που είναι υπεύθυνο για τη διάθεση της παρτίδας στην αγορά.

22. Μια παρτίδα χύμα προϊόντος συσκευάζεται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις, σε περισσότερες παρτίδες τελικού προϊόντος οι οποίες απελευθερώνονται βάσει ενιαίας άδειας κυκλοφορίας.

Τούτο μπορεί να συμβεί, π.χ., βάσει μιας εθνικής άδειας κυκλοφορίας όταν όλες οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις συσκευασίας βρίσκονται σε ένα κράτος μέλος, ή στο πλαίσιο μιας κοινοτικής άδειας κυκλοφορίας όταν οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις βρίσκονται σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη.

22.1 Σύμφωνα με μία εναλλακτική λύση, το Ε.Π. του κατόχου της άδειας παρασκευής που παράγει την παρτίδα χύμα προϊόντος δύναται να πιστοποιεί όλες τις παρτίδες τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή τους. Προς τούτο, δύναται είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής είτε να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση της συσκευασίας εκ μέρους των Ε.Π. των βιομηχανικών εγκαταστάσεων συσκευασίας.

22.2 Μια άλλη εναλλακτική λύση είναι να πιστοποιείται κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από τη απελευθέρωσή της στην αγορά από ένα Ε.Π. του παρασκευαστή που διενήργησε την τελική εργασία. Προς τούτο, μπορεί είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής ή να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση της παρτίδας χύμα προϊόντος εκ μέρους ενός Ε.Π. του παρασκευαστή της παρτίδας χύμα προϊόντος.

22.3 Σε όλες τις περιπτώσεις συσκευασίας σε διαφορετικές βιομηχανικές εγκαταστάσεις βάσει ενιαίας άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να υπάρχει ένα άτομο, κατά κανόνα ένα Ε.Π. του παρασκευαστή της παρτίδας χύμα προϊόντος, το οποίο να έχει τη συνολική ευθύνη για όλες τις παρτίδες τελικού προϊόντος που έχουν απελευθερωθεί οι οποίες προέρχονται από μία παρτίδα χύμα προϊόντος. Το καθήκον του εν λόγω προσώπου είναι να είναι ενήμερο για κάθε πρόβλημα ποιότητας που αναφέρεται σε οποιαδήποτε από τις παρτίδες του τελικού προϊόντος και να συντονίζει κάθε απαραίτητη ενέργεια που προκύπτει λόγω προβλήματος με την παρτίδα χύμα προϊόντος. Παρά το γεγονός ότι οι αριθμοί παρτίδας του χύμα και του τελικού προϊόντος δεν είναι απαραίτητως οι ίδιοι, πρέπει να υπάρχει τεκμηριωμένος σύνδεσμος μεταξύ των δύο αριθμών, ώστε να καθίσταται εφικτή η ανίχνευση από την επιθεώρηση.

23. Μια παρτίδα χύμα προϊόντος συσκευάζεται σε διάφορες βιομηχανικές εγκαταστάσεις, σε περισσότερες παρτίδες τελικού προϊόντος οι οποίες απελευθερώνονται βάσει διαφορετικών αδειών κυκλοφορίας.

Τούτο μπορεί να συμβεί, π.χ., όταν ένας πολυεθνικός φορέας κατέχει εθνικές άδειες κυκλοφορίας για ένα προϊόν σε διάφορα κράτη μέλη ή όταν ένας παρασκευαστής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων κοινόχρηστης ονομασίας αγοράζει χύμα προϊόντα και τα συσκευάζει και τα απελευθερώνει στη συνέχεια προς πώληση δυνάμει δικής του άδειας κυκλοφορίας.

23.1 Ένα Ε.Π. του παρασκευαστή που πραγματοποιεί τη συσκευασία η το οποίο πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος δύναται είτε να αναλάβει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής είτε να λάβει υπόψη την επιβεβαίωση της



παρτίδας χύμα προϊόντος εκ μέρους ενός Ε.Π. του παρασκευαστή του χύμα προϊόντος.

23.2 Οποιοδήποτε πρόβλημα εντοπιστεί σε παρτίδα τελικού προϊόντος και το οποίο ενδέχεται να εμφανίστηκε στην παρτίδα χύμα προϊόντος πρέπει να κοινοποιείται στο Ε.Π. που είναι υπεύθυνο για την επιβεβαίωση της παρτίδας χύμα προϊόντος. Αυτό το Ε.Π. πρέπει στη συνέχεια να αναλάβει κάθε απαραίτητη ενέργεια ως προς όλες τις παρτίδες τελικού προϊόντος που παρήχθησαν από την ύποπτη παρτίδα χύμα προϊόντος. Η εν λόγω ρύθμιση πρέπει να ορίζεται σε γραπτή συμφωνία.

24. Μια παρτίδα τελικού προϊόντος αγοράζεται και διατίθεται στην αγορά από κάτοχο άδειας παραγωγής σύμφωνα με τη δική του άδεια κυκλοφορίας.

Τούτο μπορεί να συμβεί, π.χ., εφόσον μια εταιρεία παροχής προϊόντων κοινόχρηστης ονομασίας κατέχει άδεια κυκλοφορίας για προϊόντα που παρασκευάζονται από άλλη εταιρεία, αγοράζει τελικά προϊόντα τα οποία δεν έχουν πιστοποιηθεί βάσει της άδειας κυκλοφορίας της και τα απελευθερώνει δυνάμει της δικής της άδειας παρασκευής σύμφωνα με τη δική της άδεια κυκλοφορίας.

Στην προκειμένη περίπτωση, ένα Ε.Π. του αγοραστή πρέπει να πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της. Προς τούτο, μπορεί είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής είτε να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση της παρτίδας από το Ε.Π. του πωλητή-παρασκευαστή.

25 Το εργαστήριο ελέγχου της ποιότητας και οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις παραγωγής είναι εγκεκριμένες με διαφορετικές άδειες παραγωγής.

Ένα Ε.Π. που πιστοποιεί την παρτίδα τελικού προϊόντος μπορεί είτε να αναλαμβάνει προσωπική ευθύνη για τους εργαστηριακούς ελέγχους είτε να λαμβάνει υπόψη την επιβεβαίωση εκ μέρους άλλου Ε.Π. για τους ελέγχους και τα αποτελέσματα. Το άλλο εργαστήριο και το Ε.Π. δεν είναι απαραίτητο να βρίσκονται στο ίδιο κράτος μέλος με τον κάτοχο της άδειας παραγωγής ο οποίος απελευθερώνει την παρτίδα. Ελλείψει τέτοιας επιβεβαίωσης, το Ε.Π. πρέπει να έχει ίδια γνώση του εργαστηρίου και των οικείων διαδικασιών του σχετικά με το προς πιστοποίηση τελικό προϊόν.

**ΣΤ. Έλεγχος παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που εισάγονται από τρίτη χώρα**

26 Γενικές παρατηρήσεις

(α) Η εισαγωγή τελικών προϊόντων πρέπει να διενεργείται από εισαγωγέα, όπως ορίζεται στην επεξήγηση όρων του παρόντος παραρτήματος.

(β). Κάθε παρτίδα εισαγόμενου τελικού προϊόντος πρέπει να πιστοποιείται από ένα Ε.Π. του εισαγωγέα πριν από την απελευθέρωσή της προς πώληση εντός ΕΚ/ΕΟΧ.

(γ). Με την επιφύλαξη συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της Κοινότητας και της τρίτης χώρας δείγματα από κάθε παρτίδα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο εντός ΕΚ/ΕΟΧ πριν από την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος από ένα

Ε.Π. Η εισαγωγή και οι έλεγχοι δεν είναι απαραίτητο να διενεργούνται στο ίδιο κράτος μέλος.

(δ) Οι κατευθυντήριες γραμμές που παρέχονται στο παρόν τμήμα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται, όπως προβλέπεται, στην εισαγωγή μερικών παρασκευασμένων προϊόντων.

27. Εισαγωγή πλήρους παρτίδας ή του πρώτου μέρους παρτίδας κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Η παρτίδα ή το τμήμα παρτίδας πρέπει να πιστοποιούνται από ένα Ε.Π. του εισαγωγέα πριν από την απελευθέρωσή τους. Το εν λόγω Ε.Π. δύναται να λαμβάνει υπόψη τη βεβαίωση της επαλήθευσης, της δειγματοληψίας ή των ελέγχων της εισαγόμενης παρτίδας εκ μέρους ενός Ε.Π. άλλου κατόχου άδειας παραγωγής (πχ. εντός της ΕΚ/ΕΟΧ).

28. Μέρος μιας παρτίδας τελικού προϊόντος εισάγεται αφού έχει προηγουμένως εισαχθεί άλλο μέρος της ίδιας παρτίδας στο ίδιο ή σε άλλο μέρος.

(α) Ένα Ε.Π. του εισαγωγέα που παραλαμβάνει μεταγενέστερο μέρος της παρτίδας μπορεί να λαμβάνει υπόψη τους ελέγχους και την πιστοποίηση εκ μέρους Ε.Π. του πρώτου μέρους της παρτίδας. Στην προκειμένη περίπτωση, το Ε.Π. πρέπει να διασφαλίζει, βάσει αποδείξεων, ότι τα δύο μέρη προέρχονται πράγματι από την ίδια παρτίδα, ότι το μεταγενέστερο μέρος μεταφέρθηκε υπό τις ίδιες συνθήκες με το πρώτο μέρος και ότι τα δείγματα που ελέγχθηκαν είναι αντιπροσωπευτικά της όλης παρτίδας.

(β) Οι συνθήκες της παραγράφου (α) είναι πιθανότερο να τηρούνται εφόσον ο παρασκευαστής στην τρίτη χώρα και ο εισαγωγέας ή οι εισαγωγείς στην ΕΚ ή στον ΕΟΧ ανήκουν στον ίδιο φορέα που λειτουργεί στο πλαίσιο εταιρικού συστήματος διασφάλισης της ποιότητας. Εάν το Ε.Π. δεν είναι σε θέση να εγγυηθεί την τήρηση των συνθηκών της παραγράφου (α), κάθε μέρος της παρτίδας πρέπει να εξετάζεται ως ξεχωριστή παρτίδα.

(γ). Εφόσον διαφορετικά μέρη της παρτίδας απελευθερώνονται βάσει της ίδιας άδειας κυκλοφορίας, ένα άτομο, κατά κανόνα ένα Ε.Π. του εισαγωγέα του πρώτου μέρους της παρτίδας, πρέπει να αναλάβει πλήρη ευθύνη προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τηρούνται αρχεία σχετικά με την εισαγωγή όλων των μερών της παρτίδας και ότι η διανομή όλων των μερών της παρτίδας είναι ανιχνεύσιμη εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Το Ε.Π. πρέπει να λαμβάνει γνώση οποιουδήποτε προβλήματος ποιότητας αναφερθεί για οποιοδήποτε μέρος της παρτίδας και πρέπει να συντονίζει κάθε απαραίτητη ενέργεια σχετικά με τα εν λόγω προβλήματα και την επίλυσή τους. Τούτο πρέπει να εξασφαλίζεται με γραπτή συμφωνία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων εισαγωγέων.

29. Τόπος διεξαγωγής της δειγματοληψίας για τη διενέργεια ελέγχων εντός ΕΚ/ΕΟΧ

(α) Τα δείγματα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας και να υποβάλλονται σε ελέγχους εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Για να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας ενδέχεται να είναι προτιμότερο, να λαμβάνονται ορισμένα δείγματα κατά

την διαδικασία της παραγωγής στην τρίτη χώρα. Τα δείγματα για τη διενέργεια δοκιμής στεριότητας, π.χ., θα ήταν ίσως καλύτερο να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της πλήρωσης. Ωστόσο, για να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας μετά την αποθήκευση και τη μεταφορά, ορισμένα δείγματα πρέπει επίσης να λαμβάνονται μετά την παραλαβή της παρτίδας στην ΕΚ ή στον ΕΟΧ.

(β) Σε περίπτωση που δείγματα λαμβάνονται σε τρίτη χώρα, πρέπει είτε να αποστέλλονται με την παρτίδα που αντιπροσωπεύουν και υπό τις ίδιες συνθήκες με αυτήν, είτε, εάν αποστέλλονται ξεχωριστά, να αποδεικνύεται ότι τα δείγματα εξακολουθούν να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας, π.χ. με τον καθορισμό και την παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης και αποστολής. Εφόσον το Ε.Π. επιθυμεί να βασιστεί στους ελέγχους των δειγμάτων που ελήφθησαν σε τρίτη χώρα, τούτο πρέπει να αιτιολογείται βάσει τεχνικών λόγων.

#### **Z. Έλεγχοι παρτίδων και απελευθέρωση προϊόντων που έχουν εισαχθεί από τρίτη χώρα με την οποία η ΕΚ έχει συνάψει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης (ΣΑΑ)**

30. Με την επιφύλαξη αντίθετων διατάξεων της συμφωνίας, η ΣΑΑ δεν αίρει την απαίτηση για το Ε.Π. εντός της ΕΚ/ΕΟΧ να πιστοποιεί μια παρτίδα πριν από την απελευθέρωσή της προς πώληση ή διάθεση εντός ΕΚ/ΕΟΧ. Ωστόσο, με την επιφύλαξη λεπτομερειών της συγκεκριμένης συμφωνίας, το Ε.Π. του εισαγωγέα δύναται να βασίζεται στην επιβεβαίωση του παρασκευαστή ότι η παρτίδα έχει παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας της και τους ΚΚΠ της τρίτης χώρας και, ως εκ τούτου, δεν κρίνεται απαραίτητη η επανάληψη του συνόλου των ελέγχων. Το Ε.Π. μπορεί να πιστοποιεί την προς απελευθέρωση παρτίδα εφόσον ικανοποιείται με την εν λόγω επιβεβαίωση και εφόσον η παρτίδα έχει μεταφερθεί με τις απαιτούμενες συνθήκες και έχει παραληφθεί και αποθηκευθεί εντός ΕΚ/ΕΟΧ από εισαγωγέα, όπως ορίζεται στο μέρος Η.

31 Άλλες διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών παραλαβής και πιστοποίησης των μερικών παρτίδων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και/ή σε διαφορετικά μέρη, πρέπει να είναι ίδιες όπως στο μέρος ΣΤ.

#### **Η. Συνήθη καθήκοντα του Ειδικευμένου Προσώπου**

32 Πριν πιστοποιήσει μια παρτίδα που πρόκειται να απελευθερωθεί, το Ε.Π. πρέπει να διασφαλίσει, με αναφορά στις παραπάνω κατευθυντήριες γραμμές, ότι τηρούνται τουλάχιστον οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) η παρτίδα και η παραγωγή της συμμορφώνονται προς τις προδιαγραφές της άδειας κυκλοφορίας (συμπεριλαμβανομένης και της άδειας εισαγωγής όπου απαιτείται)

β) η παραγωγή συντελέστηκε σύμφωνα με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική ή, σε περίπτωση παρτίδας που εισήχθη από τρίτη χώρα, σύμφωνα με τα πρότυπα Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής που είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με την κοινοτική Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική

γ) οι κύριες διαδικασίες παραγωγής και ελέγχων έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους και έχουν ληφθεί υπόψη οι πραγματικές συνθήκες παραγωγής και τα έγγραφα τεκμηρίωσης σχετικά με την παραγωγή·

δ) οποιοσδήποτε παρεκκλίσεις ή σχεδιασμένες αλλαγές στην παραγωγή ή στον έλεγχο της ποιότητας έχουν εγκριθεί από τα αρμόδια υπεύθυνα άτομα σύμφωνα με ένα καθορισμένο σύστημα. Οποιοσδήποτε αλλαγές που συνεπάγονται τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας ή της άδειας παραγωγής έχουν κοινοποιηθεί στην αρμόδια αρχή και έχουν λάβει την έγκρισή της·

ε) έχουν διενεργηθεί όλοι οι έλεγχοι και όλες οι δοκιμές που απαιτούνται, καθώς και κάθε επιπλέον δειγματοληψία, επιθεώρηση, δοκιμή ή έλεγχος λόγω παρεκκλίσεων ή προγραμματισμένων αλλαγών·

στ) έχουν συμπληρωθεί όλα τα απαραίτητα έγγραφα τεκμηρίωσης σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο της ποιότητας και έχουν εγκριθεί από το προς τούτο εξουσιοδοτημένο προσωπικό·

ζ) έχουν διενεργηθεί όλες οι επιθεωρήσεις, όπως απαιτείται από το σύστημα διασφάλισης της ποιότητας·

η) επιπροσθέτως, το Ε.Π. πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιονδήποτε άλλο παράγοντα που γνωρίζει και που αφορά στην ποιότητα της παρτίδας.

Το Ε.Π. δύναται να αναλαμβάνει επιπλέον καθήκοντα σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία ή τις διοικητικές διαδικασίες.

33. Το Ε.Π. που βεβαιώνει τη συμμόρφωση ενός ενδιάμεσου σταδίου της παραγωγής, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 13, έχει τις ίδιες υποχρεώσεις με τις προαναφερόμενες σε σχέση με το εν λόγω στάδιο, εκτός εάν άλλως ορίζεται στη συμφωνία μεταξύ των Ε.Π..

34. Το Ε.Π. πρέπει να ενημερώνει τις γνώσεις και την πείρα του υπό το φως της τεχνικής και επιστημονικής προόδου, καθώς και των αλλαγών στη διαχείριση της ποιότητας σχετικά με τα προϊόντα που καλείται να πιστοποιήσει.

35. Εάν το Ε.Π. κληθεί να πιστοποιήσει παρτίδα ενός τύπου προϊόντος με το οποίο δεν είναι εξοικειωμένο, π.χ. επειδή ο παρασκευαστής για τον οποίο εργάζεται εισάγει νέα σειρά προϊόντων ή επειδή αρχίζει να εργάζεται για διαφορετικό παρασκευαστή, πρέπει κατ' αρχάς να διασφαλίσει ότι έχει αποκτήσει τις απαιτούμενες γνώσεις και την απαραίτητη πείρα για να εκπληρώσει τα συγκεκριμένα καθήκοντά του.

Σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις, το Ε.Π. ενδέχεται να κληθεί να κοινοποιήσει στις αρχές τις αλλαγές αυτές και μπορεί να υποβληθεί σε ανανέωση της έγκρισής του.

## Θ. Επεξήγηση όρων

Ορισμένες λέξεις και φράσεις στο παρόν παράρτημα χρησιμοποιούνται με την παρακάτω ιδιαίτερη σημασία.

**Παρτίδα χύμα προϊόντος:** παρτίδα προϊόντος, μεγέθους που περιγράφεται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, είτε έτοιμου προς συσκευασία σε τελικούς περιέκτες ή σε μεμονωμένους περιέκτες έτοιμους προς συσκευασία σε τελικές συσκευασίες. (Μία παρτίδα χύμα προϊόντος μπορεί, π.χ., να αποτελείται από χύμα ποσότητα υγρού προϊόντος, από στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές, όπως δισκία ή κάψουλες, ή από γεμισμένες φύσιγγες).

**Πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος:** η πιστοποίηση σε ένα μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο από ένα Ε.Π., όπως ορίζεται στο άρθρο 22 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ και στο άρθρο 30 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, πριν από την απελευθέρωση της παρτίδας προς πώληση ή διανομή.

**Επιβεβαίωση:** ευνυπόγραφη δήλωση σύμφωνα με την οποία μια διεργασία ή ένας έλεγχος διενεργήθηκε σύμφωνα με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική και τη σχετική άδεια κυκλοφορίας, όπως συμφωνήθηκε γραπτώς με το αρμόδιο Ε.Π. για την πιστοποίηση της παρτίδας τελικού προϊόντος πριν από την απελευθέρωσή της. *Επιβεβαιώνω και επιβεβαιωθείσα έχουν ισοδύναμη σημασία.*

**Παρτίδα τελικού προϊόντος:** με αναφορά στον έλεγχο του τελικού προϊόντος, μια παρτίδα τελικού προϊόντος καθορίζεται στο μέρος 2, τμήμα Ε 1 των παραρτημάτων των οδηγιών 75/318/ΕΟΚ και 81/852/ΕΟΚ. Στο πλαίσιο του παρόντος παραρτήματος, ο όρος δηλώνει συγκεκριμένα την προς απελευθέρωση παρτίδα προϊόντος στην τελική συσκευασία της.

**Εισαγωγέας:** ο κάτοχος της άδειας που απαιτείται δυνάμει του άρθρου 16, παράγραφος 3, της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή του άρθρου 24, παράγραφος 3, της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ για την εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων από τρίτες χώρες.

**Συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης (ΣΑΑ):** η "ενδεικνυόμενη συμφωνία" μεταξύ της Κοινότητας και μιας τρίτης χώρας-εξαγωγέα που αναφέρεται στο άρθρο 22, παράγραφος 1, της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ και στο άρθρο 30 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

**Ειδικευμένο πρόσωπο (Ε.Π.):** το πρόσωπο που ορίζεται στο άρθρο 21 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή στο άρθρο 29 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

**ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Χ****(Παράρτημα, ΜΕΡΟΣ V παράγραφος 60)****ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ****A. Αρχή**

1. Ο ορισμός της "παραμετρικής αποδέσμευσης" που χρησιμοποιείται στο Υποπαράρτημα αυτό βασίζεται σ' αυτόν που προτάθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Ποιότητας: "Η παραμετρική αποδέσμευση είναι ένα σύστημα αποδέσμευσης που επιβεβαιώνει ότι το προϊόν έχει την επιθυμητή ποιότητα, η οποία βασίζεται σε πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας παραγωγής, που είναι συμμορφωμένη με τις ειδικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.
2. Η παραμετρική αποδέσμευση πρέπει να συμμορφώνεται με τις βασικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, με παραρτήματα που πρέπει να εφαρμόζονται καθώς και με τις οδηγίες αυτού του Υποπαρτημάτος.

**B. Παραμετρική Αποδέσμευση**

3. Είναι αποδεκτό ότι ένα περιεκτικό σύνολο των δοκιμών και ελέγχων που γίνονται κατά τη διάρκεια μιας παραγωγικής διαδικασίας, δίνει μεγαλύτερη ασφάλεια ότι το τελικό προϊόν είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές του, από τον έλεγχο του τελικού προϊόντος.
4. Η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί να γίνεται για συγκεκριμένες παραμέτρους ως εναλλακτική λύση των δοκιμών ρουτίνας των τελικών προϊόντων. Η έγκριση για παραμετρική αποδέσμευση πρέπει να δίνεται, να απορρίπτεται ή αποσύρεται από τα υπεύθυνα άτομα για την αξιολόγηση προϊόντων μαζί με τους επιθεωρητές Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

**Γ. Παραμετρική Αποδέσμευση για στείρα προϊόντα**

5. Αυτό το τμήμα αφορά μόνο το μέρος της παραμετρικής αποδέσμευσης που ασχολείται με την αποδέσμευση ρουτίνας των τελικών προϊόντων χωρίς τη διεξαγωγή του ελέγχου στειρότητας. Η κατάργηση αυτή του ελέγχου στειρότητας είναι έγκυρη μόνο όταν έχει αποδειχθεί ότι οι προκαθορισμένες αξιολογημένες συνθήκες στειρότητας έχουν επιτευχθεί.
6. Ο έλεγχος στειρότητας δίνει μόνο τη δυνατότητα ανακάλυψης ενός μεγάλου σφάλματος του συστήματος διασφάλισης στειρότητας λόγω των στατιστικών περιορισμών της μεθόδου.
7. Η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί να επιτραπεί όταν οι πληροφορίες που αποδεικνύουν τη σωστή παρασκευή της παρτίδας, παρέχουν ικανοποιητική

εξασφάλιση από μόνες τους, ότι η διαδικασία που έχει σχεδιαστεί και αξιολογηθεί για να επιβεβαιώνει τη στειρότητα του προϊόντος, έχει επιτευχθεί.

8. Στο παρόν στάδιο η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί μόνο να εγκριθεί για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη.
9. Μέθοδοι αποστείρωσης που είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, οι οποίες χρησιμοποιούν ατμό, ξηρή θερμότητα ή ιονίζουσα ακτινοβολία μπορούν να εξεταστούν για παραμετρική αποδέσμευση.
10. Είναι απίθανο ένα εντελώς νέο προϊόν να θεωρηθεί κατάλληλο για παραμετρική αποδέσμευση, γιατί μια περίοδος με ικανοποιητικά αποτελέσματα του ελέγχου στειρότητας, είναι μέρος των κριτηρίων αποδοχής. Σε περιπτώσεις που ένα νέο προϊόν έχει μικρή διαφοροποίηση για τη διασφάλιση στειρότητας τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχετικές υπάρχουσες πληροφορίες από τον έλεγχο στειρότητας άλλων προϊόντων.
11. Πρέπει να γίνεται "ανάλυση κινδύνου" στα συστήματα διασφάλισης στειρότητας, η οποία να εστιάζεται στην εκτίμηση της αποδέσμευσης μη-στείρων προϊόντων.
12. Ο παρασκευαστής κατασκευαστής πρέπει να έχει καλό ιστορικό συμμόρφωσης με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.
13. Όταν αξιολογείται η συμμόρφωση με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το ιστορικό της μη-στειρότητας προϊόντων και των αποτελεσμάτων των ελέγχων στειρότητας που διεξήχθησαν στο συγκεκριμένο προϊόν και προϊόντων που παρουσιάζονται με όμοια ή παρόμοια συστήματα διασφάλισης στειρότητας.
14. Στο υποστατικό παρασκευής και αποστείρωσης πρέπει να είναι παρόντες ένας προσοντούχος πεπειραμένος στη διασφάλιση της στειρότητας μηχανικός και ένας προσοντούχος μικροβιολόγος.
15. Ο σχεδιασμός και η αρχική αξιολόγηση ενός προϊόντος, πρέπει να διασφαλίζουν ότι η ακεραιότητα διατηρείται υπό όλες τις σχετικές συνθήκες.
16. Το σύστημα ελέγχου των αλλαγών πρέπει να απαιτεί αναθεώρηση των αλλαγών από το προσωπικό που διασφαλίζει τη στειρότητα.
17. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που να ελέγχει τη μικροβιολογική μόλυνση του προϊόντος πριν την αποστείρωση.
18. Δεν πρέπει να υπάρχει πιθανότητα ανάμιξης των αποστειρωμένων και μη προϊόντων. Αυτή τη διαβεβαίωση μπορούν να μας την παρέχουν φυσικοί φραγμοί ή επικυρωμένα ηλεκτρονικά συστήματα.
19. Τα αρχεία των αποστειρώσεων πρέπει να ελέγχονται για τη συμμόρφωση τους με τις προδιαγραφές από δύο τουλάχιστο ανεξάρτητα συστήματα. Αυτά

τα συστήματα μπορεί να αποτελούνται από δυο πρόσωπα ή από ένα επικυρωμένο ηλεκτρονικό υπολογιστή και ένα πρόσωπο.

20. Τα ακόλουθα επιπρόσθετα στοιχεία πρέπει να επιβεβαιώνονται πριν την αποδέσμευση κάθε παρτίδας προϊόντος:

- Όλοι οι προγραμματισμένοι έλεγχοι συντήρησης και δοκιμασίες ρουτίνας του αποστειρωτή έχουν ολοκληρωθεί.
- Όλες οι επιδιορθώσεις και τροποποιήσεις έχουν εγκριθεί από το μηχανικό υπεύθυνο για τη διασφάλιση της στειρότητας και το μικροβιολόγο.
- Όλα τα όργανα είναι βαθμονομημένα.
- Ο αποστειρωτής έχει πρόσφατα επικυρωθεί για το φορτίο του προϊόντος που αποστειρώνεται.

21. Όταν παραχωρηθεί παραμετρική αποδέσμευση, η απόφαση για την αποδέσμευση ή απόρριψη μιας παρτίδας πρέπει να βασίζεται στις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Η μη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές της παραμετρικής αποδέσμευσης δεν μπορεί να ανατραπεί από την επιτυχία του ελέγχου στειρότητας.

#### **Δ. Επεξήγηση όρων**

##### Παραμετρική Αποδέσμευση

Λέγοντας "παραμετρική αποδέσμευση" εννοούμε ένα σύστημα αποδέσμευσης που επιβεβαιώνει ότι το προϊόν έχει την επιθυμητή ποιότητα, η οποία βασίζεται σε πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας παραγωγής και στη συμμόρφωση με τις ειδικές απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.

##### Σύστημα Διασφάλισης Στειρότητας

Είναι το σύνολο των ρυθμίσεων που γίνονται για τη διασφάλιση της στειρότητας των προϊόντων.

Για προϊόντα που αποστειρώνονται στο τελικό περιέκτη ισχύουν τα ακόλουθα στάδια:

1. Σχεδιασμός προϊόντος
2. Γνώση και αν είναι δυνατό μικροβιολογικός έλεγχος των πρώτων υλών και βοηθητικών μέσων (π.χ. αέρια, λιπαντικά)
3. Περιορισμός της μόλυνσης της παραγωγικής διαδικασίας για να αποφευχθεί η ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός των μικροοργανισμών στο προϊόν. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με:
  - ο Καθαρισμό των επιφανειών που έρχονται σε επαφή με το προϊόν
  - ο Παρεμπόδιση της μόλυνσης του αέρα με τη χρησιμοποίηση καθαρών χώρων.



- ο Χρησιμοποίηση ορίων χρόνου για τις διαφορές διαδικασίες.
  - ο Στάδια διήθησης όπου είναι εφαρμόσιμο.
4. Παρεμπόδιση της ανάμιξης στείρων και μη-στείων προϊόντων.
  5. Διατήρηση της ακεραιότητας του προϊόντος.
  6. Διαδικασία αποστείρωσης.
  7. Το σύνολο του Συστήματος Ποιότητας το οποίο περιέχει το Σύστημα Διασφάλισης Στειρότητας π.χ. έλεγχο των αλλαγών, εκπαίδευση, γραπτές διαδικασίες, έλεγχους αποδέσμευσης, προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση, ανάλυση σφαλμάτων, παρεμπόδιση ανθρώπινου λάθους, επικύρωση, βαθμονόμηση κλπ.