

Αριθμός 426

**Ο ΠΕΡΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ (ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ,
ΠΡΟΜΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΙΜΩΝ) ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ 2001 ΕΩΣ (ΑΡ.3) ΤΟΥ 2006**

Διάταγμα δυνάμει του άρθρου 103Α

Ο Υπουργός Υγείας, ασκώντας τις εξουσίες που του
70(Ι) του 2001 παρέχονται από το άρθρο 103Α του περί Φαρμάκων
83(Ι) του 2002 Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και
35(Ι) του 2004 Τιμών) Νόμου του 2001 έως (Αρ.3) του 2006, εκδίδει το
78(Ι) του 2004 ακόλουθο Διάταγμα:
100(Ι) του 2004
263(Ι) του 2004
13(Ι) του 2005
28(Ι) του 2005
122(Ι) του 2005
20(Ι) του 2006
75(Ι) του 2006
104(Ι) του 2006

Συνοπτικός
τίτλος.

1. Το παρόν Διάταγμα θα αναφέρεται ως το περί
Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Κανόνες Ορθής
Παρασκευαστικής Πρακτικής) Διάταγμα του 2006.

Επίσημη
Εφημερίδα
Παράρτημα
Τρίτο(Ι)
30.4.2004

2.-(1) Το Παράρτημα των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης
Χρήσης (Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική) Κανονισμών του
2004, μετονομάζεται σε «ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΒΑΣΙΚΕΣ
ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ»

(2) Το «Μέρος Ι: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ», του
Παραρτήματος Ι τροποποιείται με την προσθήκη του νέου
«Κεφαλαίου Ε: Ανασκόπηση ποιότητας των προϊόντων»,

αμέσως μετά το «Κεφάλαιο Δ: Έλεγχος Ποιότητας», όπως αναφέρεται στο Επισυνημμένο 1 του παρόντος Διατάγματος.

(3) Το «Μέρος VI: ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ», του Παραρτήματος I τροποποιείται με την προσθήκη του νέου «Κεφαλαίου Z: Πρόγραμμα συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας», αμέσως μετά το «Κεφάλαιο ΣΤ: Έλεγχος», όπως αναφέρεται στο Επισυνημμένο 2 του παρόντος Διατάγματος.

(4) Προστίθεται το ακόλουθο νέο Παράρτημα II:
«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΩΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ», όπως αναφέρεται στο Επισυνημμένο 3 του παρόντος Διατάγματος.

(5) Προστίθεται στα Υποπαραρτήματα των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική) Κανονισμών του 2004 το ακόλουθο νέο Υποπαράρτημα:
«Υποπαράρτημα XVI: ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗΣ», όπως αναφέρεται στο Επισυνημμένο 4 του παρόντος Διατάγματος

Έναρξη ισχύος. 4. Το παρόν Διάταγμα τίθεται σε ισχύ από την ημερομηνία δημοσίευσής του στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας.

ΕΠΙΣΥΝΗΜΕΝΟ 1**“Ε. Ανασκόπηση ποιότητας των προϊόντων**

9. Πρέπει να γίνεται τακτική, περιοδική ή συνεχής ανασκόπηση της ποιότητας, όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που κατέχουν άδεια κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων αυτών που προορίζονται μόνο για εξαγωγές, με απώτερο στόχο την διακρίβωση της συνέχειας των ισχυουσών διαδικασιών, της καταλληλότητας των ισχυουσών προδιαγραφών για πρώτες ύλες και τελικά προϊόντα, όπως και για να διαφανεί οποιαδήποτε τάση που δυνατόν να υπάρχει και η πρόοδος που επιτεύχθηκε στα προϊόντα και στη διαδικασία παραγωγής. Τέτοιες ανασκοπήσεις ποιότητας πρέπει να γίνονται και να καταγράφονται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες ανασκοπήσεις. Πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- ανασκόπηση των πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας που χρησιμοποιούνται για ένα προϊόν , ιδίως εκείνων που προέρχονται από νέες πηγές.
- ανασκόπηση των κρίσιμων ελέγχων κατά την διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής και των αποτελεσμάτων των τελικών προϊόντων.
- ανασκόπηση όλων των παρτίδων που απέτυχαν να συμμορφωθούν με τις καθιερωμένες προδιαγραφές και οι διερευνήσεις τους.
- ανασκόπηση όλων των σημαντικών αποκλίσεων ή μη συμμορφώσεων, οι σχετικές διερευνήσεις τους και η αποτελεσματικότητα των διορθωτικών και προληπτικών μέτρων που έχουν ληφθεί.

- ανασκόπηση όλων των αλλαγών που έγιναν στις διαδικασίες παραγωγής ή αναλυτικές μεθόδους.
- ανασκόπηση όλων των τροποποιήσεων στις άδειες κυκλοφορίας που υποβλήθηκαν/ παραχωρήθηκαν /απορρίφθηκαν περιλαμβανομένων αυτών που προορίζονται για φακέλους εγγραφής σε τρίτες χώρες (εξαγωγές μόνον).
- ανασκόπηση των αποτελεσμάτων του προγράμματος παρακολούθησης της σταθερότητας και οποιεσδήποτε αρνητικές τάσεις.
- ανασκόπηση όλων των επιστροφών που σχετίζονται με προβλήματα ποιότητας καθώς και των παραπόνων και ανακλήσεων και των διερευνήσεων που έγιναν για αυτά.
- ανασκόπηση της επάρκειας οποιονδήποτε άλλων προηγούμενων διορθωτικών μέτρων για διαδικασίες παραγωγής ή εξοπλισμό.
- για νέες εκδόσεις αδειών κυκλοφορίας και τροποποιήσεων στις άδειες κυκλοφορίας, ανασκόπηση των υποχρεώσεων που απορρέουν μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας.
- η κατάσταση καταλληλότητας του εξοπλισμού και βοηθητικών συστημάτων όπως HVAC, νερό , συμπιεσμένος αέρας κλπ.
- ανασκόπηση των τεχνικών συμφωνιών για επιβεβαίωση ότι είναι ενημερωμένες.

Ο παρασκευαστής και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, εάν είναι διαφορετικός, πρέπει να αξιολογήσουν τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης και να κρίνουν εάν πρέπει να ληφθούν οποιαδήποτε διορθωτικά ή προληπτικά μέτρα ή κατά πόσο πρέπει να γίνει οποιαδήποτε επαναξιολόγηση. Οι λόγοι για τέτοια διορθωτικά μέτρα πρέπει να

τεκμηριώνονται και να καταγράφονται. Τα συμφωνηθέντα διορθωτικά και προληπτικά μέτρα πρέπει να ολοκληρώνονται μέσα σε λογικά χρονικά πλαίσια ούτως ώστε να είναι αποτελεσματικά. Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες χειρισμού για την διαρκή παρακολούθηση αυτών των διορθωτικών μέτρων και η αποτελεσματικότητα αυτών των χειρισμών πρέπει να αξιολογείται κατά την διάρκεια της αυτοεπιθεώρησης. Οι ανασκοπήσεις ποιότητας μπορούν να ομαδοποιούνται, π.χ. για στερεές μορφές, υγρές μορφές, στείρα προϊόντα κλπ, όπου υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση.

Όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν είναι ο ίδιος με τον παρασκευαστή, πρέπει να υπάρχει τεχνική συμφωνία μεταξύ τους, η οποία να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες για τη διεξαγωγή αυτών των ανασκοπήσεων ποιότητας. Το ειδικευμένο πρόσωπο, που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση των τελικών παρτίδων, μαζί με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να είναι σε θέση να βεβαιώσουν ότι η ανασκόπηση ποιότητας διεξάγεται στα καθορισμένα χρονικά πλαίσια και είναι ακριβής.»

ΕΠΙΣΥΝΗΜΕΝΟ 2

[Προσθήκη του νέου Κεφαλαίου Z στο Μέρος VI: ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ του Παραρτήματος I: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ]

« Z. Πρόγραμμα συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας

25. Μετά από την κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της σταθερότητας τους σύμφωνα με ένα κατάλληλο συνεχές πρόγραμμα το οποίο θα επιτρέπει τον εντοπισμό οποιουδήποτε ζητήματος που αφορά σταθερότητα (π.χ. αλλαγές στα επίπεδα των προσμίξεων ή στη διαλυτοποίηση) που σχετίζεται με τη σύνθεση στη συσκευασία στην οποία κυκλοφορά το προϊόν.

26. Σκοπός του προγράμματος συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας είναι η παρακολούθηση του προϊόντος κατά τη διάρκεια ζωής του και να καθορισθεί ότι το προϊόν παραμένει, και αναμένεται να παραμείνει, εντός των προδιαγραφών υπό τις καθορισμένες συνθήκες φύλαξης που αναγράφονται στη σήμανση του προϊόντος.

27. Αυτό κυρίως εφαρμόζεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται στη συσκευασία πώλησης τους όμως πρέπει να ληφθεί υπόψη η συμπερίληψη στο πρόγραμμα και των χύμα προϊόντων. Για παράδειγμα, όταν το χύμα προϊόν φυλάγεται για μεγάλη περίοδο πριν να συσκευαστεί και/ή μεταφερθεί από τη μονάδα παρασκευής στη μονάδα συσκευασίας, η επίδραση στη σταθερότητα του συσκευασμένου προϊόντος πρέπει να αξιολογηθεί και μελετηθεί υπό τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Επιπρόσθετα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία φυλάγονται και χρησιμοποιούνται για μεγάλη χρονική περίοδο. Στα προϊόντα τα οποία έχουν ανασυσταθεί, παρακολουθείται η σταθερότητα κατά τη διαδικασία ανάπτυξης τους και δεν χρειάζεται να παρακολουθείται σε συνεχή βάση. Εντούτοις, όταν απαιτείται, μπορεί επίσης να παρακολουθείται η σταθερότητα του προϊόντος που έχει ανασυσταθεί.

28. Το πρόγραμμα συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας πρέπει να περιγράφεται σε ένα γραπτό πρωτόκολλο το οποίο να ακολουθεί τους γενικούς κανόνες του Μέρους IV (Τεκμηρίωση) και τα αποτελέσματα να είναι τυποποιημένα με τη μορφή έκθεσης. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για το πρόγραμμα συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας (μεταξύ άλλων οι κλίβανοι σταθερότητας) πρέπει να είναι επικυρωμένος και να συντηρείται σύμφωνα με τους γενικούς κανόνες του Μέρους III (Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός) και του Υποπαραρτήματος XII (Συμπληρωματικές κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο της καταλληλότητας και επικύρωση αξιοπιστίας).

29 Το πρωτόκολλο του προγράμματος συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας πρέπει να επεκτείνεται μέχρι το τέλος του χρόνου ζωής του προϊόντος και να περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζεται, τις ακόλουθες παραμέτρους:

- αριθμός(οί) παρτίδας (ων) ανά δύναμη και διαφορετικά μεγέθη παρτίδων, εφόσον εφαρμόζεται
- σχετικές φυσικές, χημικές, μικροβιολογικές και βιολογικές μέθοδοι ελέγχου
- κριτήρια αποδοχής
- αναφορά στις μεθόδους ελέγχου
- περιγραφή του συστήματος κλεισίματος του περιέκτη
- χρονικά διαστήματα μεταξύ των ελέγχων (χρονικά σημεία)
- περιγραφή των συνθηκών αποθήκευσης (πρέπει να χρησιμοποιούνται οι τυποποιημένες συνθήκες όπως καθορίζονται στο ICH για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της σταθερότητας, σύμφωνα με τη σήμανση του προϊόντος)
- άλλες συγκεκριμένες παράμετροι που μπορούν να εφαρμοστούν για το φαρμακευτικό προϊόν.

30. Το πρωτόκολλο για το πρόγραμμα συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας μπορεί να είναι διαφορετικό από αυτό της αρχικής

μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της σταθερότητας όπως υποβάλλεται στα στοιχεία του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας υπό την προϋπόθεση ότι είναι δικαιολογημένο και τεκμηριωμένο στο πρωτόκολλο (π.χ η συχνότητα του ελέγχου, ή όταν ενημερώνεται σύμφωνα με τις συστάσεις του ICH).

31. Ο αριθμός των παρτίδων και η συχνότητα του ελέγχου πρέπει να παρέχουν ικανοποιητικά δεδομένα που να επιτρέπουν την ανάλυση τάσης. Εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά, τουλάχιστο μια παρτίδα το χρόνο κάθε περιεκτικότητας των προϊόντων που παρασκευάζονται και σε κάθε είδος συσκευασίας, πρέπει να περιλαμβάνεται στο πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας (εκτός αν δεν έχει παρασκευαστεί κατά τη διάρκεια του χρόνου). Για τα προϊόντα όπου η συνεχής παρακολούθηση της σταθερότητας απαιτεί ελέγχους που χρησιμοποιούνται ζώα και δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική λύση και επικυρωμένες τεχνικές είναι διαθέσιμες, για τη συχνότητα του ελέγχου πρέπει να ληφθεί υπόψη προσέγγιση αξιολόγησης κινδύνου / οφέλους. Η αρχή του «bracketing» και του σχεδιασμού «matrixing» μπορεί να εφαρμοστεί εάν δικαιολογείται επιστημονικά στο πρωτόκολλο.

32. Σε ορισμένες περιπτώσεις, επιπρόσθετες παρτίδες μπορούν να συμπεριληφθούν στο πρόγραμμα συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας. Για παράδειγμα, μια μελέτη συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας πρέπει να πραγματοποιηθεί μετά από οποιαδήποτε σημαντική αλλαγή ή σημαντική απόκλιση στη διαδικασία παραγωγής ή συσκευασίας. Οποιαδήποτε επανεπεξεργασία ή λειτουργία αποκατάστασης πρέπει επίσης να συνυπολογίζεται.

33. Τα αποτελέσματα των μελετών συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας πρέπει να τίθενται στη διάθεση του στελεχικού προσωπικού και ειδικότερα του(ων) ειδικευμένου προσώπου(ων). Όπου οι μελέτες συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας πραγματοποιούνται σε χώρο εκτός της μονάδας παρασκευής του χύμα ή τελικού προϊόντος, πρέπει να υπάρχει γραπτή συμφωνία μεταξύ των ενδιαφερόμενων μερών. Τα αποτελέσματα των μελετών συνεχούς παρακολούθησης της σταθερότητας πρέπει να είναι

διαθέσιμα στη μονάδα παρασκευής για την ανασκόπηση τους από τους εντεταλμένους επιθεωρητές.

34. Στην περίπτωση εκτός προδιαγραφών ή σημαντικών ασυνήθιστων τάσεων πρέπει να γίνεται διερεύνηση. Οποιοδήποτε επιβεβαιωμένο εκτός προδιαγραφών αποτέλεσμα, ή σημαντική αρνητική τάση, πρέπει να αναφέρεται στους εντεταλμένους επιθεωρητές. Η πιθανή επίδραση στις παρτίδες που υπάρχουν στην αγορά πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με το Μέρος VIII (Παράπονα και ανάκληση προϊόντος) και κατόπιν διαβουλεύσεων με τους εντεταλμένους επιθεωρητές.

35. Όλα τα δεδομένα που έχουν ληφθεί πρέπει να καταγράφονται, συμπεριλαμβανομένων οποιονδήποτε προσωρινών συμπερασμάτων στο πρόγραμμα. Αυτή η καταγραφή πρέπει να υποβάλλεται σε περιοδική ανασκόπηση.»

ΕΠΙΣΥΝΗΜΕΝΟ 3**«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ****ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ ΠΟΥ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΩΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ.**

Οι βασικές απαιτήσεις για δραστικές πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να συνάδουν με τις απαιτήσεις που αναφέρονται στο Μέρος ΙΙ της έκδοσης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής: «EUDRALEX: Τόμος 4 – Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη και Κτηνιατρική Χρήση: Κανόνες Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, Μέρος ΙΙ», όπως εκάστοτε τροποποιείται. »

ΕΠΙΣΥΝΗΜΕΝΟ 4

**« ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XVI
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ
ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗΣ.**

A. Σκοπός

1. Το παράρτημα αυτό, παρέχει οδηγίες για τη λήψη και φύλαξη των δειγμάτων αναφοράς των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας ή των τελικών προϊόντων και των δειγμάτων φύλαξης των τελικών προϊόντων.
2. Για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις στο Υποπαράρτημα XI.
3. Αυτό το παράρτημα περιλαμβάνει επίσης οδηγίες για τη λήψη των δειγμάτων φύλαξης για τα φαρμακευτικά προϊόντα παράλληλης εισαγωγής / διανομής.

B. Αρχή

4. Τα δείγματα τηρούνται με σκοπό:
 - την χρήση τους περίπτωση διενέργειας αναλυτικού ελέγχου
 - για να υπάρχει δείγμα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Τα δείγματα μπορούν επομένως να καταταγούν σε δύο κατηγορίες:

Δείγμα αναφοράς: ένα δείγμα μιας παρτίδας πρώτης ύλης, υλικού συσκευασίας ή τελικού προϊόντος που τηρείται αν προκύψει ανάγκη να αναλυθεί κατά τη διάρκεια του χρόνου ζωής της σχετικής παρτίδας. Όπου το επιτρέπει η σταθερότητα, πρέπει να τηρούνται δείγματα αναφοράς από τα

κρίσιμα ενδιάμεσα στάδια (π.χ. αυτά που απαιτούν αναλυτικό έλεγχο και απελευθέρωση) ή τα ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία μεταφέρονται σε σημεία εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή.

Δείγμα φύλαξης: ένα δείγμα ενός πλήρους συσκευασμένου τελικού προϊόντος το οποίο τηρείται για λόγους ταυτοποίησης. Για παράδειγμα η εμφάνιση, συσκευασία, επισήμανση, φύλλο οδηγιών χρήσης, αριθμός παρτίδας αν προκύψει ανάγκη κατά τη διάρκεια του χρόνου ζωής της σχετικής παρτίδας. Μπορεί να υπάρξει εξαίρεση από την τήρηση διπλού δείγματος στις περιπτώσεις όπου μικρές ποσότητες της παρτίδας έχουν συσκευαστεί για διαφορετικές αγορές ή στην παραγωγή πολύ ακριβών φαρμακευτικών προϊόντων.

Για τα τελικά προϊόντα, σε πολλές περιπτώσεις τα δείγματα αναφοράς και φύλαξης έχουν την ίδια παρουσίαση, π.χ. ως πλήρως συσκευασμένες μονάδες. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα δείγματα αναφοράς και φύλαξης μπορούν να ανταλλάσσονται.

3. Είναι απαραίτητο ο παρασκευαστής, ο εισαγωγέας ή η μονάδα που απελευθερώνει την παρτίδα, όπως διευκρινίζεται στα κεφάλαια Z,H, να τηρούν δείγματα αναφοράς και/ή φύλαξης από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος και ο παρασκευαστής να τηρεί ένα δείγμα αναφοράς από κάθε παρτίδα πρώτης ύλης (υπό ορισμένες εξαιρέσεις – βλέπε παρ.7) και/ή ενδιάμεσου προϊόντος. Κάθε μονάδα συσκευασίας πρέπει να τηρεί δείγματα αναφοράς από κάθε παρτίδα πρωτογενούς και τυπωμένου υλικού συσκευασίας. Μπορεί επίσης να γίνει αποδεκτή η τήρηση των τυπωμένων υλικών ως μέρος του δείγματος αναφοράς και/ή φύλαξης του τελικού προϊόντος.

4. Τα δείγματα αναφοράς και/ή φύλαξης χρησιμεύουν σαν μέρος του αρχείου της παρτίδας του τελικού προϊόντος ή της πρώτης ύλης και μπορούν να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση σε περίπτωση, π.χ. παραπόνου που αφορά την ποιότητα της δοσολογικής μορφής, ερωτήματος σχετικά με τη

συμμόρφωση προς την άδεια κυκλοφορίας, ερωτήματος που αφορά επισημάνση/ συσκευασία ή έκθεση φαρμακοεπαγρύπνησης.

5. Πρέπει να τηρούνται αρχεία για την ιχνηλασιμότητα των δειγμάτων τα οποία να τίθενται στη διάθεση των εντεταλμένων επιθεωρητών.

Γ. Διάρκεια αποθήκευσης

6. Τα δείγματα αναφοράς και φύλαξης από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να τηρούνται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά από την ημερομηνία λήξης του προϊόντος. Το δείγμα αναφοράς πρέπει να τηρείται στην τελική πρωτογενή συσκευασία ή σε συσκευασία όμοιου υλικού με το υλικό του πρωτογενή περιέκτη μέσα στον οποίο το προϊόν βρίσκεται στην αγορά.

7. Τα δείγματα των πρώτων υλών (εκτός από τους διαλύτες, αέρια, το νερό που χρησιμοποιείται στην διαδικασία παραγωγής) πρέπει να τηρούνται για τουλάχιστο δύο χρόνια μετά από την απελευθέρωση του προϊόντος. Η περίοδος αυτή μπορεί να ελαττωθεί αν η περίοδος της σταθερότητας του υλικού όπως υποδεικνύεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι μικρότερη. Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να τηρούνται για όλη τη διάρκεια του χρόνου ζωής του τελικού προϊόντος.

Δ. Μέγεθος των δειγμάτων αναφοράς και φύλαξης

8. Το δείγμα αναφοράς πρέπει να είναι τέτοιου μεγέθους ώστε να επιτρέπει τη διεξαγωγή δυο τουλάχιστο πλήρων αναλυτικών ελέγχων της παρτίδας, σύμφωνα με τα στοιχεία του φακέλου της άδειας κυκλοφορίας που έχουν αξιολογηθεί και εγκριθεί από το Συμβούλιο Φαρμάκων. Όταν είναι απαραίτητη η διεξαγωγή αναλυτικού ελέγχου, πρέπει να χρησιμοποιηθούν κλειστά κουτιά. Κάθε προτεινόμενη εξαίρεση σε αυτό πρέπει να δικαιολογείται και να συμφωνείται με τους εντεταλμένους επιθεωρητές.

9. Το Συμβούλιο Φαρμάκων δυνατόν να αποφασίσει διαφορετικά σχετικά με το μέγεθος των δειγμάτων αναφοράς και αν είναι απαραίτητο των δειγμάτων φύλαξης.

10. Τα δείγματα αναφοράς πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας της πρώτης ύλης, του ενδιάμεσου ή τελικού προϊόντος από τα οποία λαμβάνονται. Άλλα δείγματα μπορούν επίσης να ληφθούν για την παρακολούθηση του πιο δύσκολου μέρους μιας διαδικασίας (π.χ. αρχή ή τέλος μιας διαδικασίας). Όπου μια παρτίδα συσκευάζεται σε δύο ή περισσότερες ξεχωριστές διαδικασίες συσκευασίας, πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον ένα δείγμα φύλαξης από κάθε διαδικασία συσκευασίας. Κάθε προτεινόμενη εξαίρεση σε αυτό πρέπει να δικαιολογείται και να συμφωνείται με τους εντεταλμένους επιθεωρητές.

11. Πρέπει να εξασφαλιστεί ότι όλα τα απαραίτητα αναλυτικά υλικά και ο εξοπλισμός θα είναι ακόμα διαθέσιμα, ή είναι εύκολο να αποκτηθούν, προκειμένου να πραγματοποιηθούν όλοι οι έλεγχοι σύμφωνα με τις προδιαγραφές μέχρι και ένα χρόνο μετά από τη λήξη της τελευταίας παρτίδας που παρασκευάζεται.

Ε. Συνθήκες αποθήκευσης

12. Οι συνθήκες αποθήκευσης των δειγμάτων αναφοράς των τελικών προϊόντων και των δραστικών συστατικών πρέπει να είναι σύμφωνα με την τρέχουσα έκδοση της κατευθυντήριας οδηγίας: Note of Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances.

13. Οι συνθήκες αποθήκευσης πρέπει να είναι σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας (π.χ. ψυχρή αποθήκευση).

ΣΤ. Γραπτές συμφωνίες

14. Όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι το ίδιο νομικό πρόσωπο με τη μονάδα που έχει την ευθύνη για την απελευθέρωση της παρτίδας μέσα στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ), η ευθύνη για τη λήψη και αποθήκευση των δειγμάτων αναφοράς / φύλαξης πρέπει να καθορίζεται σε μια γραπτή συμφωνία μεταξύ των δύο συμβαλλόμενων μερών σύμφωνα με το Μέρος VII (Παρασκευή και ανάλυση βάσει σύμβασης). Αυτό εφαρμόζεται επίσης όταν οποιαδήποτε διαδικασία παρασκευής ή απελευθέρωσης της παρτίδας διεξάγεται σε μονάδα εκτός από αυτή η οποία έχει τη γενική ευθύνη για την παρτίδα στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ). Οι διευθετήσεις μεταξύ κάθε διαφορετικής μονάδας για τη λήψη και φύλαξη των δειγμάτων αναφοράς και φύλαξης, πρέπει να καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία.

15. Το ειδικευμένο πρόσωπο που πιστοποιεί μια παρτίδα για πώληση, πρέπει να εξασφαλίσει ότι όλα τα σχετικά δείγματα αναφοράς και φύλαξης είναι προσιά σε κάθε χρονική στιγμή. Όπου είναι απαραίτητο, οι ρυθμίσεις για τέτοια πρόσβαση πρέπει να καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία.

16. Όταν περισσότερες από μια μονάδα παρασκευής συμμετέχουν στην παράσκευη ενός τελικού προϊόντος, η διαθεσιμότητα των γραπτών συμφωνιών είναι βασικής σημασίας για τον έλεγχο της λήψης και τη θέση των δειγμάτων αναφοράς και φύλαξης.

Ζ. Δείγματα αναφοράς – Γενικά σημεία

17. Τα δείγματα αναφοράς προορίζονται για σκοπούς ανάλυσης και επομένως, πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμα σε ένα εργαστήριο με επικυρωμένη μεθοδολογία. Για τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) καθώς και για τα τελικά προϊόντα, η φύλαξη πρέπει να γίνεται στην αρχική μονάδα για την παρασκευή του τελικού προϊόντος.

18. Για τα τελικά προϊόντα που παρασκευάζονται από έναν παρασκευαστή εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ):

18.1. Όπου υπάρχει σε ισχύ Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης, τα δείγματα αναφοράς μπορούν να ληφθούν και να αποθηκευτούν στη μονάδα παρασκευής. Αυτό πρέπει να καλύπτεται από γραπτή συμφωνία (όπως αναφέρεται πιο πάνω στο κεφ. ΣΤ) μεταξύ του εισαγωγέα ή της μονάδας απελευθέρωσης της παρτίδας και του παρασκευαστή που βρίσκεται εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ).

18.2. Όταν δεν υπάρχει σε ισχύ Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης, τα δείγματα αναφοράς του τελικού προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται και να αποθηκεύονται σε ένα εγκεκριμένο παρασκευαστή εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Τα δείγματα αυτά πρέπει να λαμβάνονται σύμφωνα με γραπτή συμφωνία μεταξύ όλων των ενδιαφερόμενων μερών. Τα δείγματα πρέπει, κατά προτίμηση, να αποθηκεύονται εκεί όπου έχει εκτελεσθεί ο έλεγχος κατά την εισαγωγή.

18.3. Τα δείγματα αναφοράς των πρώτων υλών και των υλικών συσκευασίας πρέπει να τηρούνται στην αρχική μονάδα όπου χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η. Δείγματα φύλαξης – Γενικά σημεία

19. Το δείγμα φύλαξης πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικό της παρτίδας του τελικού προϊόντος όπως διανέμεται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) και υπάρχει πιθανότητα να πρέπει να εξεταστεί προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι μη τεχνικές ιδιότητες για τη συμμόρφωση του με την άδεια κυκλοφορίας ή τη νομοθεσία της ΕΕ. Επομένως, τα δείγματα φύλαξης πρέπει σε όλες τις περιπτώσεις να τηρούνται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Αυτά πρέπει κατά προτίμηση να αποθηκεύονται στη μονάδα όπου βρίσκεται το ειδικευμένο πρόσωπο που πιστοποιεί την παρτίδα του τελικού προϊόντος.

20. Σύμφωνα με την παράγραφο 19 πιο πάνω, όπου υπάρχει σε ισχύ Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης και τα δείγματα αναφοράς τηρούνται σε ένα παρασκευαστή που βρίσκεται εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) (παράγραφος 18.2), ξεχωριστά δείγματα φύλαξης πρέπει να τηρούνται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ).

21. Τα δείγματα φύλαξης πρέπει να αποθηκεύονται στις εγκαταστάσεις εγκεκριμένου παρασκευαστή προκειμένου να επιτρέπουν την εύκολη πρόσβαση στους εντεταλμένους επιθεωρητές.

22. Στη περίπτωση που περισσότερες από μια μονάδα παρασκευής εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) συμμετέχουν στην παρασκευή / εισαγωγή / συσκευασία / έλεγχο / απελευθέρωση παρτίδας, η ευθύνη για τη λήψη και αποθήκευση των δειγμάτων φύλαξης πρέπει να καθορίζεται σε γραπτή συμφωνία μεταξύ των ενδιαφερόμενων μερών.

**Θ. Δείγματα αναφοράς και φύλαξης για παράλληλα εισαγόμενα/
παράλληλα διανεμημένα προϊόντα**

23. Όταν η δευτερογενής συσκευασία είναι κλειστή, μπορεί να φυλάγεται μόνο το υλικό συσκευασίας που έχει χρησιμοποιηθεί, διότι σε αυτή τη περίπτωση δεν υπάρχει κίνδυνος ή ο κίνδυνος για σύγχυση (mix-up) των προϊόντων είναι μικρός.

24. Όταν η δευτερογενής συσκευασία είναι ανοικτή, π.χ. για αντικατάσταση του κουτιού ή του φύλλου οδηγιών χρήσης, τότε πρέπει να τηρείται ένα δείγμα που περιέχει το προϊόν από κάθε διαδικασία συσκευασίας λόγω του ότι υπάρχει κίνδυνος σύγχυσης (mix-up) των προϊόντων κατά την διαδικασία ανασυσκευασίας. Είναι σημαντικό στην περίπτωση ανάμιξης να προσδιορίζεται άμεσα ο υπαίτιος (ο αρχικός παρασκευαστής ή ο παράλληλος εισαγωγέας που έχει ανασυσκευάσει το προϊόν), δεδομένου ότι θα επηρεαστεί η έκταση πιθανής προκύπτουσας ανάκλησης.

**I. Δείγματα αναφοράς και φύλαξης στην περίπτωση της διακοπής
λειτουργίας ενός παρασκευαστή**

25. Όταν ένας παρασκευαστής κλείσει και η άδεια παρασκευής αναστέλλεται, ανακαλείται ή παύει να ισχύει, πιθανόν πολλές παρτίδες του συγκεκριμένου παρασκευαστή που δεν έχουν λήξει να βρίσκονται στην αγορά. Για να παραμείνουν αυτές οι παρτίδες στην αγορά, ο παρασκευαστής πρέπει να προβεί σε λεπτομερείς διευθετήσεις για μεταφορά των δειγμάτων αναφοράς και φύλαξης που τηρούνται για τις παρτίδες αυτές καθώς και όλης της σχετικής τεκμηρίωσης, σε εγκεκριμένη μονάδα αποθήκευσης. Ο παρασκευαστής πρέπει να ικανοποιήσει τους εντεταλμένους επιθεωρητές για τη σχετική διευθέτηση. Επίσης τα δείγματα, αν παραστεί ανάγκη, πρέπει είναι εύκολα διαθέσιμα και να μπορούν να αναλυθούν.

26. Αν ο παρασκευαστής δεν είναι σε θέση να κάνει τις απαραίτητες διευθετήσεις αυτό μπορεί να ανατεθεί σε έναν άλλο παρασκευαστή. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για τη μεταβίβαση αυτή και για την παροχή όλων των απαραίτητων πληροφοριών τους εντεταλμένους επιθεωρητές. Επιπρόσθετα ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει, σε σχέση με την καταλληλότητα των προτεινόμενων διευθετήσεων για την αποθήκευση των δειγμάτων αναφοράς και φύλαξης, να διαβουλευθεί με την αρμόδια αρχή κάθε κράτους μέλους στο οποίο οποιαδήποτε παρτίδα που δεν έχει λήξει, έχει τοποθετηθεί στην αγορά.

27. Αυτές οι απαιτήσεις ισχύουν επίσης σε περίπτωση διακοπής λειτουργίας μιας μονάδας παρασκευής που βρίσκεται εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο εισαγωγέας έχει ευθύνη να εξασφαλίσει ότι οι διευθετήσεις είναι ικανοποιητικές και ότι έχει διαβουλευθεί με τους εντεταλμένους επιθεωρητές. »

Έγινε στις 3 Νοεμβρίου 2006.

ΧΑΡΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥΣ,
Υπουργός Υγείας.

ΟΙ ΠΕΡΙ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΕΩΝ ΠΑΝΩ ΠΛΑΤΡΩΝ
ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ 1998

Διόρθωση

Η παράγραφος 2 της γνωστοποίησης σύμφωνα με τους Κανονισμούς 32, 33, 35 και 36 των περί Αποχετεύσεων Πάνω Πλατρών Κανονισμών του 1998, που δημοσιεύτηκε στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας με αρ. 4138 και ημερομηνία 13 Οκτωβρίου 2006 ως Κ.Δ.Π. 384/2006, διαγράφεται και αντικαθίσταται με την ακόλουθη:

«2. Κάθε ιδιοκτήτης ή κάτοχος υποστατικού ή χώρου που βρίσκεται μέσα στην περιοχή του Συμβουλίου, εκτός όμως της περιοχής η οποία εξυπηρετείται ή μπορεί να εξυπηρετηθεί από το σύστημα αποχετεύσεων λυμάτων του Συμβουλίου Αποχέτευσης Πάνω Πλατρών, το οποίο θα κατασκευαστεί κατά τη διάρκεια της Β' Φάσης του Συστήματος Αποχέτευσης Λυμάτων Πάνω Πλατρών όπως καθορίζεται στα σχέδια που κατατέθηκαν στο Γραφείο του Συμβουλίου, θα καταβάλλει ετήσιο τέλος που δε θα υπερβαίνει το 2,1 τοις χιλίοις της εκτιμημένης αξίας του ακινήτου, αναφορικά με την οποία είναι πληρωτέο το τέλος, όπως αυτή είναι καταχωρημένη ή εγγεγραμμένη στα βιβλία του Κτηματολογίου Λεμεσού.»

Έγινε στις 20 Οκτωβρίου 2006.

A. ΜΑΥΡΕΛΛΗ,
Έπαρχος,
Πρόεδρος Συμβουλίου Αποχετεύσεων
Πάνω Πλατρών.

(Υ.Ε. 2.12.13.90/2)