Επίσημη Εφημερίδα
της Ευρωπαϊκής Ένωσης

EL
Σειρά L

2025/2154

27.10.2025

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2025/2154 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 17ης Οκτωβρίου 2025

για τη θέσπιση ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Δεκεμβρίου 2018, για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ [1], και ιδίως το άρθρο 93 παράγραφος 2,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6, τα κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται στην Ένωση, συμπεριλαμβανομένων των κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για εξαγωγή, καθώς και τα κτηνιατρικά φάρμακα που εισάγονται στην Ένωση, πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και να περιέχουν ως αρχικά υλικά μόνο δραστικές ουσίες που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις δραστικές ουσίες.

(2) Η Επιτροπή οφείλει να θεσπίσει ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα (στο εξής: δραστικές ουσίες), η οποία να εφαρμόζεται στην Ένωση. Οι ορθές παρασκευαστικές πρακτικές που εφαρμόζονται στην Ένωση θα πρέπει να παραμείνουν ευθυγραμμισμένες με τα σχετικά διεθνή πρότυπα.

(3) Η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τις δραστικές ουσίες που εφαρμόζεται στην Ένωση θα πρέπει να διασφαλίζεται από τους παρασκευαστές δραστικών ουσιών (στο εξής: παρασκευαστές). Για να αποφευχθεί η επιβολή περιορισμών στην ανάπτυξη νέων εννοιών ή νέων τεχνολογιών, οι παρασκευαστές δραστικών ουσιών θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να εφαρμόζουν εναλλακτικές προσεγγίσεις αντί εκείνων που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό μόνον εάν είναι σε θέση να αποδείξουν, αφενός, ότι η εναλλακτική προσέγγιση είναι ικανή να επιτύχει τους ίδιους στόχους και, αφετέρου, ότι διασφαλίζεται η ποιότητα και η καθαρότητα των δραστικών ουσιών.

(4) Η παρασκευή στείρων δραστικών ουσιών παρουσιάζει συγκεκριμένους κινδύνους που θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των εν λόγω δραστικών ουσιών. Για τον σκοπό αυτόν, η αποστείρωση και η άσηπτη επεξεργασία των στείρων δραστικών ουσιών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα Ι του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 [2] της Επιτροπής σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

(5) Η παρασκευή δραστικών ουσιών βιολογικής προέλευσης παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των εν λόγω δραστικών ουσιών. Για τον σκοπό αυτό θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά περίπτωση, οι απαιτήσεις του παραρτήματος ΙΙ του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

(6) Η παρασκευή δραστικών ουσιών φυτικής προέλευσης παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των εν λόγω δραστικών ουσιών. Για τον σκοπό αυτό θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά περίπτωση, οι απαιτήσεις του παραρτήματος ΙΙΙ του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

[1] ΕΕ L 4 της 7.1.2019, σ. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

[2] Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2025/2091 της Επιτροπής, της 17ης Οκτωβρίου 2025, για τη θέσπιση ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε παρασιτοκτόνα κτηνιατρικά φάρμακα για τα στοχευόμενα είδη μελισσών και οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε εξωπαρασιτοκτόνα κτηνιατρικά φάρμακα για εξωτερική χρήση συχνά παράγονται για χρήση σε άλλους τύπους προϊόντων και η ποσότητα που απαιτείται για την παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων είναι υπερβολικά μικρή για να καταστεί οικονομικά βιώσιμη η παραγωγή. Προκειμένου να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα παρασιτοκτόνων κτηνιατρικών φαρμάκων για τις μέλισσες και εξωπαρασιτοκτόνων κτηνιατρικών φαρμάκων, ο παρών κανονισμός δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται στην παραγωγή των εν λόγω δραστικών ουσιών. Ωστόσο, η διαδικασία παρασκευής των ουσιών αυτών θα πρέπει να είναι κατάλληλη για τη διασφάλιση της ποιότητας και της καθαρότητας των δραστικών ουσιών. Επιπλέον, θα πρέπει να τηρούνται οι προδιαγραφές που προβλέπονται από τον παρασκευαστή του κτηνιατρικού φαρμάκου.

(8) Όταν ακολουθείται μια συνεχής διαδικασία από την προμήθεια ή την απομόνωση μιας δραστικής ουσίας από βιολογική πηγή έως την παρασκευή του τελικού προϊόντος, όπως στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που αποτελούνται από κύτταρα, από εμβόλια με βάση ιούς ή από φάγους, ολόκληρη η διαδικασία παρασκευής υπόκειται στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή πρακτική παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων και, ως εκ τούτου, ο παρών κανονισμός δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε αυτές.

(9) Όταν ακολουθείται μια συνεχής διαδικασία από την παρασκευή μιας αέριας δραστικής ουσίας έως την παρασκευή του τελικού προϊόντος, ολόκληρη η διαδικασία παρασκευής υπόκειται στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή πρακτική παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων και, ως εκ τούτου, ο παρών κανονισμός δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε αυτές.

(10) Οι παρασκευαστές θα πρέπει να διασφαλίζουν την ταυτότητα, την ακεραιότητα, την ιχνηλασιμότητα και τη σταθερή ποιότητα των δραστικών ουσιών κατά την παραγωγή τους. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός, οι παρασκευαστές θα πρέπει να εφαρμόζουν ένα ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης ποιότητας.

(11) Μέσω επανεξέτασης της ποιότητας των προϊόντων, οι παρασκευαστές θα πρέπει να επαληθεύουν τη συνέπεια των υφιστάμενων διαδικασιών και την καταλληλότητα των υφιστάμενων προδιαγραφών, να διαπιστώνουν τις τάσεις μεταβολής και να υποδεικνύουν βελτιώσεις σε προϊόντα και διαδικασίες. Κατά περίπτωση, το αποτέλεσμα των επανεξετάσεων αυτών θα πρέπει να οδηγεί στην εφαρμογή διορθωτικών ή προληπτικών μέτρων.

(12) Προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι δραστικές ουσίες πληρούν τα απαιτούμενα πρότυπα ποιότητας και συμμορφώνονται με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, οι παρασκευαστές θα πρέπει να διενεργούν τακτικές αυτοεπιθεωρήσεις.

(13) Προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα των δραστικών ουσιών, οι παρασκευαστές θα πρέπει να διαθέτουν επαρκές και ικανό προσωπικό με σαφείς αρμοδιότητες. Θα πρέπει να παρέχεται στο προσωπικό αρχική και διαρκής κατάρτιση σχετικά με τα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί.

(14) Κατάλληλα πρότυπα υγιεινής θα πρέπει να τηρούνται συνεχώς καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής.

(15) Προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα των δραστικών ουσιών, οι παρασκευαστές θα πρέπει να διαθέτουν κατάλληλους χώρους και εξοπλισμό για την παρασκευή και τον έλεγχο των δραστικών ουσιών, καθώς και κατάλληλους χώρους για την αποθήκευση υλικών και προϊόντων. Οι εν λόγω χώροι και ο εξοπλισμός θα πρέπει να συντηρούνται επαρκώς. Ο έλεγχος καταλληλότητας και η επικύρωση των χώρων και του εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων των παροχών και των συστημάτων που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή δραστικών ουσιών, θα πρέπει να ορίζονται ως βασική απαίτηση της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

(16) Για να διασφαλιστεί ότι η χρήση μηχανογραφικών συστημάτων δεν αυξάνει τους κινδύνους για την ποιότητα των δραστικών ουσιών, θα πρέπει να καθοριστούν ορισμένες απαιτήσεις για τη χρήση τέτοιων συστημάτων.

(17) Θα πρέπει να καθοριστεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα τεκμηρίωσης ως βασικό στοιχείο του συστήματος διαχείρισης ποιότητας. Το σύστημα τεκμηρίωσης θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι καθορίζονται κατάλληλες οδηγίες και προδιαγραφές, συμπεριλαμβανομένων των σχετικών ελέγχων και διαδικασιών παρακολούθησης, με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το σύστημα τεκμηρίωσης θα πρέπει να διασφαλίζει ότι όλες οι δραστηριότητες που ενδέχεται να επηρεάσουν, άμεσα ή έμμεσα, την ποιότητα των δραστικών ουσιών καταγράφονται δεόντως και ότι η ακεραιότητα των δεδομένων εξασφαλίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της σχετικής περιόδου διατήρησης.

(18) Θα πρέπει να καθορίζονται απαιτήσεις σχετικά με τον χειρισμό υλικών και προϊόντων, τον έλεγχο καταλληλότητας των προμηθευτών, την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης και τις εργασίες συσκευασίας.

(19) Θα πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι παραγωγής και έλεγχοι κατά τη διεργασία προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα της δραστικής ουσίας και των ενδιάμεσων προϊόντων της.

(20) Θα πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες εργαστηριακού ελέγχου ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν αποδεσμεύονται υλικά για χρήση και ότι δεν προσφέρονται προϊόντα για πώληση προτού επαληθευτεί η ποιότητά τους. Ως εκ τούτου, ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει δειγματοληψία, προδιαγραφές και δοκιμές, καθώς και οργανωτικά μέτρα, τεκμηρίωση και διαδικασίες αποδέσμευσης.

(21) Η ορθή δειγματοληψία είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της ποιότητας των παρασκευαζόμενων προϊόντων. Θα πρέπει να τηρούνται δείγματα αναφοράς ως αρχείο της παρτίδας δραστικής ουσίας και για αξιολόγηση σε περίπτωση διερευνήσεων σχετικά με την ποιότητα.

(22) Προκειμένου να διασφαλιστεί ο έγκαιρος εντοπισμός και η αποκατάσταση των προβλημάτων ποιότητας, οι παρασκευαστές θα πρέπει να θέτουν σε εφαρμογή ένα σύστημα για την καταγραφή και τη διερεύνηση εικαζόμενων ελαττωμάτων ποιότητας και παραπόνων που αφορούν την ποιότητα. Επιπλέον, θα πρέπει να θεσπίζονται διαδικασίες για τον χειρισμό των ανακλήσεων.

(23) Για να διασφαλιστεί ότι η εξωτερική ανάθεση δραστηριοτήτων σχετικών με την παρασκευή και τον έλεγχο δραστικών ουσιών δεν αυξάνει τους κινδύνους για την ποιότητα των δραστικών ουσιών, θα πρέπει να καθοριστούν ορισμένες απαιτήσεις. Ειδικότερα, η εξωτερική ανάθεση θα πρέπει να γίνεται εγγράφως και θα πρέπει να οριοθετούνται σαφώς οι αρμοδιότητες κάθε μέρους.

(24) Η παρασκευή ορισμένων τύπων δραστικών ουσιών χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Θα πρέπει να εφαρμόζονται πρόσθετες απαιτήσεις για την παρασκευή δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων που παρασκευάζονται με κυτταροκαλλιέργεια ή ζύμωση και για την παρασκευή αέριων δραστικών ουσιών. Ως εκ τούτου, για τα εν λόγω προϊόντα είναι αναγκαίο να καθοριστούν ορισμένες προσαρμογές στις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή, κατά περίπτωση, πρόσθετες απαιτήσεις.

(25) Παρότι οι απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό εξακολουθούν να ευθυγραμμίζονται με τις εφαρμοστέες απαιτήσεις βάσει της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([3]), θα πρέπει να δοθεί χρόνος στις αρμόδιες αρχές και στα εμπλεκόμενα μέρη για να εξοικειωθούν με τις διατάξεις του παρόντος κανονισμού. Κατά συνέπεια, η εφαρμογή του θα πρέπει να αναβληθεί.

(26) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της Μόνιμης Επιτροπής Κτηνιατρικών Φαρμάκων,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 1

Αντικείμενο και πεδίο εφαρμογής

1. Ο παρών κανονισμός καθορίζει τις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα (στο εξής: δραστικές ουσίες).

2. Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται στην παρασκευή στείρων δραστικών ουσιών μόνο μέχρι το σημείο ακριβώς πριν από την αποστείρωση της δραστικής ουσίας. Η αποστείρωση και η άσηπτη επεξεργασία πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα I του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

([3]) Οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Η παρασκευή βιολογικών δραστικών ουσιών συμμορφώνεται με τις πρόσθετες απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα II του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα, με εξαίρεση τις δραστικές ουσίες που αναφέρονται στην παράγραφο 7.

4. Η παρασκευή δραστικών ουσιών φυτικής προέλευσης υπόκειται στις πρόσθετες απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα III του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

5. Ο παρών κανονισμός, με εξαίρεση το κεφάλαιο XVII, εφαρμόζεται στους παρασκευαστές δραστικών ουσιών άλλων από τις ουσίες που αναφέρονται στην παράγραφο 7 του παρόντος άρθρου.

6. Το κεφάλαιο XVII εφαρμόζεται σε οντότητες που ασχολούνται με την ανασυσκευασία ή την εκ νέου επισήμανση δραστικών ουσιών άλλων από τις ουσίες που αναφέρονται στην παράγραφο 7 του παρόντος άρθρου.

7. Ο παρών κανονισμός δεν εφαρμόζεται στις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

α) δραστικές ουσίες προς χρήση σε παρασιτοκτόνα κτηνιατρικά φάρμακα για τα στοχευόμενα είδη μελισσών,

β) δραστικές ουσίες προς χρήση σε εξωπαρασιτοκτόνα κτηνιατρικά φάρμακα για εξωτερική χρήση σε ζώα,

γ) βιολογικές δραστικές ουσίες στις περιπτώσεις όπου ακολουθείται μια συνεχής διεργασία από την προμήθεια ή την απομόνωση της δραστικής ουσίας από βιολογική πηγή έως την παρασκευή του τελικού προϊόντος,

δ) αέρια στις περιπτώσεις όπου πραγματοποιείται συνεχής παρασκευή και δεν είναι δυνατή η ενδιάμεση αποθήκευση αερίου μεταξύ της παρασκευής της δραστικής ουσίας και της παρασκευής του κτηνιατρικού φαρμάκου.

8. Το κεφάλαιο VII δεν εφαρμόζεται στην παραγωγή αέριων δραστικών ουσιών που πραγματοποιείται με διαχωρισμό τους από τον αέρα.

9. Τα άρθρα 48 και 49 δεν εφαρμόζονται στην παραγωγή αέριων δραστικών ουσιών για τις οποίες οι αρχικές μελέτες σταθερότητας έχουν αντικατασταθεί από βιβλιογραφικά δεδομένα.

10. Το άρθρο 50 δεν εφαρμόζεται στην παραγωγή αέριων δραστικών ουσιών, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά.

11. Η εκπλήρωση των απαιτήσεων που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό καταδεικνύει τη συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, ωστόσο ο παρασκευαστής δραστικών ουσιών (στο εξής: παρασκευαστής) επιτρέπεται να εφαρμόζει εναλλακτικές προσεγγίσεις στις απαιτήσεις που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό, εφόσον δικαιολογείται δεόντως ότι η εναλλακτική προσέγγιση είναι ικανή να επιτύχει τους ίδιους στόχους και ότι διασφαλίζεται η ποιότητα και η καθαρότητα της δραστικής ουσίας.

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

1) «υπογραφή»: η καταγραφή του προσώπου που πραγματοποίησε συγκεκριμένη ενέργεια ή εξέταση. Η εν λόγω καταγραφή μπορεί να είναι αρχικά ονοματεπωνύμου, πλήρης ιδιόχειρη υπογραφή, προσωπική σφραγίδα ή προηγμένη ηλεκτρονική υπογραφή, όπως ορίζεται στο άρθρο 3 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 910/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([4])·

2) «διαχείριση κινδύνων για την ποιότητα»: συστηματική διαδικασία, η οποία εφαρμόζεται τόσο εκ των προτέρων όσο και εκ των υστέρων, για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την ανακοίνωση και την επανεξέταση των κινδύνων για την ποιότητα της δραστικής ουσίας·

3) «ενδιάμεσο προϊόν»: υλικό που παράγεται κατά τα στάδια της επεξεργασίας μιας δραστικής ουσίας και το οποίο υφίσταται περαιτέρω μοριακή τροποποίηση ή καθαρισμό προτού καταστεί δραστική ουσία·

([4]) Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 910/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Ιουλίου 2014, σχετικά με την ηλεκτρονική ταυτοποίηση και τις υπηρεσίες εμπιστοσύνης για τις ηλεκτρονικές συναλλαγές στην εσωτερική αγορά και την κατάργηση της οδηγίας 1999/93/ΕΚ (ΕΕ L 257 της 28.8.2014, σ. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) «έλεγχος καταλληλότητας»: η διαδικασία με την οποία αποδεικνύεται ότι οι οντότητες, οι χώροι, ο εξοπλισμός, οι παροχές, τα συστήματα ή τα υλικά είναι κατάλληλα για την προβλεπόμενη εργασία και μπορούν να αποδώσουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα·

5) «έλεγχοι κατά τη διεργασία»: οι έλεγχοι που διενεργούνται κατά την παραγωγή με σκοπό την παρακολούθηση και, εάν είναι αναγκαίο, την τροποποίηση της διεργασίας, ώστε να διασφαλίζεται ότι το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστική ουσία συμμορφώνεται με τις απαιτούμενες προδιαγραφές·

6) «επικύρωση»: η διαδικασία με την οποία αποδεικνύεται ότι μια μέθοδος ή διεργασία είναι κατάλληλη για την προβλεπόμενη χρήση της·

7) «παρτίδα»: καθορισμένη ποσότητα υλικών ή προϊόντων που υποβάλλεται στην ίδια διεργασία ή διεργασίες και, ως εκ τούτου, αναμένεται ότι θα είναι ομοιογενής. Σε περίπτωση συνεχούς παρασκευής, μια παρτίδα αντιστοιχεί σε καθορισμένο κλάσμα της παραγωγής, το οποίο χαρακτηρίζεται από την επιδιωκόμενη ομοιογένειά του·

8) «πρώτη ύλη»: αρχικά υλικά, αντιδραστήρια και διαλύτες που προορίζονται για χρήση στην παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών·

9) «περιοχή»: ένας χώρος. Μια ορισμένη σειρά αιθουσών σε ένα κτίριο, οι οποίες συνδέονται με την παρασκευή ενός ή περισσότερων προϊόντων και οι οποίες τροφοδοτούνται από μία κοινή μονάδα εξαερισμού, θεωρούνται μία ενιαία περιοχή·

10) «διασταυρούμενη μόλυνση»: η μόλυνση ενός υλικού ή ενός προϊόντος από άλλο υλικό ή προϊόν·

11) «καραντίνα»: η απομόνωση –είτε με φυσικό τρόπο είτε με άλλα αποτελεσματικά μέσα– υλικών, ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών εν αναμονή της απόφασης για την αποδέσμευση ή την απόρριψή τους·

12) «επανεπεξεργασία»: η επανεισαγωγή ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή μιας δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένης μιας ουσίας που δεν συμμορφώνεται με πρότυπα ή προδιαγραφές, στη διαδικασία παρασκευής και η επανάληψη ενός σταδίου κρυστάλλωσης ή άλλων κατάλληλων σταδίων χημικού ή φυσικού χειρισμού που αποτελούν μέρος της καθιερωμένης διαδικασίας παρασκευής· δεν περιλαμβάνει τη συνέχιση ενός σταδίου διεργασίας όταν μια δοκιμή ελέγχου κατά τη διεργασία δείξει ότι το στάδιο είναι ημιτελές·

13) «διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων»: η διαδοχική παραγωγή μιας σειράς παρτίδων του ίδιου προϊόντος μέσα σε μια ορισμένη χρονική περίοδο, ακολουθούμενη από αυστηρή τήρηση των προκαθορισμένων μέτρων ελέγχου πριν από τη μετάβαση σε άλλο προϊόν. Κατά τη διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων επιτρέπεται να χρησιμοποιείται ο ίδιος εξοπλισμός για διαφορετικά προϊόντα, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα ελέγχου·

14) «χύδην»: κάθε προϊόν το οποίο έχει ολοκληρώσει όλα τα στάδια επεξεργασίας μέχρι την τελική συσκευασία, αλλά όχι την τελική συσκευασία·

15) «σύμμειξη»: η διαδικασία συνδυασμού υλικών που πληρούν τις ίδιες προδιαγραφές προκειμένου να παραχθεί ένα ομοιογενές ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία·

16) «κύριο πρότυπο αναφοράς»: ουσία για την οποία έχει αποδειχθεί, με μια εκτενή σειρά αναλυτικών δοκιμών, ότι αποτελεί γνήσιο υλικό υψηλής καθαρότητας και η οποία λαμβάνεται από επίσημα αναγνωρισμένη πηγή ή παρασκευάζεται με ανεξάρτητη σύνθεση ή λαμβάνεται από υφιστάμενο υλικό παραγωγής υψηλής καθαρότητας ή παρασκευάζεται με περαιτέρω καθαρισμό υφιστάμενου υλικού παραγωγής·

17) «δευτερεύον πρότυπο αναφοράς»: ουσία εξακριβωμένης ποιότητας και καθαρότητας, όπως προκύπτει από σύγκριση με ένα κύριο πρότυπο αναφοράς, η οποία χρησιμοποιείται ως πρότυπο αναφοράς για συνήθεις εργαστηριακές αναλύσεις·

18) «δείγμα αναφοράς»: δείγμα παρτίδας υλικών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά για κτηνιατρικά φάρμακα, το οποίο αποθηκεύεται με σκοπό να αναλυθεί εάν χρειαστεί κατά τη διάρκεια ζωής της συγκεκριμένης παρτίδας·

19) «επανακατεργασία»: υποβολή ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας, που δεν συμμορφώνεται με πρότυπα ή προδιαγραφές, σε ένα ή περισσότερα στάδια επεξεργασίας τα οποία είναι διαφορετικά από την καθιερωμένη διαδικασία παρασκευής, προκειμένου να ληφθεί ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία αποδεκτής ποιότητας·

20) «μητρικό υγρό»: το εναπομένον υγρό που παραμένει μετά τις διεργασίες κρυστάλλωσης ή απομόνωσης·

21) «κλασική ζύμωση»: διεργασίες στις οποίες χρησιμοποιούνται μικροοργανισμοί που υπάρχουν στη φύση ή που έχουν τροποποιηθεί με συμβατικές μεθόδους, όπως η ακτινοβόληση ή η χημική μεταλλαξιγένεση, για την παραγωγή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά.

Άρθρο 3

Αφετηρία παρασκευής δραστικών ουσιών

1. Η αφετηρία από την οποία αρχίζει η παρασκευή μιας δραστικής ουσίας προσδιορίζεται σύμφωνα με το παράρτημα του παρόντος κανονισμού. Οι λόγοι για την εφαρμοζόμενη προσέγγιση τεκμηριώνονται.

2. Από το σημείο που καθορίζεται σύμφωνα με την παράγραφο 1, εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του παρόντος κανονισμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Άρθρο 4

Εφαρμογή συστήματος διαχείρισης ποιότητας

1. Οι παρασκευαστές εφαρμόζουν ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης ποιότητας, σχεδιασμένο για τη διασφάλιση της ποιότητας των δραστικών ουσιών.

2. Η συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, αποτελεί ουσιώδες μέρος του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.

Άρθρο 5

Απαιτήσεις του συστήματος διαχείρισης ποιότητας

1. Ο σχεδιασμός του συστήματος διαχείρισης ποιότητας βασίζεται στις ακόλουθες αρχές διαχείρισης κινδύνου:

α) η αξιολόγηση του κινδύνου για την ποιότητα βασίζεται σε επιστημονικές γνώσεις και την πείρα από τη χρήση της εκάστοτε διαδικασίας και συνδέεται εν τέλει με την προστασία των χρηστών και την ασφάλεια των ζώων που υποβάλλονται σε αγωγή·

β) το επίπεδο της καταβαλλόμενης προσπάθειας, ο επίσημος χαρακτήρας και η τεκμηρίωση της διαδικασίας διαχείρισης των κινδύνων για την ποιότητα είναι ανάλογα προς το επίπεδο των κινδύνων.

2. Ο παρασκευαστής τεκμηριώνει το σύστημα διαχείρισης ποιότητας και παρακολουθεί την αποτελεσματικότητά του.

3. Στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας προσδιορίζεται:

α) η οργανωτική δομή του παρασκευαστή·

β) οι διαδικασίες, οι διεργασίες, οι πόροι και οι δραστηριότητες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και της καθαρότητας της δραστικής ουσίας·

γ) τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να αποδεσμεύουν δραστικές ουσίες και ενδιάμεσα προϊόντα τους.

4. Το σύστημα διαχείρισης ποιότητας διασφαλίζει ότι:

α) υπάρχει επαρκές προσωπικό με τα απαραίτητα προσόντα και επαρκή κατάρτιση και υπάρχει σαφής κατανομή αρμοδιοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των διευθυντικών καθηκόντων·

β) υπάρχει μονάδα ποιότητας, η οποία είναι ανεξάρτητη από την παραγωγή και αναλαμβάνει αρμοδιότητες τόσο για τη διασφάλιση ποιότητας όσο και για τον έλεγχο ποιότητας·

γ) οι χώροι και ο εξοπλισμός είναι κατάλληλοι για την προβλεπόμενη χρήση και συντηρούνται κατάλληλα·

δ) όλες οι δραστηριότητες που σχετίζονται με την ποιότητα καταγράφονται κατά τον χρόνο της εκτέλεσής τους και τα αρχεία υποδεικνύουν το πρόσωπο που πραγματοποιεί την καταχώριση·

ε) υπάρχει ικανοποιητικό σύστημα τεκμηρίωσης που διασφαλίζει ότι καθορίζονται κατάλληλες προδιαγραφές για τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή της δραστικής ουσίας και των ενδιάμεσων προϊόντων της, ότι οι διαδικασίες παραγωγής και ελέγχου ποιότητας καθορίζονται σαφώς και ότι τηρούνται κατάλληλα αρχεία·

στ) η διαδικασία παρασκευής επανεξετάζεται συστηματικά ώστε να διασφαλίζεται ότι αποδίδει σταθερά ένα προϊόν της απαιτούμενης ποιότητας σύμφωνα με τις σχετικές προδιαγραφές·

ζ) διενεργούνται κατάλληλοι έλεγχοι, συμπεριλαμβανομένων ελέγχων κατά τη διεργασία και επικυρώσεων·

η) τα αποτελέσματα της παρακολούθησης των προϊόντων και των διεργασιών λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο της αποδέσμευσης παρτίδων και κατά τη διερεύνηση τυχόν αποκλίσεων·

θ) τα ελαττώματα ποιότητας, οι αποκλίσεις και άλλα προβλήματα ή ασυνήθιστα συμβάντα που ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα της δραστικής ουσίας εντοπίζονται, τα αίτιά τους διερευνώνται και λαμβάνονται κατάλληλα διορθωτικά και/ή προληπτικά μέτρα·

ι) εφαρμόζονται ρυθμίσεις για την προοπτική αξιολόγηση των σχεδιαζόμενων αλλαγών και την έγκρισή τους προτού αυτές υλοποιηθούν, λαμβανομένων υπόψη των εφαρμοστέων κανονιστικών απαιτήσεων, καθώς και για την αξιολόγηση των υλοποιούμενων αλλαγών (έλεγχος μεταβολών)·

ια) δεν αποδεσμεύονται ούτε χρησιμοποιούνται υλικά πριν από την ικανοποιητική ολοκλήρωση της αξιολόγησης από τη μονάδα ποιότητας, εκτός εάν υφίστανται κατάλληλα συστήματα που επιτρέπουν την εν λόγω χρήση·

ιβ) εφαρμόζονται διαδικασίες για την έγκαιρη κοινοποίηση των κανονιστικών επιθεωρήσεων, των σοβαρών αδυναμιών ως προς την ΟΠΠ, των ελαττωμάτων του προϊόντος και των σχετικών ενεργειών στη διοίκηση·

ιγ) υφίσταται διαδικασία αυτοεπιθεώρησης και/ή επιθεώρησης ποιότητας με την οποία αξιολογείται τακτικά η αποτελεσματικότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.

Άρθρο 6

Αρμοδιότητες της μονάδας ποιότητας

1. Η μονάδα ποιότητας είναι αρμόδια τόσο για τη διασφάλιση ποιότητας όσο και για τον έλεγχο ποιότητας.

2. Οι αρμοδιότητες της μονάδας ποιότητας περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα στοιχεία:

α) αποδέσμευση ή απόρριψη δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών·

β) θέσπιση συστήματος για την αποδέσμευση ή την απόρριψη πρώτων υλών, ενδιάμεσων προϊόντων, υλικών συσκευασίας και υλικών επισήμανσης·

γ) επανεξέταση των αρχείων των παρτίδων παραγωγής και των εργαστηριακών ελέγχων ως προς τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας πριν από την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας·

δ) έγκριση των ακολούθων:

i) προδιαγραφές και βασικές οδηγίες παραγωγής·

ii) διαδικασίες που επηρεάζουν την ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών·

iii) συμβεβλημένοι παρασκευαστές ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών·

iv) αλλαγές που ενδεχομένως επηρεάζουν την ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών·

ε) επανεξέταση και έγκριση όλων των κατάλληλων εγγράφων που αφορούν την ποιότητα·

στ) διασφάλιση των ακολούθων:

i) διερεύνηση και διαλεύκανση των κρίσιμων αποκλίσεων·

ii) διενέργεια αυτοεπιθεωρήσεων και/ή εσωτερικών επιθεωρήσεων·

iii) διερεύνηση και διαλεύκανση παραπόνων που αφορούν την ποιότητα·

iv) χρήση αποτελεσματικών συστημάτων για τη συντήρηση και τη βαθμονόμηση του κρίσιμου εξοπλισμού·

v) ενδεδειγμένη δοκιμή των υλικών και αναφορά των αποτελεσμάτων·

vi) ύπαρξη δεδομένων σταθερότητας που τεκμηριώνουν την ανάγκη για επανέλεγχο δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων, όπου αρμόζει·

ζ) διενέργεια επανεξετάσεων της ποιότητας των προϊόντων, όπως αναφέρεται στο άρθρο 8.

3. Οι αρμοδιότητες της μονάδας ποιότητας τεκμηριώνονται εγγράφως και δεν ανατίθενται αλλού.

Άρθρο 7

Αρμοδιότητες της μονάδας παραγωγής

Οι αρμοδιότητες για τις δραστηριότητες παραγωγής τεκμηριώνονται εγγράφως και περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

— προετοιμασία, επανεξέταση, έγκριση και διανομή των οδηγιών για την παραγωγή δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων αυτών σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες·

— παραγωγή δραστικών ουσιών και, κατά περίπτωση, ενδιάμεσων προϊόντων σύμφωνα με προεγκεκριμένες οδηγίες·

— επανεξέταση όλων των αρχείων των παρτίδων παραγωγής και επιβεβαίωση ότι έχουν συμπληρωθεί και υπογραφεί·

— αναφορά και αξιολόγηση όλων των αποκλίσεων στην παραγωγή, διερεύνηση κρίσιμων αποκλίσεων και καταγραφή των συμπερασμάτων·

— καθαρισμός και, κατά περίπτωση, απολύμανση των χώρων παραγωγής·

— διενέργεια βαθμονομήσεων και τήρηση αρχείων βαθμονόμησης·

— συντήρηση των χώρων και του εξοπλισμού και τήρηση αρχείων των δραστηριοτήτων συντήρησης·

— επανεξέταση και έγκριση των πρωτοκόλλων και εκθέσεων επικύρωσης·

— αξιολόγηση των προτεινόμενων αλλαγών στο προϊόν, τις διεργασίες ή τον εξοπλισμό·

— διασφάλιση του ελέγχου καταλληλότητας νέων και τροποποιημένων εγκαταστάσεων και εξοπλισμού.

Άρθρο 8

Επανεξέταση ποιότητας προϊόντων

1. Επανεξέταση της ποιότητας των προϊόντων διενεργείται και τεκμηριώνεται ετησίως για κάθε δραστική ουσία, με συνεκτίμηση των προηγούμενων επανεξετάσεων, και περιλαμβάνει τουλάχιστον επανεξέταση των ακόλουθων στοιχείων:

α) αποτελέσματα κρίσιμων ελέγχων κατά τη διεργασία και κρίσιμων δοκιμών της δραστικής ουσίας,

β) όλες τις παρτίδες που δεν πληρούσαν τις καθορισμένες προδιαγραφές,

γ) όλες τις κρίσιμες αποκλίσεις ή περιπτώσεις μη συμμόρφωσης και η διερεύνηση αυτών,

δ) όλες τις αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής ή στις μεθόδους ανάλυσης,

ε) αποτελέσματα του προγράμματος παρακολούθησης σταθερότητας,

στ) όλες τις επιστροφές, τα παράπονα και τις ανακλήσεις που αφορούν την ποιότητα,

ζ) επάρκεια των διορθωτικών μέτρων.

2. Τα αποτελέσματα της επανεξέτασης ποιότητας προϊόντων αξιολογούνται και εξετάζεται το κατά πόσον απαιτούνται διορθωτικά και/ή προληπτικά μέτρα. Οι λόγοι για τα διορθωτικά μέτρα τεκμηριώνονται και τα συμφωνηθέντα διορθωτικά μέτρα ολοκληρώνονται εγκαίρως και αποτελεσματικά.

Άρθρο 9

Αυτοεπιθεώρηση

1. Διενεργούνται τακτικές αυτοεπιθεωρήσεις για την παρακολούθηση της εφαρμογής των ρυθμίσεων όσον αφορά το προσωπικό, τους χώρους, τον εξοπλισμό, την τεκμηρίωση, την παραγωγή, τον έλεγχο ποιότητας, το σύστημα διαχείρισης ποιότητας, την αποδέσμευση παρτίδων και τις ρυθμίσεις για τον χειρισμό παραπόνων και ανακλήσεων που αφορούν την ποιότητα.

2. Οι αυτοεπιθεωρήσεις επαληθεύουν την καταλληλότητα των ρυθμίσεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, διασφαλίζοντας ότι οι δραστικές ουσίες πληρούν τα απαιτούμενα πρότυπα ποιότητας και συμμορφώνονται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική.

3. Οι αυτοεπιθεωρήσεις καταγράφονται. Οι εκθέσεις περιλαμβάνουν τις παρατηρήσεις που θα γίνουν και, κατά περίπτωση, προτάσεις για διορθωτικά μέτρα. Καταγράφονται επίσης τα μέτρα που θα ληφθούν στη συνέχεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Άρθρο 10

Γενικές απαιτήσεις για το προσωπικό

1. Σε κάθε μονάδα παρασκευής υπάρχει επαρκής αριθμός προσωπικού με τα αναγκαία προσόντα και πρακτική πείρα στις σχεδιαζόμενες εργασίες. Οι ατομικές ευθύνες του προσωπικού καθορίζονται με σαφήνεια.

2. Οι σύμβουλοι διαθέτουν κατάλληλη εκπαίδευση, κατάρτιση και πείρα για να παρέχουν συμβουλές σχετικά με το θέμα για το οποίο προσλαμβάνονται. Τηρούνται αρχεία σχετικά με τα προσόντα των συμβούλων και σχετικά με το είδος της υπηρεσίας που προσφέρουν.

Άρθρο 11

Κατάρτιση

1. Όλο το προσωπικό λαμβάνει αρχική και συνεχή κατάρτιση σχετικά με τα καθήκοντα που του ανατίθενται. Στο προσωπικό το οποίο, λόγω των καθηκόντων του, εισέρχεται σε περιοχές παραγωγής και αποθήκευσης ή σε εργαστήρια ελέγχου παρέχεται κατάρτιση σχετικά με το σύστημα διαχείρισης ποιότητας και την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Ειδική κατάρτιση δίνεται στο προσωπικό που εργάζεται σε περιοχές στις οποίες οι πηγές μόλυνσης συνιστούν κίνδυνο, όπως καθαρές περιοχές ή περιοχές όπου χρησιμοποιούνται εξαιρετικά δραστικά, τοξικά, μολυσματικά ή ευαισθητοποιητικά υλικά. Η κατάρτιση περιλαμβάνει επίσης τα προγράμματα υγιεινής που αναφέρονται στο άρθρο 12.

2. Η πρακτική αποτελεσματικότητα της κατάρτισης αξιολογείται περιοδικά. Τηρούνται αρχεία των προγραμμάτων κατάρτισης.

Άρθρο 12

Υγιεινή

1. Καταρτίζονται λεπτομερή προγράμματα υγιεινής, προσαρμοσμένα στις ποικίλες ανάγκες εντός της μονάδας παρασκευής. Τα προγράμματα αυτά περιλαμβάνουν διαδικασίες που αφορούν την υγεία, τις πρακτικές υγιεινής και την ενδυμασία του προσωπικού. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στα μέτρα υγιεινής που είναι αναγκαία για την παρασκευή στείρων και βιολογικών παρασκευασμάτων. Οι διαδικασίες υγιεινής τηρούνται αυστηρά από κάθε πρόσωπο που εισέρχεται στους χώρους παραγωγής και ελέγχου.

2. Τα πρόσωπα που έχουν προσβληθεί από λοιμώδη νόσο ή εμφανίζουν ανοικτές αλλοιώσεις στην εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματος δεν συμμετέχουν σε δραστηριότητες που θα μπορούσαν να απειλήσουν την ασφάλεια ή την ποιότητα των δραστικών ουσιών.

3. Κάθε πρόσωπο που εισέρχεται στις περιοχές παρασκευής φέρει προστατευτική ενδυμασία η οποία είναι κατάλληλη για τις εργασίες που πρόκειται να πραγματοποιηθούν και η οποία αλλάζεται όποτε χρειάζεται. Το είδος και η ποιότητα της ενδυμασίας είναι κατάλληλα για τη βαθμίδα της περιοχής εργασίας και τη διεργασία που εκτελείται εκεί. Η ενδυμασία φοριέται κατά τρόπο ώστε το προϊόν να προστατεύεται από τον κίνδυνο μόλυνσης.

4. Αποφεύγεται η άμεση επαφή του χειριστή με το εκτεθειμένο προϊόν και με οποιοδήποτε μέρος του εξοπλισμού που έρχεται σε επαφή με το προϊόν.

5. Απαγορεύεται η κατανάλωση τροφών και ποτών, η μάσηση και το κάπνισμα ή η αποθήκευση τροφίμων, ποτών ή καπνικών προϊόντων στις περιοχές παραγωγής και αποθήκευσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΧΩΡΟΙ

Άρθρο 13

Γενικές απαιτήσεις για τους χώρους

1. Οι χώροι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή δραστικών ουσιών είναι κατάλληλοι για τις σχεδιαζόμενες εργασίες. Ειδικότερα, οι χώροι σχεδιάζονται ή προσαρμόζονται, εξοπλίζονται, λειτουργούν, καθαρίζονται και συντηρούνται κατάλληλα ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εξωτερικής μόλυνσης και διασταυρούμενης μόλυνσης και ο κίνδυνος σφαλμάτων και τυχόν δυσμενών επιπτώσεων στην ποιότητα των δραστικών ουσιών.

2. Η ροή υλικών και προσωπικού διαμέσου των χώρων σχεδιάζεται έτσι ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος σύγχυσης ή μόλυνσης.

3. Υπάρχουν καθορισμένες περιοχές ή συστήματα ελέγχου για τις ακόλουθες ενέργειες:

α) παραλαβή, ταυτοποίηση, δειγματοληψία και καραντίνα των εισερχόμενων υλικών, εν αναμονή της αποδέσμευσης ή της απόρριψής τους,

β) εργασίες παραγωγής,

γ) εργαστηριακές εργασίες,

δ) εργασίες συσκευασίας και επισήμανσης,

ε) καραντίνα πριν από την αποδέσμευση ή την απόρριψη δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών,

στ) δειγματοληψία δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών,

ζ) αποθήκευση αποδεσμευμένων υλικών,

η) φύλαξη απορριφθέντων υλικών πριν από περαιτέρω διάθεση (π.χ. επιστροφή, επανεπεξεργασία ή καταστροφή).

4. Παρέχονται επαρκείς νιπτήρες και τουαλέτες για το προσωπικό. Οι νιπτήρες διατηρούνται σε καθαρή κατάσταση και διαθέτουν ζεστό και κρύο νερό όπου αρμόζει, σαπούνι ή απορρυπαντικό και στεγνωτήρες αέρα ή πετσέτες μίας χρήσης. Οι νιπτήρες και οι τουαλέτες διαχωρίζονται από τις περιοχές παρασκευής.

5. Όπου αρμόζει, παρέχονται κατάλληλες εγκαταστάσεις για το ντους ή την αλλαγή ενδυμάτων.

6. Οι εργαστηριακές περιοχές και εργασίες διαχωρίζονται κατά κανόνα από τις περιοχές παραγωγής.

7. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 6, οι εργαστηριακές περιοχές μπορούν να βρίσκονται μέσα στις περιοχές παραγωγής εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) οι εργασίες της διαδικασίας παραγωγής δεν επηρεάζουν αρνητικά την ορθότητα των εργαστηριακών μετρήσεων·

β) το εργαστήριο και οι εργασίες του δεν επηρεάζουν αρνητικά τη διαδικασία παραγωγής, ούτε τις δραστικές ουσίες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα τους.

8. Όλες οι παροχές που αφορούν την ποιότητα του προϊόντος (π.χ. ατμός, αέρια, πεπιεσμένος αέρας, θέρμανση, αερισμός και κλιματισμός) έχουν κριθεί κατάλληλες και παρακολουθούνται. Λαμβάνονται μέτρα εάν οι παροχές αυτές υπερβούν τα σχετικά όρια. Διατίθενται σχέδια για τις παροχές αυτές.

9. Παρέχονται κατάλληλα συστήματα αερισμού, διήθησης και εξαγωγής του αέρα, όπου αρμόζει. Τα συστήματα αυτά σχεδιάζονται και κατασκευάζονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης και διασταυρούμενης μόλυνσης και περιλαμβάνουν όργανα για τον έλεγχο της πίεσης του αέρα, της παρουσίας μικροοργανισμών, κατά περίπτωση, της σκόνης, της υγρασίας και της θερμοκρασίας, ανάλογα με το στάδιο της παρασκευής. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στις περιοχές όπου οι δραστικές ουσίες είναι εκτεθειμένες στο περιβάλλον, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης και διασταυρούμενης μόλυνσης.

10. Εάν ο αέρας επανακυκλοφορεί στις περιοχές παραγωγής, λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση του κινδύνου μόλυνσης και διασταυρούμενης μόλυνσης.

11. Οι σταθερές σωληνώσεις προσδιορίζονται κατάλληλα, με επισήμανση των επιμέρους γραμμών, τεκμηρίωση, συστήματα ηλεκτρονικού ελέγχου ή εναλλακτικά μέσα.

12. Οι αποχετεύσεις έχουν επαρκές μέγεθος και διαθέτουν ελεύθερη εκροή ή κατάλληλη διάταξη για την αποτροπή της αναρροής, όπου αρμόζει.

13. Παρέχεται επαρκής φωτισμός σε όλες τις περιοχές ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός, η συντήρηση και η απρόσκοπτη εργασία.

14. Τα λύματα, τα απορρίμματα και άλλα απόβλητα στα κτίρια και τον άμεσο περιβάλλοντα χώρο απορρίπτονται εγκαίρως, με ασφάλεια και με υγιεινό τρόπο. Οι κάδοι και οι σωλήνες για τα απόβλητα επισημαίνονται σαφώς.

15. Για κάθε μονάδα παρασκευής καταρτίζεται κύριος φάκελος εγκατάστασης ο οποίος παρέχει υψηλού επιπέδου περιγραφή των χώρων, των δραστηριοτήτων που διεξάγονται στη μονάδα παρασκευής και του εφαρμοζόμενου συστήματος ποιότητας. Ο κύριος φάκελος εγκατάστασης ακολουθεί το υπόδειγμα στο παράρτημα VI του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

Άρθρο 14

Νερό

1. Το νερό που χρησιμοποιείται στη διαδικασία παρασκευής δραστικών ουσιών είναι κατάλληλο για την προβλεπόμενη χρήση.

2. Το νερό που χρησιμοποιείται για την παρασκευή δραστικών ουσιών είναι ποιότητας κατάλληλης για πόση τουλάχιστον, εκτός εάν δικαιολογείται διαφορετικά.

3. Όταν η ποιότητα του πόσιμου νερού δεν επαρκεί για να εξασφαλιστεί η ποιότητα της δραστικής ουσίας και απαιτούνται αυστηρότερες προδιαγραφές για την ποιότητα του νερού, καθορίζονται κατάλληλες προδιαγραφές για τα φυσικά, χημικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά, τους ανεπιθύμητους οργανισμούς και τις ενδοτοξίνες.

4. Όταν το νερό που χρησιμοποιείται για την παρασκευή δραστικών ουσιών υποβάλλεται σε επεξεργασία από τον παρασκευαστή προκειμένου να επιτευχθεί καθορισμένη ποιότητα, η επεξεργασία επικυρώνεται και παρακολουθείται και καθορίζονται όρια ανάληψης δράσης για τη διασφάλιση της ποιότητας του νερού.

5. Το νερό που χρησιμοποιείται στα τελικά στάδια απομόνωσης και καθαρισμού κατά την παραγωγή μιας μη στείρας δραστικής ουσίας που προορίζεται για την παραγωγή στείρου κτηνιατρικού φαρμάκου παρακολουθείται και ελέγχεται ως προς τον ολικό αριθμό μικροβίων, τους ανεπιθύμητους μικροοργανισμούς και τις ενδοτοξίνες.

Άρθρο 15

Περιστολή

1. Εάν δεν έχουν θεσπιστεί και δεν εφαρμόζονται επικυρωμένες διαδικασίες αδρανοποίησης και καθαρισμού, χρησιμοποιούνται ειδικές περιοχές παραγωγής όταν εμπλέκονται υλικά μολυσματικής φύσης ή υψηλής φαρμακολογικής δραστηριότητας ή τοξικότητας.

2. Θεσπίζονται και εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης, μεταξύ άλλων από το προσωπικό ή από υλικά που μετακινούνται από μία περιοχή σε άλλη.

3. Δεν πραγματοποιούνται δραστηριότητες παραγωγής (συμπεριλαμβανομένης της ζύγισης, της λειοτρίβησης και της συσκευασίας) μη φαρμακευτικών υλικών υψηλής τοξικότητας, όπως βιοκτόνα και φυτοπροστατευτικά προϊόντα, σε χώρους που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή δραστικών ουσιών.

4. Ο χειρισμός και η αποθήκευση μη φαρμακευτικών υλικών υψηλής τοξικότητας πραγματοποιούνται χωριστά από τον χειρισμό και την αποθήκευση δραστικών ουσιών.

5. Για να προσδιοριστεί εάν και σε ποιον βαθμό οι περιοχές παραγωγής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή πολλαπλών δραστικών ουσιών, και για να μετριαστεί ο κίνδυνος μόλυνσης, χρησιμοποιείται ένα ολοκληρωμένο και αποτελεσματικό σύστημα ποιότητας που περιλαμβάνει επαρκείς ελέγχους ποιότητας και διαχείριση κινδύνων για την ποιότητα.

Άρθρο 16

Υγιεινή και συντήρηση

1. Καθορίζονται γραπτές διαδικασίες που αναθέτουν αρμοδιότητες για την υγιεινή και περιγράφουν τα χρονοδιαγράμματα, τις μεθόδους, τον εξοπλισμό και τα υλικά που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό κτιρίων και χώρων.

2. Καθορίζονται γραπτές διαδικασίες για τη χρήση κατάλληλων τρωκτικοκτόνων, εντομοκτόνων, μυκητοκτόνων, παραγόντων υποκαπνισμού, καθαριστικών μέσων και απολυμαντικών για την αποτροπή της μόλυνσης του εξοπλισμού, των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας ή επισήμανσης, των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Άρθρο 17

Σχεδιασμός και κατασκευή

1. Ο εξοπλισμός για εργασίες παρασκευής δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) είναι κατάλληλα σχεδιασμένος, έχει ικανοποιητικό μέγεθος, τοποθετείται στη σωστή θέση και ελέγχεται ως προς την καταλληλότητά του για την προβλεπόμενη χρήση·

β) καθαρίζεται, εξυγιαίνεται όπου αρμόζει, και συντηρείται·

γ) είναι κατασκευασμένος κατά τρόπο ώστε οι επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με προϊόντα να μην αλλοιώνουν την ποιότητα των προϊόντων πέραν των καθορισμένων προδιαγραφών για τη δραστική ουσία·

δ) χρησιμοποιείται εντός του ελεγμένου εύρους λειτουργίας του.

2. Ο βασικός εξοπλισμός και οι μόνιμα εγκατεστημένες γραμμές επεξεργασίας που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων υποδεικνύονται καταλλήλως.

3. Οι ουσίες που απαιτούνται για τη λειτουργία εξοπλισμού που χρησιμοποιείται σε εργασίες παρασκευής, όπως λιπαντικά, θερμαντικά ρευστά ή ψυκτικά μέσα, δεν έρχονται σε επαφή με τις δραστικές ουσίες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα αυτών. Τυχόν αποκλίσεις από την απαίτηση αυτή αξιολογούνται για να ελεγχθεί κατά πόσον συνεπάγονται αρνητικές επιπτώσεις στην καταλληλότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται. Όπου είναι δυνατόν, στη λειτουργία του εξοπλισμού που συμμετέχει σε εργασίες παρασκευής χρησιμοποιούνται λιπαντικά και έλαια κατάλληλα για τρόφιμα.

4. Όπου αρμόζει, χρησιμοποιείται κλειστός εξοπλισμός ή εξοπλισμός περιστολής. Όταν χρησιμοποιείται ανοικτός εξοπλισμός ή όταν ο εξοπλισμός ανοίγεται, λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης.

5. Ο παρασκευαστής εξασφαλίζει ότι τηρούνται επικαιροποιημένα σχέδια για τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται σε εργασίες παρασκευής και για κρίσιμες εγκαταστάσεις, όπως όργανα και συστήματα παροχών.

Άρθρο 18

Συντήρηση και καθαρισμός

1. Οι παρασκευαστές καθορίζουν:

α) χρονοδιαγράμματα και διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της ανάθεσης αρμοδιοτήτων, για τη συντήρηση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται σε εργασίες παρασκευής·

β) γραπτές διαδικασίες για τον καθαρισμό του εξοπλισμού και την επακόλουθη επαναφορά του σε χρήση στην παρασκευή δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών.

2. Οι διαδικασίες καθαρισμού δίνουν επίπεδο λεπτομέρειας αρκετό ώστε να επιτρέπεται ο καθαρισμός κάθε είδους εξοπλισμού με αναπαραγώγιμο και αποτελεσματικό τρόπο και περιλαμβάνουν περιγραφή των ακόλουθων:

α) ανάθεση αρμοδιοτήτων για τον καθαρισμό του εξοπλισμού·

β) χρονοδιαγράμματα καθαρισμού, με χρονοδιαγράμματα εξυγίανσης όπου αρμόζει·

γ) τις μεθόδους και τα υλικά, με υπόδειξη του βαθμού αραίωσης των καθαριστικών μέσων που χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό του εξοπλισμού·

δ) οδηγίες για την αποσυναρμολόγηση και την επανασυναρμολόγηση κάθε στοιχείου εξοπλισμού ώστε να εξασφαλίζεται σωστός καθαρισμός, όπου χρειάζεται·

ε) οδηγίες για την αφαίρεση ή την καταστροφή όλων των παλαιών ετικετών ταυτοποίησης παρτίδας·

στ) οδηγίες για την προστασία του καθαρού εξοπλισμού από μόλυνση πριν από τη χρήση·

ζ) επιθεώρηση του εξοπλισμού ως προς την καθαριότητα ακριβώς πριν από τη χρήση, εάν είναι εφικτό·

η) το ανώτατο χρονικό διάστημα που επιτρέπεται να μεσολαβεί μεταξύ της ολοκλήρωσης της επεξεργασίας και του καθαρισμού του εξοπλισμού, κατά περίπτωση.

3. Ο εξοπλισμός και τα σκεύη καθαρίζονται, αποθηκεύονται και, όπου αρμόζει, εξυγιαίνονται ή αποστειρώνονται ώστε να αποτρέπεται η μόλυνση ή η μεταφορά υλικού που θα αλλοίωνε την ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών πέραν των καθορισμένων προδιαγραφών για τις δραστικές ουσίες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα αυτών.

4. Όταν ο εξοπλισμός προορίζεται για τη συνεχή παραγωγή ή τη διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων της ίδιας δραστικής ουσίας ή ενδιάμεσου προϊόντος, ο εξοπλισμός καθαρίζεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα ώστε να αποφεύγεται η συσσώρευση και η μεταφορά παραγόντων μόλυνσης.

5. Ο εξοπλισμός που δεν προορίζεται για συνεχή παραγωγή ή για διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων της ίδιας δραστικής ουσίας ή ενδιάμεσου προϊόντος καθαρίζεται πριν από την έναρξη παραγωγής διαφορετικών υλικών, ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση.

6. Καθορίζονται κριτήρια αποδοχής για τα κατάλοιπα και οι επιλεγμένες διαδικασίες καθαρισμού και τα επιλεγμένα καθαριστικά μέσα και τεκμηριώνονται οι λόγοι για την επιλογή τους.

7. Ο εξοπλισμός φέρει ένδειξη του περιεχομένου και της καθαριότητάς του.

Άρθρο 19

Βαθμονόμηση

1. Οι παρασκευαστές εξασφαλίζουν ότι πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) ο εξοπλισμός ελέγχου, ζύγισης, μέτρησης, παρακολούθησης και δοκιμής που έχει κρίσιμη σημασία για τη διασφάλιση της ποιότητας των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών βαθμονομείται βάσει γραπτών διαδικασιών και καθορισμένου χρονοδιαγράμματος·

β) η βαθμονόμηση του εξοπλισμού εκτελείται με τη χρήση προτύπων που εξασφαλίζουν την αναγωγή σε πιστοποιημένα πρότυπα, εφόσον υπάρχουν·

γ) τηρούνται αρχεία των βαθμονομήσεων που αναφέρονται στο στοιχείο β)·

δ) η κατάσταση βαθμονόμησης του εξοπλισμού που είναι κρίσιμης σημασίας για την ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων τους είναι γνωστή και επαληθεύσιμη·

ε) δεν χρησιμοποιούνται όργανα που δεν πληρούν τα κριτήρια βαθμονόμησης.

2. Οι αποκλίσεις κρίσιμου εξοπλισμού από τα πιστοποιημένα πρότυπα βαθμονόμησης διερευνώνται προκειμένου να προσδιοριστεί ο δυνητικός αντίκτυπος στην ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων που έχουν παρασκευαστεί με χρήση του συγκεκριμένου εξοπλισμού μετά την τελευταία επιτυχή βαθμονόμηση.

Άρθρο 20

Μηχανογραφικά συστήματα

1. Τα μηχανογραφικά συστήματα που αφορούν τις ορθές παρασκευαστικές πρακτικές για τις δραστικές ουσίες επικυρώνονται, λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλομορφία, την πολυπλοκότητα και την κρισιμότητα του μηχανογραφικού συστήματος.

2. Η καταλληλότητα του υλισμικού και του λογισμικού για τις καθορισμένες εργασίες εξακριβώνεται με ενδεδειγμένους ελέγχους καταλληλότητας εγκατάστασης και λειτουργίας.

3. Για το λογισμικό που διατίθεται στο εμπόριο και έχει υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας δεν απαιτείται το ίδιο επίπεδο δοκιμών με το λογισμικό που δεν διατίθεται στο εμπόριο. Όταν ένα υφιστάμενο μηχανογραφικό σύστημα δεν έχει επικυρωθεί κατά τον χρόνο της εγκατάστασης, διενεργείται αναδρομική επικύρωση εφόσον υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη τεκμηρίωση.

4. Τα μηχανογραφικά συστήματα διαθέτουν μηχανισμούς ελέγχου που εμποδίζουν τη μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση, τις αλλαγές στα δεδομένα και τις παραλείψεις υποβολής δεδομένων. Όλες οι αλλαγές στα δεδομένα καταγράφονται και επανεξετάζονται στη διαδρομή επιθεώρησης.

5. Διατίθενται γραπτές διαδικασίες για τη λειτουργία και τη συντήρηση των μηχανογραφικών συστημάτων.

6. Όταν κρίσιμα δεδομένα εισάγονται διά χειρός, διενεργείται πρόσθετος έλεγχος της ορθότητας της εισαγωγής από δεύτερο χειριστή ή από το ίδιο το σύστημα.

7. Τα περιστατικά που αφορούν μηχανογραφικά συστήματα τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών ή την αξιοπιστία των αρχείων ή των αποτελεσμάτων των δοκιμών καταγράφονται και διερευνώνται.

8. Οι αλλαγές στο μηχανογραφικό σύστημα πραγματοποιούνται σύμφωνα με διαδικασία ελέγχου μεταβολών και εγκρίνονται, τεκμηριώνονται και δοκιμάζονται επίσημα, όπου αρμόζει. Τηρούνται αρχεία όλων των αλλαγών στο μηχανογραφικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεων και βελτιώσεων του υλισμικού, του λογισμικού και κάθε άλλου κρίσιμου συστατικού στοιχείου του συστήματος. Τα αρχεία αυτά αποδεικνύουν ότι το μηχανογραφικό σύστημα διατηρείται σε επικυρωμένη κατάσταση.

9. Υφίσταται εφεδρικό σύστημα για την πρόληψη βλαβών ή αστοχιών του μηχανογραφικού συστήματος που οδηγούν σε ανεπανόρθωτη απώλεια αρχείων.

10. Εξασφαλίζεται προστασία των δεδομένων για όλα τα μηχανογραφικά συστήματα.

11. Δεδομένα μπορούν να καταγράφονται και με διαφορετικούς τρόπους, πέραν του μηχανογραφικού συστήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Άρθρο 21

Σύστημα τεκμηρίωσης

1. Θεσπίζεται και διατηρείται σύστημα τεκμηρίωσης κατάλληλο για την επίτευξη των στόχων του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.

2. Το σύστημα τεκμηρίωσης καλύπτει διεξοδικά τις οδηγίες και τις προδιαγραφές που αφορούν την παρασκευή δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών, καθώς και κάθε άλλο υλικό τεκμηρίωσης που αφορά το σύστημα διαχείρισης ποιότητας, και εξασφαλίζει ότι τηρούνται αρχεία των δραστηριοτήτων που ενδέχεται να επηρεάσουν, άμεσα ή έμμεσα, την ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών. Το σύστημα τεκμηρίωσης προσδιορίζει την περίοδο διατήρησης κάθε εγγράφου ή αρχείου.

3. Όλα τα αρχεία παραγωγής, ελέγχου και διανομής μιας παρτίδας διατηρούνται για τουλάχιστον 1 έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας.

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3, τα αρχεία για τις δραστικές ουσίες με ημερομηνίες επανελέγχου διατηρούνται για τουλάχιστον 3 έτη μετά τη διανομή ολόκληρης της παρτίδας.

5. Το περιεχόμενο των εγγράφων είναι σαφές και επικαιροποιείται.

6. Η τεκμηρίωση μπορεί να τηρείται σε διάφορες μορφές και οι απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν κεφάλαιο ισχύουν ανεξάρτητα από τη μορφή. Όταν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά ή φωτογραφικά μέσα, βιντεοσκόπηση ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων, τα σχετικά συστήματα επικυρώνονται πρώτα ώστε να διασφαλίζεται ότι επαρκούν για την κατάλληλη αποθήκευση των δεδομένων επί την απαιτούμενη περίοδο αποθήκευσης.

7. Υπάρχει άμεσα διαθέσιμος κατάλληλος εξοπλισμός ανάκτησης και ένα μέσο παραγωγής έντυπων αντιγράφων όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές μείωσης μεγέθους, όπως μικροφίλμ ή ηλεκτρονικά αρχεία για τη φύλαξη προδιαγραφών, οδηγιών, διαδικασιών ή αρχείων.

8. Κατά τη διάρκεια της περιόδου διατήρησης, τα έγγραφα και τα αρχεία είναι άμεσα διαθέσιμα στην εγκατάσταση όπου πραγματοποιήθηκαν οι δραστηριότητες που περιγράφονται στα εν λόγω έγγραφα και αρχεία.

9. Οι ηλεκτρονικές υπογραφές στα έγγραφα και τα αρχεία επαληθεύονται και προστατεύονται.

Άρθρο 22

Προδιαγραφές

1. Καθορίζονται και διατυπώνονται προδιαγραφές για:

α) πρώτες ύλες,

β) ενδιάμεσα προϊόντα,

γ) δραστικές ουσίες,

δ) υλικά επισήμανσης και συσκευασίας.

2. Καθορίζονται προδιαγραφές για κάθε άλλο υλικό που χρησιμοποιείται κατά την παραγωγή δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών, το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει σε κρίσιμο επίπεδο την ποιότητα των δραστικών ουσιών και των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών.

3. Καθορίζονται και τεκμηριώνονται κριτήρια αποδοχής για τους ελέγχους κατά τη διεργασία.

Άρθρο 23

Αρχεία καθαρισμού, συντήρησης και χρήσης εξοπλισμού

1. Τηρούνται αρχεία για τη χρήση, τον καθαρισμό, την εξυγίανση, την αποστείρωση και συντήρηση του βασικού εξοπλισμού. Τα αρχεία αυτά περιλαμβάνουν:

α) την ημερομηνία και, κατά περίπτωση, την ώρα,

β) το προϊόν και τον αριθμό παρτίδας κάθε παρτίδας που υφίσταται επεξεργασία στον εξοπλισμό,

γ) το πρόσωπο που πραγματοποίησε τον καθαρισμό και τη συντήρηση.

2. Δεν απαιτούνται ατομικά αρχεία εξοπλισμού για εξοπλισμό που προορίζεται αποκλειστικά για την παρασκευή μίας μόνο δραστικής ουσίας ή ενδιάμεσου προϊόντος, υπό την προϋπόθεση ότι οι παρτίδες ακολουθούν ιχνηλάσιμη αλληλουχία.

3. Τα αρχεία που αφορούν τη χρήση, τον καθαρισμό, την εξυγίανση ή την αποστείρωση και τη συντήρηση βασικού εξοπλισμού μπορούν είτε να αποτελούν μέρος του μητρώου παρτίδας είτε να τηρούνται χωριστά.

Άρθρο 24

Αρχεία για υλικά επισήμανσης και συσκευασίας πρώτων υλών, ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών

1. Τηρούνται επαρκή αρχεία ώστε να είναι δυνατή η ιχνηλάτηση ολόκληρου του ιστορικού μιας παρτίδας.

2. Για κάθε παράδοση υλικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή, συμπεριλαμβανομένων των πρώτων υλών, των ενδιάμεσων προϊόντων και των υλικών επισήμανσης και συσκευασίας, τηρούνται αρχεία παραλαβής και επεξεργασίας παρτίδων. Τα αρχεία αυτά περιλαμβάνουν:

α) ονομασία του παρασκευαστή/κατασκευαστή του παραδοθέντος υλικού,

β) ταυτότητα και ποσότητα κάθε παραδοθείσας ποσότητας κάθε παρτίδας πρώτων υλών, ενδιάμεσων προϊόντων ή υλικών επισήμανσης και συσκευασίας δραστικών ουσιών,

γ) ονομασία προμηθευτή,

δ) αριθμό αναγνώρισης προμηθευτή,

ε) αριθμό αναγνώρισης που αποδίδεται κατά την παραλαβή και ημερομηνία παραλαβής,

στ) τα αποτελέσματα κάθε δοκιμής ή εξέτασης που διενεργήθηκε και τα σχετικά συμπεράσματα,

ζ) αρχεία ιχνηλάτησης της χρήσης υλικών,

η) τεκμηρίωση της εξέτασης και της επανεξέτασης των υλικών επισήμανσης και συσκευασίας των δραστικών ουσιών ως προς τη συμμόρφωση με τις καθιερωμένες προδιαγραφές,

θ) τελική απόφαση για απορριφθέντα υλικά επισήμανσης και συσκευασίας πρώτων υλών, ενδιάμεσων προϊόντων και δραστικών ουσιών.

3. Φυλάσσονται υποδείγματα ετικετών για σύγκριση με τις εκδοθείσες ετικέτες.

Άρθρο 25

Βασικές οδηγίες παραγωγής

1. Βασικές οδηγίες παραγωγής για κάθε δραστική ουσία και ενδιάμεσο προϊόν αυτής συντάσσονται, χρονολογούνται και υπογράφονται από ένα άτομο και ελέγχονται, χρονολογούνται και υπογράφονται χωριστά από μέλος της μονάδας ποιότητας.

2. Οι βασικές οδηγίες παραγωγής που αναφέρονται στην παράγραφο 1 περιλαμβάνουν:

α) την ονομασία της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος που παρασκευάζεται και έναν κωδικό αναφοράς εγγράφου ταυτοποίησης, κατά περίπτωση·

β) πλήρη κατάλογο των πρώτων υλών και των ενδιάμεσων προϊόντων, που προσδιορίζονται με ειδικές ονομασίες ή κωδικούς ώστε να υποδεικνύονται τυχόν ιδιαίτερα ποιοτικά χαρακτηριστικά·

γ) ορθή δήλωση της ποσότητας ή της αναλογίας κάθε πρώτης ύλης ή ενδιάμεσου προϊόντος που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, με τη μονάδα μέτρησης. Όταν η ποσότητα δεν είναι σταθερή, παρατίθεται και ο υπολογισμός για κάθε μέγεθος παρτίδας ή ρυθμό παραγωγής. Οι διακυμάνσεις των ποσοτήτων πρώτων υλών ή ενδιάμεσων προϊόντων που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνονται εφόσον είναι δικαιολογημένες·

δ) τον τόπο παραγωγής και τον βασικό εξοπλισμό παραγωγής που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί·

ε) λεπτομερείς οδηγίες παραγωγής, στις οποίες περιλαμβάνονται:

— απαιτούμενες σειρές ενεργειών,

— απαιτούμενο εύρος παραμέτρων διεργασίας,

— οδηγίες δειγματοληψίας και έλεγχοι κατά τη διεργασία, με τα αντίστοιχα κριτήρια αποδοχής, όπου αρμόζει,

— χρονικά όρια για την ολοκλήρωση των επιμέρους σταδίων επεξεργασίας και ολόκληρης της διαδικασίας, όπου αρμόζει,

— εύρος τιμών αναμενόμενης απόδοσης σε κατάλληλα στάδια επεξεργασίας ή κατάλληλες χρονικές στιγμές,

— όπου αρμόζει, ειδικές σημειώσεις και προφυλάξεις που πρέπει να τηρούνται, ή παραπομπές σε αυτές,

— οδηγίες για την αποθήκευση της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος αυτής, ώστε να εξασφαλίζεται η καταλληλότητά της/του για χρήση, συμπεριλαμβανομένων των υλικών επισήμανσης και συσκευασίας και τυχόν ειδικών συνθηκών αποθήκευσης, με τα αντίστοιχα χρονικά όρια, όπου αρμόζει.

Άρθρο 26

Αρχεία παραγωγής και ελέγχου παρτίδων

1. Για κάθε δραστική ουσία και για κάθε ενδιάμεσο προϊόν καταρτίζονται αρχεία παραγωγής παρτίδων. Τα εν λόγω αρχεία παραγωγής παρτίδων:

α) περιλαμβάνουν, για κάθε παρτίδα, όλες τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2·

β) ελέγχονται πριν εκδοθεί το αρχείο ώστε να διασφαλίζεται ότι ο αριθμός έκδοσης είναι ορθός και ότι οι κατάλληλες βασικές οδηγίες παραγωγής ανατυπώνονται ευανάγνωστα και ορθά·

γ) περιλαμβάνουν αναφορά στις βασικές οδηγίες παραγωγής που χρησιμοποιούνται, σε περίπτωση που το αρχείο παραγωγής παρτίδας προκύπτει από χωριστό μέρος της βασικής οδηγίας παραγωγής·

δ) αριθμούνται με μοναδικό αριθμό παρτίδας ή ταυτοποίησης και υπογράφονται και χρονολογούνται κατά την έκδοσή τους. Κατά τη συνεχή παραγωγή, ο κωδικός του προϊόντος μαζί με την ημερομηνία και την ώρα μπορούν να χρησιμεύσουν ως μοναδικός αναγνωριστικός κωδικός μέχρι να αποδοθεί ο τελικός αριθμός.

2. Τα αρχεία παραγωγής και ελέγχου παρτίδων περιλαμβάνουν:

α) ημερομηνίες και, όπου αρμόζει, ώρες παραγωγής και ελέγχου·

β) υπόδειξη του χρησιμοποιούμενου βασικού εξοπλισμού (π.χ. αντιδραστήρες, στεγνωτήρες, μύλοι κ.λπ.)·

γ) ειδική ταυτοποίηση κάθε παρτίδας, με το βάρος, το μέτρο και τον αριθμό παρτίδας των πρώτων υλών, των ενδιάμεσων προϊόντων ή τυχόν επανεπεξεργασμένων υλικών που χρησιμοποιήθηκαν κατά την παρασκευή·

δ) τα αποτελέσματα που καταγράφονται για κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας·

ε) πραγματοποιηθείσες δειγματοληψίες·

στ) υπογραφές των προσώπων που εκτελούν και που εποπτεύουν άμεσα ή ελέγχουν κάθε κρίσιμο στάδιο της εργασίας·

ζ) αποτελέσματα δοκιμών κατά τη διεργασία και εργαστηριακών δοκιμών·

η) απόδοση σε κατάλληλες φάσεις ή χρόνους·

θ) περιγραφή της συσκευασίας και της επισήμανσης της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος·

ι) αντιπροσωπευτική ετικέτα της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος αυτής, εάν διατίθεται στο εμπόριο·

ια) κάθε απόκλιση από τις διαδικασίες και τις οδηγίες ή κάθε ασυνήθιστο περιστατικό που θα μπορούσε να επηρεάσει την παρασκευή ή τη δοκιμή της δραστικής ουσίας, την αξιολόγηση αυτών, τη διεξαχθείσα διερεύνηση (όπου αρμόζει) ή μια παραπομπή στην εν λόγω διερεύνηση, εάν αυτή έχει αποθηκευτεί χωριστά·

ιβ) αποτελέσματα δοκιμών αποδέσμευσης.

3. Θεσπίζονται και τηρούνται γραπτές διαδικασίες για τη διερεύνηση κρίσιμων αποκλίσεων από τις διαδικασίες και τις οδηγίες ή κάθε ασυνήθιστου περιστατικού που θα μπορούσε να επηρεάσει την παρασκευή ή τη δοκιμή της δραστικής ουσίας ή τη μη συμμόρφωση μιας παρτίδας δραστικής ουσίας ή ενδιάμεσου προϊόντος αυτής με τις προδιαγραφές. Η διερεύνηση επεκτείνεται και σε άλλες παρτίδες που ενδέχεται να συνδέονται με την εν λόγω απόκλιση ή μη συμμόρφωση.

Άρθρο 27

Αρχεία εργαστηριακού ελέγχου

1. Για κάθε δραστική ουσία συντάσσονται αρχεία εργαστηριακού ελέγχου. Τα εν λόγω αρχεία εργαστηριακού ελέγχου περιλαμβάνουν πλήρη δεδομένα από όλες τις δοκιμές που διενεργούνται για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις καθιερωμένες προδιαγραφές και πρότυπα, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων και των προσδιορισμών, και ιδίως τις ακόλουθες πτυχές:

α) περιγραφή των δειγμάτων που ελήφθησαν για δοκιμή, με την ονομασία ή την πηγή του υλικού, τον αριθμό παρτίδας ή άλλο διακριτικό κωδικό, την ημερομηνία δειγματοληψίας και, κατά περίπτωση, τη ποσότητα και την ημερομηνία παραλαβής του δείγματος για δοκιμή·

β) περιγραφή ή παραπομπή σε κάθε χρησιμοποιούμενη μέθοδο δοκιμών·

γ) δήλωση του βάρους ή του μέτρου του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για κάθε δοκιμή, όπως περιγράφεται στη μέθοδο· δεδομένα σχετικά με την παρασκευή και τη δοκιμή προτύπων αναφοράς, αντιδραστηρίων και πρότυπων διαλυμάτων, ή παραπομπές σε αυτές·

δ) πλήρες αρχείο με όλα τα πρωτογενή δεδομένα που παρήχθησαν κατά τη διάρκεια κάθε δοκιμής, μαζί με γραφήματα, διαγράμματα και φάσματα από εργαστηριακά όργανα, με κατάλληλη ταυτοποίηση ώστε να φαίνεται το εκάστοτε υλικό και η παρτίδα που υποβλήθηκαν σε δοκιμή·

ε) αρχείο όλων των υπολογισμών που πραγματοποιήθηκαν σε σχέση με τη δοκιμή, συμπεριλαμβανομένων, για παράδειγμα, των μονάδων μέτρησης, των συντελεστών μετατροπής και των συντελεστών ισοδυναμίας·

στ) δήλωση των αποτελεσμάτων των δοκιμών και αντιπαραβολή τους με τα καθορισμένα κριτήρια αποδοχής·

ζ) υπογραφή του προσώπου που πραγματοποίησε κάθε δοκιμή και ημερομηνίες διεξαγωγής των δοκιμών·

η) ημερομηνία και υπογραφή δεύτερου προσώπου, που αποδεικνύει ότι τα πρωτότυπα αρχεία έχουν ελεγχθεί ως προς την ορθότητα, την πληρότητα και τη συμμόρφωση με τα καθιερωμένα πρότυπα.

2. Τα αρχεία εργαστηριακού ελέγχου περιλαμβάνουν επίσης πλήρη αρχεία σχετικά με:

α) κάθε τροποποίηση καθιερωμένης μεθόδου ανάλυσης·

β) περιοδική βαθμονόμηση εργαστηριακών οργάνων, συσκευών, μετρητών και συσκευών καταγραφής·

γ) όλες τις δοκιμές σταθερότητας που διενεργούνται σε δραστικές ουσίες·

δ) διερεύνηση αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών.

Άρθρο 28

Επανεξέταση αρχείων παραγωγής και εργαστηριακού ελέγχου παρτίδων

1. Θεσπίζονται και τηρούνται γραπτές διαδικασίες για την επανεξέταση και την έγκριση των αρχείων παραγωγής παρτίδων που αναφέρονται στο άρθρο 26 και των αρχείων εργαστηριακού ελέγχου που αναφέρονται στο άρθρο 27, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος αυτής με τις καθορισμένες προδιαγραφές πριν από την αποδέσμευση μιας παρτίδας.

2. Τα αρχεία παραγωγής και εργαστηριακού ελέγχου των μη κρίσιμων σταδίων διεργασίας μπορούν να εξετάζονται από ειδικευμένο προσωπικό παραγωγής ή από άλλες μονάδες σύμφωνα με διαδικασίες εγκεκριμένες από τη μονάδα ποιότητας.

3. Όλες οι αποκλίσεις, οι διερευνήσεις και οι εκθέσεις για αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών επανεξετάζονται, στο πλαίσιο της εξέτασης του αρχείου παρτίδας, πριν από την αποδέσμευση της παρτίδας.

4. Η μονάδα ποιότητας μπορεί να μεταβιβάσει στη μονάδα παραγωγής την αρμοδιότητα και την ευθύνη για την αποδέσμευση ενδιάμεσων προϊόντων, εκτός από τα ενδιάμεσα προϊόντα που αποστέλλονται εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΛΙΚΩΝ

Άρθρο 29

Χειρισμός υλικών

1. Ο χειρισμός υλικών, συμπεριλαμβανομένων των πτυχών που σχετίζονται με την παραλαβή, την ταυτοποίηση, την καραντίνα, την αποθήκευση, τον χειρισμό, τη δειγματοληψία, τις δοκιμές και την έγκριση ή απόρριψη, πραγματοποιείται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες ή οδηγίες και καταγράφεται όπως αρμόζει.

2. Οι προμηθευτές υλικών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας εγκρίνονται αφού εξακριβωθεί η καταλληλότητά τους. Στην περίπτωση κρίσιμων υλικών, απαιτείται τυπικός έλεγχος καταλληλότητας των προμηθευτών. Το επίπεδο εποπτείας είναι ανάλογο προς τους κινδύνους που ενέχουν τα επιμέρους υλικά.

3. Όλα τα υλικά αγοράζονται σύμφωνα με τις σχετικές προδιαγραφές.

4. Όταν ο προμηθευτής ενός κρίσιμου υλικού δεν είναι ο παρασκευαστής του εν λόγω υλικού, η ονομασία και η διεύθυνση του εν λόγω παρασκευαστή είναι γνωστά στον παρασκευαστή του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας.

5. Οι αλλαγές στην πηγή εφοδιασμού με κρίσιμες πρώτες ύλες αντιμετωπίζονται σύμφωνα με το κεφάλαιο XIII.

Άρθρο 30

Παραλαβή και καραντίνα εισερχόμενων υλικών

1. Κατά την παραλαβή, κάθε περιέκτης ή ομάδα περιεκτών υλικών εξετάζεται οπτικά ως προς την ορθή επισήμανση, με αντιπαραβολή και της ονομασίας που χρησιμοποιεί ο προμηθευτής με την ονομασία που χρησιμοποιεί ο παρασκευαστής, εάν αυτές είναι διαφορετικές.

2. Τυχόν φθορές στους περιέκτες και κάθε άλλο πρόβλημα (π.χ. ενδείξεις παραποίησης σφραγίδας ή παραβίασης της ακεραιότητας της συσκευασίας) που ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα κάποιου υλικού διερευνώνται.

3. Τα εισερχόμενα υλικά τίθενται σε φυσική ή διοικητική καραντίνα αμέσως μετά την παραλαβή τους και μέχρι να εγκριθεί η αποδέσμευσή τους από αρμόδιο πρόσωπο, αφού εξακριβωθεί η συμμόρφωσή τους με τις σχετικές προδιαγραφές.

4. Πριν αναμειχθούν εισερχόμενα υλικά με υφιστάμενα αποθέματα (π.χ. διαλύτες ή αποθέματα σε σιλό), διαπιστώνεται ότι πρόκειται για τα ορθά υλικά και αυτά υποβάλλονται σε δοκιμή, όπου αρμόζει, και αποδεσμεύονται. Καθιερώνονται διαδικασίες για την αποτροπή της εσφαλμένης προσθήκης υλικών σε υφιστάμενο απόθεμα.

5. Όταν πραγματοποιούνται παραδόσεις χύδην με βυτιοφόρα οχήματα μη αποκλειστικής χρήσης, διασφαλίζεται η απουσία διασταυρούμενης μόλυνσης από το βυτιοφόρο. Η διασφάλιση αυτή μπορεί να επιτευχθεί με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα στοιχεία:

— πιστοποιητικό καθαρισμού,

— δοκιμή για ίχνη προσμείξεων,

— επιθεώρηση του προμηθευτή.

6. Οι μεγάλοι περιέκτες αποθήκευσης και οι αντίστοιχες πολλαπλές και γραμμές πλήρωσης και εκροής ταυτοποιούνται καταλλήλως.

7. Σε κάθε περιέκτη ή ομάδα περιεκτών με εισερχόμενα υλικά αποδίδεται διακριτικός κωδικός, αριθμός παρτίδας ή αριθμός παραλαβής που τον/την ταυτοποιεί. Ο αριθμός αυτός χρησιμοποιείται για την καταγραφή της διάθεσης κάθε παρτίδας.

8. Εφαρμόζεται σύστημα για την υπόδειξη της κατάστασης κάθε παρτίδας κατά την παραλαβή και την καραντίνα.

Άρθρο 31

Δοκιμές εισερχόμενων υλικών

1. Διενεργείται τουλάχιστον μία δοκιμή για την επαλήθευση της ταυτότητας κάθε παρτίδας εισερχόμενου υλικού. Αντί για τη διενέργεια δοκιμών μπορεί να χρησιμοποιείται πιστοποιητικό ανάλυσης του προμηθευτή, υπό την προϋπόθεση ότι ο παρασκευαστής διαθέτει σύστημα αξιολόγησης των προμηθευτών.

2. Η έγκριση των προμηθευτών περιλαμβάνει αξιολόγηση που παρέχει επαρκή αποδεικτικά στοιχεία (π.χ. ιστορικό συμμόρφωσης) για το γεγονός ότι ο παρασκευαστής παρέχει σταθερά υλικό που πληροί τις σχετικές προδιαγραφές.

3. Διενεργείται πλήρης ανάλυση σε τουλάχιστον τρεις παρτίδες εισερχόμενου υλικού προτού μειωθούν οι εσωτερικές δοκιμές του συγκεκριμένου υλικού. Αυτή η πλήρης ανάλυση διενεργείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα και συγκρίνεται με τα πιστοποιητικά ανάλυσης του προμηθευτή.

4. Η αξιοπιστία των πιστοποιητικών ανάλυσης ελέγχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

5. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, τα βοηθητικά μέσα επεξεργασίας, οι επικίνδυνες ή εξαιρετικά τοξικές πρώτες ύλες, άλλα ειδικά υλικά ή τα υλικά που μεταφέρονται σε άλλη μονάδα υπό τον έλεγχο του παρασκευαστή δεν χρειάζεται να υποβάλλονται σε δοκιμή εάν έχει παρασχεθεί πιστοποιητικό ανάλυσης του προμηθευτή από το οποίο να προκύπτει ότι τα εν λόγω υλικά πληρούν τις καθορισμένες προδιαγραφές. Η οπτική εξέταση των περιεκτών και των ετικετών και η καταγραφή των αριθμών παρτίδας συμβάλλει στην εξακρίβωση της ταυτότητας των υλικών αυτών. Η παράλειψη διενέργειας επιτόπιων δοκιμών για τα υλικά αυτά δικαιολογείται και τεκμηριώνεται.

Άρθρο 32

Δειγματοληψία εισερχόμενων υλικών

1. Το προσωπικό που είναι υπεύθυνο για τη δειγματοληψία λαμβάνει κατάρτιση στις τεχνικές και τον εξοπλισμό δειγματοληψίας, τους κινδύνους διασταυρούμενης μόλυνσης, τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται όσον αφορά ασταθείς ή στείρες ουσίες, την ανάγκη καταγραφής τυχόν απροσδόκητων ή ασυνήθιστων περιστάσεων, καθώς και άλλες πτυχές που σχετίζονται με την εκτέλεση των διαδικασιών δειγματοληψίας.

2. Τα δείγματα είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας υλικού από την οποία λαμβάνονται. Η δειγματοληψία πραγματοποιείται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες που περιγράφουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) αριθμό περιεκτών προς δειγματοληψία,

β) τμήμα του περιέκτη προς δειγματοληψία,

γ) ποσότητα δείγματος που πρέπει να ληφθεί από κάθε περιέκτη.

3. Ο αριθμός των περιεκτών προς δειγματοληψία και το μέγεθος του δείγματος βασίζονται σε σχέδιο δειγματοληψίας που λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα:

α) κρίσιμη φύση του εισερχόμενου υλικού,

β) μεταβλητότητα του υλικού,

γ) ιστορικό συμμόρφωσης του προμηθευτή,

δ) αναγκαία ποσότητα δείγματος για την ανάλυση.

4. Η δειγματοληψία διενεργείται σε καθορισμένες θέσεις και με διαδικασίες που αποσκοπούν στην αποτροπή της μόλυνσης του εξεταζόμενου υλικού και της μόλυνσης άλλων υλικών.

5. Οι περιέκτες από τους οποίους συλλέγονται δείγματα ανοίγονται προσεκτικά και κατόπιν κλείνονται ξανά. Φέρουν σήμανση που υποδεικνύει ότι ελήφθη δείγμα από αυτούς.

6. Οι περιέκτες δειγμάτων φέρουν ετικέτα στην οποία αναγράφεται το περιεχόμενο, ο αριθμός παρτίδας, η ημερομηνία δειγματοληψίας και οι περιέκτες από τους οποίους ελήφθησαν τα δείγματα.

Άρθρο 33

Επαναξιολόγηση υλικών

Όλα τα υλικά επαναξιολογούνται όπως αρμόζει προκειμένου να προσδιοριστεί η καταλληλότητά τους για χρήση (π.χ. μετά από παρατεταμένη αποθήκευση ή έκθεση σε θερμότητα ή υγρασία).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII

ΕΛΕΓΧΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

Άρθρο 34

Εργασίες παραγωγής

1. Οι πρώτες ύλες για την παρασκευή δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων αυτών ζυγίζονται ή μετρώνται υπό κατάλληλες συνθήκες που δεν επηρεάζουν την καταλληλότητα χρήσης τους.

2. Οι ζυγοί και ο εξοπλισμός μέτρησης έχουν κατάλληλο εύρος τιμών και κατάλληλη ακρίβεια ώστε να εξασφαλίζεται η ορθότητα των εργασιών ζύγισης.

3. Όταν ένα υλικό υποδιαιρείται για μεταγενέστερη χρήση σε εργασίες παραγωγής, ο περιέκτης στον οποίο τοποθετείται το υλικό είναι κατάλληλος και ταυτοποιείται έτσι ώστε να είναι διαθέσιμες οι ακόλουθες πληροφορίες:

α) ονομασία υλικού ή κωδικός είδους,

β) αριθμός παραλαβής ή ελέγχου,

γ) βάρος ή μέτρο του υλικού στον νέο περιέκτη,

δ) ημερομηνία επαναξιολόγησης ή επανελέγχου, όπου αρμόζει.

4. Οι κρίσιμες δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένων των κρίσιμων εργασιών ζύγισης, μέτρησης ή υποδιαίρεσης, επαληθεύονται ή υπόκεινται σε ισοδύναμο έλεγχο. Πριν από τη χρήση, ο παρασκευαστής εξασφαλίζει ότι το προσωπικό παραγωγής του επαληθεύει ότι τα υλικά είναι εκείνα που προσδιορίζονται στο μητρώο παρτίδας για την προβλεπόμενη δραστική ουσία ή το ενδιάμεσο προϊόν αυτής.

5. Οι πραγματικές αποδόσεις συγκρίνονται με τις αναμενόμενες αποδόσεις σε καθορισμένα στάδια της διαδικασίας παραγωγής. Οι αναμενόμενες αποδόσεις, με το αντίστοιχο εύρος τιμών, καθορίζονται με βάση προηγούμενα εργαστηριακά δεδομένα, δεδομένα πιλοτικής κλίμακας ή δεδομένα από την παρασκευή. Οι αποκλίσεις στην απόδοση που συνδέονται με κρίσιμα στάδια της διαδικασίας διερευνώνται προκειμένου να προσδιοριστεί ο αντίκτυπος ή δυνητικός αντίκτυπός τους στην προκύπτουσα ποιότητα των επηρεαζόμενων παρτίδων.

6. Κάθε απόκλιση στην απόδοση τεκμηριώνεται και εξηγείται. Κάθε κρίσιμη απόκλιση διερευνάται.

7. Η κατάσταση επεξεργασίας του βασικού εξοπλισμού υποδεικνύεται είτε πάνω στα επιμέρους τμήματα του εξοπλισμού είτε με κατάλληλη τεκμηρίωση, συστήματα ηλεκτρονικού ελέγχου ή εναλλακτικά μέσα.

8. Τα υλικά που πρόκειται να υποβληθούν σε επανεπεξεργασία ή επανακατεργασία ελέγχονται κατάλληλα ώστε να αποτρέπεται η μη εξουσιοδοτημένη χρήση τους.

Άρθρο 35

Προθεσμίες

Όποτε καθορίζονται χρονικά όρια στις βασικές οδηγίες παραγωγής, αυτά τηρούνται ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα των δραστικών ουσιών και των ενδιάμεσων προϊόντων τους. Οι αποκλίσεις από τα χρονικά όρια τεκμηριώνονται και αξιολογούνται.

Άρθρο 36

Έλεγχοι κατά τη διεργασία και δειγματοληψία κατά τη διεργασία

1. Θεσπίζονται γραπτές διαδικασίες για την παρακολούθηση της προόδου και τον έλεγχο των επιδόσεων των σταδίων επεξεργασίας που προκαλούν μεταβλητότητα στην ποιότητα των δραστικών ουσιών και των ενδιάμεσων προϊόντων τους. Οι έλεγχοι κατά τη διεργασία και τα αντίστοιχα κριτήρια αποδοχής καθορίζονται με βάση τις πληροφορίες που αποκτήθηκαν κατά το στάδιο ανάπτυξης ή τα ιστορικά δεδομένα.

2. Τα κριτήρια αποδοχής και το είδος και η έκταση των δοκιμών μπορεί να εξαρτώνται από:

α) τη φύση του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας που παρασκευάζεται,

β) το στάδιο της αντίδρασης ή της διεργασίας που διεξάγεται,

γ) τον βαθμό στον οποίο η διεργασία εισάγει μεταβλητότητα στην ποιότητα της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος της.

3. Λιγότερο αυστηροί έλεγχοι κατά τη διεργασία μπορεί να είναι κατάλληλοι σε πρώιμα στάδια επεξεργασίας, ενώ αυστηρότεροι έλεγχοι μπορεί να είναι κατάλληλοι για τα μεταγενέστερα στάδια (π.χ. στάδια απομόνωσης και καθαρισμού).

4. Οι κρίσιμοι έλεγχοι κατά τη διεργασία και η παρακολούθηση κρίσιμων διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των μεθόδων ελέγχου, δηλώνονται γραπτώς και εγκρίνονται από τη μονάδα ποιότητας.

5. Οι έλεγχοι κατά τη διεργασία μπορούν να διενεργούνται από ειδικευμένο προσωπικό του τμήματος παραγωγής. Η διεργασία μπορεί να προσαρμόζεται χωρίς προηγούμενη έγκριση της μονάδας ποιότητας εφόσον οι προσαρμογές αυτές πραγματοποιούνται εντός καθορισμένων ορίων που έχουν εγκριθεί από τη μονάδα ποιότητας. Όλες οι δοκιμές και τα αποτελέσματα τεκμηριώνονται πλήρως στο αρχείο παρτίδας.

6. Γραπτές διαδικασίες περιγράφουν τις μεθόδους δειγματοληψίας για υλικά κατά τη διεργασία, ενδιάμεσα προϊόντα και δραστικές ουσίες. Οι διαδικασίες αυτές σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να αποτρέπεται η μόλυνση του υλικού του δείγματος και άλλων ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών. Θεσπίζονται διαδικασίες για τη διασφάλιση της ακεραιότητας των δειγμάτων μετά τη συλλογή.

7. Τα αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών διερευνώνται.

8. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 7, δεν απαιτείται διερεύνηση αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών για δοκιμές κατά τη διεργασία που διενεργούνται με σκοπό την παρακολούθηση ή την προσαρμογή της διεργασίας.

Άρθρο 37

Σύμμειξη παρτίδων ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών

1. Οι εκτός προδιαγραφών παρτίδες δεν συμμειγνύονται με άλλες παρτίδες με στόχο να επιτευχθεί συμμόρφωση με τις προδιαγραφές.

2. Κάθε παρτίδα που ενσωματώνεται στο μείγμα:

α) έχει παρασκευαστεί με τη χρήση καθιερωμένης διαδικασίας και

β) δοκιμάστηκε μεμονωμένα και διαπιστώθηκε ότι πληροί τις κατάλληλες προδιαγραφές πριν από τη σύμμειξη.

3. Στις αποδεκτές εργασίες σύμμειξης περιλαμβάνονται:

α) η σύμμειξη μικρών παρτίδων για την αύξηση του μεγέθους της παρτίδας,

β) η σύμμειξη υπολειμμάτων (π.χ. σχετικά μικρές ποσότητες απομονωμένου υλικού) από παρτίδες του ίδιου ενδιάμεσου προϊόντος ή της ίδιας δραστικής ουσίας για να σχηματιστεί μία ενιαία παρτίδα.

4. Οι εργασίες σύμμειξης ελέγχονται και τεκμηριώνονται επαρκώς και η συμμειγμένη παρτίδα υποβάλλεται σε δοκιμή συμμόρφωσης με τις καθιερωμένες προδιαγραφές, όπου αρμόζει.

5. Το αρχείο παρτίδας της διαδικασίας σύμμειξης παρέχει ιχνηλασιμότητα μέχρι τις επιμέρους παρτίδες από τις οποίες προέκυψε το σύμμειγμα.

6. Όταν τα φυσικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας είναι κρίσιμης σημασίας (π.χ. δραστικές ουσίες που προορίζονται για χρήση σε στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές για χορήγηση από του στόματος ή σε εναιωρήματα), οι εργασίες σύμμειξης επικυρώνονται ώστε να αποδεικνύεται η ομοιογένεια της συνδυασμένης παρτίδας. Η επικύρωση περιλαμβάνει δοκιμή κρίσιμων χαρακτηριστικών (π.χ. κατανομή μεγέθους σωματιδίων, φαινόμενη πυκνότητα χύδην και φαινόμενη πυκνότητα κατόπιν δόνησης) που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη διαδικασία σύμμειξης.

7. Όταν η σύμμειξη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη σταθερότητα, διενεργούνται δοκιμές σταθερότητας των τελικών σύμμεικτων παρτίδων.

8. Η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου της συμμειγμένης παρτίδας βασίζεται στην ημερομηνία παρασκευής των παλαιότερων υπολειμμάτων ή της παλαιότερης παρτίδας του συμμείγματος.

Άρθρο 38

Έλεγχος μόλυνσης

1. Η μεταφορά υπολειμματικών υλικών σε διαδοχικές παρτίδες δεν συνεπάγεται τη μεταφορά προϊόντων αποδόμησης ή μικροβιακής μόλυνσης που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά το καθορισμένο προφίλ προσμείξεων της δραστικής ουσίας.

2. Οι εργασίες παραγωγής διεξάγονται κατά τρόπο ώστε να αποτρέπεται η μόλυνση δραστικών ουσιών ή ενδιάμεσων προϊόντων αυτών από άλλα υλικά.

3. Λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή μόλυνσης κατά τον χειρισμό δραστικών ουσιών μετά τον καθαρισμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IX

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Άρθρο 39

Γενικές απαιτήσεις σχετικά με τη συσκευασία και την επισήμανση

1. Θεσπίζονται γραπτές διαδικασίες για την περιγραφή της παραλαβής, της ταυτοποίησης, της καραντίνας, της δειγματοληψίας, της εξέτασης ή των δοκιμών, της αποδέσμευσης και του χειρισμού των υλικών συσκευασίας και επισήμανσης.

2. Τα υλικά συσκευασίας και επισήμανσης συμμορφώνονται με τις καθιερωμένες προδιαγραφές. Τα υλικά συσκευασίας και επισήμανσης που δεν συμμορφώνονται με τις προδιαγραφές απορρίπτονται για να αποφευχθεί η χρήση τους σε εργασίες για τις οποίες είναι ακατάλληλα.

Άρθρο 40

Περιέκτες

1. Οι περιέκτες παρέχουν επαρκή προστασία από την αλλοίωση ή τη μόλυνση των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών που ενδέχεται να προκύψουν κατά τη μεταφορά και την αποθήκευση.

2. Οι περιέκτες είναι καθαροί και, όταν αυτό ενδείκνυται λόγω της φύσης των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών, εξυγιαίνονται ώστε να διασφαλίζεται ότι είναι κατάλληλοι για την προβλεπόμενη χρήση τους. Οι περιέκτες αυτοί δεν αντιδρούν, δεν προσθέτουν και δεν απορροφούν ουσίες με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών πέραν των καθορισμένων ορίων.

3. Κάθε φορά που οι περιέκτες επαναχρησιμοποιούνται, καθαρίζονται σύμφωνα με τεκμηριωμένες διαδικασίες και όλες οι προηγούμενες ετικέτες αφαιρούνται ή καταστρέφονται.

Άρθρο 41

Έκδοση και έλεγχος ετικετών

1. Η πρόσβαση στους χώρους όπου αποθηκεύονται οι ετικέτες περιορίζεται στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

2. Χρησιμοποιούνται διαδικασίες για τη σύγκριση των ποσοτήτων των ετικετών που εκδόθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν και επιστράφηκαν και για τον εντοπισμό ασυμφωνιών μεταξύ του αριθμού των περιεκτών που επισημάνθηκαν και του αριθμού των ετικετών που εκδόθηκαν. Οι αποκλίσεις αυτές διερευνώνται και η διερεύνηση εγκρίνεται από τη μονάδα ποιότητας.

3. Οι περιττές ετικέτες που φέρουν αριθμούς παρτίδας ή άλλη εκτύπωση που σχετίζεται με τις παρτίδες καταστρέφονται. Οι επιστρεφόμενες ετικέτες διατηρούνται και αποθηκεύονται κατά τρόπο που εξασφαλίζει την κατάλληλη ταυτοποίηση και αποτρέπει τη σύγχυση μεταξύ ετικετών.

4. Οι παρωχημένες ή απαρχαιωμένες ετικέτες καταστρέφονται και η απόρριψη αυτή καταγράφεται.

5. Οι συσκευές εκτύπωσης που χρησιμοποιούνται για την εκτύπωση ετικετών για εργασίες συσκευασίας ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι όλες οι εκτυπώσεις είναι σύμφωνες με το κείμενο που καθορίζεται στο αρχείο παραγωγής παρτίδας.

6. Οι τυπωμένες ετικέτες που εκδίδονται για μια παρτίδα εξετάζονται προσεκτικά ως προς την ορθή ταυτότητα και τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές του κύριου αρχείου παραγωγής. Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής τεκμηριώνονται.

7. Μία από τις τυπωμένες ετικέτες που χρησιμοποιούνται για τη συγκεκριμένη παρτίδα περιλαμβάνεται στο αρχείο παραγωγής της παρτίδας.

Άρθρο 42

Εργασίες συσκευασίας και επισήμανσης

1. Θεσπίζονται τεκμηριωμένες διαδικασίες για να διασφαλίζεται ότι χρησιμοποιούνται τα σωστά υλικά συσκευασίας και οι σωστές ετικέτες.

2. Εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή της σύγχυσης μεταξύ υλικών συσκευασίας ή ετικετών. Εξασφαλίζεται φυσικός ή χωρικός διαχωρισμός από τις εργασίες που αφορούν άλλα ενδιάμεσα προϊόντα ή άλλες δραστικές ουσίες.

3. Οι ετικέτες που χρησιμοποιούνται σε περιέκτες ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών αναφέρουν την ονομασία ή τον κωδικό ταυτοποίησης, τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος και τις συνθήκες αποθήκευσης, όταν οι πληροφορίες αυτές είναι κρίσιμης σημασίας για τη διασφάλιση της ποιότητας της δραστικής ουσίας ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτής.

4. Όταν το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστική ουσία πρόκειται να μεταφερθεί εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή, η ετικέτα περιλαμβάνει επίσης την ονομασία και τη διεύθυνση του παρασκευαστή, την ποσότητα του περιεχομένου, τις ειδικές συνθήκες μεταφοράς και τυχόν ειδικές νομικές απαιτήσεις. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία λήξης, η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στην ετικέτα και στο πιστοποιητικό ανάλυσης. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία επανελέγχου, η ημερομηνία επανελέγχου αναγράφεται στην ετικέτα και στο πιστοποιητικό ανάλυσης.

5. Οι χώροι συσκευασίας και επισήμανσης επιθεωρούνται ακριβώς πριν από τη χρήση ώστε να εξασφαλίζεται ότι έχουν απομακρυνθεί όλα τα υλικά που δεν είναι απαραίτητα για την επόμενη εργασία συσκευασίας. Η επιθεώρηση αυτή τεκμηριώνεται στα αρχεία παραγωγής παρτίδων, στο ημερολόγιο της εγκατάστασης ή σε άλλο σύστημα τεκμηρίωσης.

6. Τα συσκευασμένα και επισημασμένα ενδιάμεσα προϊόντα ή δραστικές ουσίες εξετάζονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι περιέκτες και οι συσκευασίες της παρτίδας φέρουν τη σωστή ετικέτα. Η εξέταση αυτή αποτελεί μέρος των εργασιών συσκευασίας. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών καταγράφονται στα αρχεία παραγωγής ή ελέγχου των παρτίδων.

7. Οι περιέκτες ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών που μεταφέρονται εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή σφραγίζονται κατά τρόπο ώστε, σε περίπτωση παραβίασης ή απουσίας της σφραγίδας, ο παραλήπτης να γνωρίζει ότι υπάρχει πιθανότητα αλλοίωσης του περιεχομένου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ X

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΝΟΜΗ

Άρθρο 43

Συνθήκες αποθήκευσης και διαδικασίες αποθήκης

1. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή δραστικών ουσιών αποθηκεύονται και υποβάλλονται σε χειρισμό υπό κατάλληλες συνθήκες (π.χ. ελεγχόμενη θερμοκρασία και υγρασία, όπου απαιτείται), ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητά τους και να αποτρέπεται η αποδόμηση, η μόλυνση και η διασταυρούμενη μόλυνση.

2. Στις περιπτώσεις όπου οι συνθήκες αποθήκευσης είναι κρίσιμης σημασίας για τη διατήρηση των χαρακτηριστικών του υλικού, τηρούνται αρχεία των συνθηκών αυτών.

3. Τα υλικά που αποθηκεύονται σε βαρέλια από ίνες, σάκους ή κιβώτια φυλάσσονται μακριά από το δάπεδο και, όπου αρμόζει, σε κατάλληλες αποστάσεις μεταξύ τους ώστε να είναι δυνατός ο καθαρισμός και η επιθεώρηση.

4. Τα υλικά αποθηκεύονται για χρονικό διάστημα που δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητά τους. Τα υλικά ελέγχονται έτσι ώστε να χρησιμοποιείται πρώτα το παλαιότερο απόθεμα.

5. Ορισμένα υλικά σε κατάλληλους περιέκτες μπορούν να αποθηκεύονται σε εξωτερικούς χώρους, υπό την προϋπόθεση ότι οι ετικέτες ταυτοποίησης παραμένουν ευανάγνωστες και οι περιέκτες καθαρίζονται κατάλληλα πριν από το άνοιγμα και τη χρήση τους.

6. Τα απορριφθέντα υλικά ταυτοποιούνται και ελέγχονται στο πλαίσιο συστήματος καραντίνας σχεδιασμένου για να αποτρέπει τη μη εξουσιοδοτημένη χρήση τους στην παρασκευή.

7. Προβλέπονται χωριστές περιοχές για την αποθήκευση υλικών απορριφθέντων, ανακληθέντων, επιστρεφόμενων ή σε καραντίνα.

Άρθρο 44

Διαδικασίες διανομής

1. Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα τους αποδεσμεύονται προς διανομή σε τρίτους μόνον αφού αποδεσμευτούν από τη μονάδα ποιότητας.

2. Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα τους μπορούν να μεταφέρονται υπό καραντίνα σε άλλη μονάδα υπό τον έλεγχο του παρασκευαστή, εφόσον αυτό έχει εγκριθεί από τη μονάδα ποιότητας και εφόσον υφίστανται κατάλληλοι έλεγχοι και τεκμηρίωση.

3. Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα τους μεταφέρονται κατά τρόπο που δεν επηρεάζει αρνητικά την ποιότητά τους.

4. Τυχόν ειδικές συνθήκες μεταφοράς ή αποθήκευσης μιας δραστικής ουσίας ή ενός ενδιάμεσου προϊόντος δηλώνονται στην ετικέτα.

5. Σε περίπτωση εξωτερικής ανάθεσης δραστηριοτήτων όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο XVI, ο παρασκευαστής (αναθέτων) διασφαλίζει ότι διαβιβάζονται στον εργολάβο (ανάδοχο) επαρκείς πληροφορίες για την εκτέλεση των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων και ότι ο ανάδοχος ακολουθεί τις κατάλληλες συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης.

6. Εφαρμόζεται σύστημα με το οποίο εξασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα κάθε παρτίδας ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας ώστε να είναι δυνατή η ανάκλησή της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XI

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Άρθρο 45

Γενικοί έλεγχοι

1. Όλες οι προδιαγραφές, τα σχέδια δειγματοληψίας και οι διαδικασίες δοκιμών δικαιολογούνται επιστημονικά και είναι κατάλληλες ώστε να διασφαλίζεται ότι οι πρώτες ύλες, τα ενδιάμεσα προϊόντα, οι δραστικές ουσίες, οι ετικέτες και τα υλικά συσκευασίας συμμορφώνονται με τα καθιερωμένα πρότυπα ποιότητας και καθαρότητας.

2. Οι προδιαγραφές και οι διαδικασίες δοκιμής είναι σύμφωνες με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Επιτρέπεται η θέσπιση προδιαγραφών επιπλέον εκείνων που περιλαμβάνονται στους όρους της άδειας κυκλοφορίας.

3. Οι προδιαγραφές, τα σχέδια δειγματοληψίας και οι διαδικασίες δοκιμών, με τις τυχόν τροποποιήσεις τους, καταρτίζονται από την αρμόδια οργανωτική μονάδα και επανεξετάζονται και εγκρίνονται από τη μονάδα ποιότητας.

4. Καθορίζονται κατάλληλες προδιαγραφές για τις δραστικές ουσίες, οι οποίες συμφωνούν με αποδεκτά πρότυπα και συνάδουν με τη διαδικασία παρασκευής.

5. Οι προδιαγραφές για τη δραστική ουσία περιλαμβάνουν έλεγχο των προσμείξεων (π.χ. οργανικές προσμείξεις, ανόργανες προσμείξεις και υπολειμματικοί διαλύτες). Εάν ισχύει προδιαγραφή μικροβιολογικής καθαρότητας για τη δραστική ουσία, καθορίζονται και τηρούνται κατάλληλα όρια ανάληψης δράσης για τον συνολικό αριθμό μικροβίων και τον αριθμό ανεπιθύμητων μικροοργανισμών. Εάν ισχύει προδιαγραφή ενδοτοξινών για τη δραστική ουσία, καθορίζονται και τηρούνται κατάλληλα όρια ανάληψης δράσης.

6. Οι εργαστηριακοί έλεγχοι παρακολουθούνται και τεκμηριώνονται κατά τον χρόνο εκτέλεσής τους.

7. Θεσπίζονται διαδικασίες για τη διερεύνηση και την τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών. Οι διαδικασίες αυτές απαιτούν ανάλυση των δεδομένων, αξιολόγηση της κρισιμότητας του εκτός προδιαγραφών αποτελέσματος, ανάθεση καθηκόντων για διορθωτικές ενέργειες και συμπεράσματα. Κάθε νέα δειγματοληψία ή επανέλεγχος μετά από λήψη αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών διενεργείται σύμφωνα με τεκμηριωμένη διαδικασία.

8. Καθορίζονται διαδικασίες για την παρασκευή και την επισήμανση αντιδραστηρίων και πρότυπων διαλυμάτων. Καθορίζονται ημερομηνίες λήξης για τα αναλυτικά αντιδραστήρια ή τα πρότυπα διαλύματα, όπως αρμόζει.

9. Τα κύρια πρότυπα αναφοράς είναι κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση τους. Τεκμηριώνεται η πηγή κάθε κύριου προτύπου αναφοράς. Τηρούνται αρχεία για την αποθήκευση και τη χρήση κάθε κύριου προτύπου αναφοράς σύμφωνα με τις συστάσεις του προμηθευτή.

10. Τα κύρια πρότυπα αναφοράς που λαμβάνονται από επίσημα αναγνωρισμένη πηγή μπορούν να χρησιμοποιούνται χωρίς δοκιμές, εφόσον αποθηκεύονται υπό συνθήκες σύμφωνες με τις συστάσεις του προμηθευτή.

11. Όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο κύριο πρότυπο αναφοράς από επίσημα αναγνωρισμένη πηγή, ορίζεται εσωτερικό κύριο πρότυπο αναφοράς. Διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για τον πλήρη προσδιορισμό της ταυτότητας και της καθαρότητας του εσωτερικού κύριου προτύπου αναφοράς. Οι δοκιμές αυτές τεκμηριώνονται κατάλληλα.

12. Τα δευτερεύοντα πρότυπα αναφοράς παρασκευάζονται, ταυτοποιούνται, δοκιμάζονται, εγκρίνονται και αποθηκεύονται κατάλληλα. Η καταλληλότητα κάθε παρτίδας δευτερεύοντος προτύπου αναφοράς προσδιορίζεται πριν από την πρώτη χρήση με σύγκριση με ένα κύριο πρότυπο αναφοράς. Κάθε παρτίδα δευτερεύοντος προτύπου αναφοράς επανελέγχεται κατά διαστήματα ως προς την καταλληλότητά της, σύμφωνα με γραπτό πρωτόκολλο.

Άρθρο 46

Δοκιμές

1. Διενεργούνται κατάλληλες εργαστηριακές δοκιμές για τον προσδιορισμό της συμμόρφωσης προς τις προδιαγραφές για κάθε παρτίδα δραστικής ουσίας και ενδιάμεσων προϊόντων αυτής.

2. Για κάθε δραστική ουσία καθορίζεται ένα προφίλ προσμείξεων που περιγράφει τις ταυτοποιημένες και μη ταυτοποιημένες προσμείξεις που περιέχονται σε μια τυπική παρτίδα που παράγεται με συγκεκριμένη ελεγχόμενη διαδικασία παραγωγής. Το προφίλ προσμείξεων περιλαμβάνει:

α) την ταυτότητα της πρόσμειξης ή κάποιον ποιοτικό αναλυτικό χαρακτηρισμό (π.χ. χρόνος κατακράτησης),

β) το εύρος κάθε προσδιοριζόμενης πρόσμειξης,

γ) ταξινόμηση κάθε προσδιοριζόμενης πρόσμειξης (π.χ. ανόργανη, οργανική, διαλύτης).

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, δεν απαιτούνται προφίλ προσμείξεων για δραστικές ουσίες φυτικής ή ζωικής προέλευσης.

4. Το προφίλ προσμείξεων συγκρίνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα με το προφίλ προσμείξεων στους όρους της άδειας κυκλοφορίας ή συγκρίνεται με ιστορικά δεδομένα προκειμένου να εντοπιστούν τυχόν αλλαγές στη δραστική ουσία λόγω τροποποιήσεων των πρώτων υλών, των παραμέτρων λειτουργίας του εξοπλισμού ή της διαδικασίας παραγωγής.

5. Διεξάγονται κατάλληλες μικροβιολογικές δοκιμές σε κάθε παρτίδα ενδιάμεσου προϊόντος και δραστικής ουσίας όπου προσδιορίζεται η μικροβιολογική ποιότητα.

Άρθρο 47

Πιστοποιητικά ανάλυσης

1. Κατόπιν αιτήματος, εκδίδονται πιστοποιητικά ανάλυσης για κάθε παρτίδα ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας.

2. Το πιστοποιητικό ανάλυσης αναφέρει τουλάχιστον:

α) την ονομασία του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας, με την αντίστοιχη βαθμίδα ποιότητας, όπου αρμόζει,

β) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,

γ) την ημερομηνία αποδέσμευσης,

δ) την ημερομηνία λήξης για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία λήξης,

ε) την ημερομηνία επανελέγχου για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες με ημερομηνία επανελέγχου,

στ) κάθε δοκιμή που εκτελείται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή του πελάτη, με τα αντίστοιχα όρια αποδοχής, και τα αριθμητικά αποτελέσματα που προέκυψαν, κατά περίπτωση.

3. Τα πιστοποιητικά φέρουν ημερομηνία και υπογραφή από εξουσιοδοτημένο προσωπικό της μονάδας ποιότητας και περιλαμβάνουν την ονομασία, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου του αρχικού παρασκευαστή.

4. Όταν η ανάλυση έχει διενεργηθεί από οντότητες που ασχολούνται με την ανασυσκευασία ή την επανεπεξεργασία, το πιστοποιητικό ανάλυσης περιλαμβάνει την ονομασία, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου της οντότητας που ασχολείται με την ανασυσκευασία ή την επανεπεξεργασία, καθώς και αναφορά στην ονομασία του αρχικού παρασκευαστή.

5. Όταν εκδίδονται νέα πιστοποιητικά από ή για λογαριασμό οντοτήτων που ασχολούνται με την ανασυσκευασία ή την επανεπεξεργασία, τα εν λόγω πιστοποιητικά περιλαμβάνουν την ονομασία, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου του εργαστηρίου που διενήργησε την ανάλυση. Περιλαμβάνουν επίσης αναφορά στην ονομασία και τη διεύθυνση του αρχικού παρασκευαστή και στο αρχικό πιστοποιητικό παρτίδας, αντίγραφο του οποίου επισυνάπτεται.

Άρθρο 48

Διαρκές πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας

1. Οι παρασκευαστές εφαρμόζουν τεκμηριωμένο, διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας για την παρακολούθηση των δεδομένων σταθερότητας των δραστικών ουσιών. Τα αποτελέσματα χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της καταλληλότητας των συνθηκών αποθήκευσης και των ημερομηνιών επανελέγχου ή λήξης.

2. Οι διαδικασίες δοκιμής που χρησιμοποιούνται στις μελέτες σταθερότητας είναι κατάλληλες για τη δραστική ουσία και επικυρώνονται.

3. Τα δείγματα σταθερότητας αποθηκεύονται σε περιέκτες που προσομοιώνουν τον περιέκτη που διατίθεται στην αγορά.

4. Οι πρώτες τρεις παρτίδες σε κλίμακα παραγωγής συμπεριλαμβάνονται στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ημερομηνία επανελέγχου ή λήξης.

5. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 4, όταν υπάρχουν δεδομένα από προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι η δραστική ουσία αναμένεται να παραμείνει σταθερή για τουλάχιστον δύο έτη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν λιγότερες από τρεις παρτίδες.

6. Μετά τη συμπερίληψη των πρώτων τριών παρτίδων κλίμακας παραγωγής στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας, τουλάχιστον μία παρτίδα της παρασκευαζόμενης δραστικής ουσίας ανά έτος περιλαμβάνεται στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας, εκτός εάν δεν παραχθεί καθόλου δραστική ουσία σε ένα δεδομένο έτος ή εάν δικαιολογείται διαφορετική συχνότητα για άλλους λόγους.

7. Στην περίπτωση δραστικών ουσιών με μικρή διάρκεια ζωής, οι δοκιμές σταθερότητας πραγματοποιούνται συχνότερα. Όταν υπάρχουν δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι η σταθερότητα της δραστικής ουσίας δεν απειλείται, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάργησης ορισμένων διαστημάτων δοκιμής.

8. Κατά περίπτωση, οι δοκιμές σταθερότητας των δραστικών ουσιών διενεργούνται σύμφωνα με τους όρους που καθορίζονται στην κατευθυντήρια γραμμή για τη σταθερότητα: δοκιμές σταθερότητας νέων κτηνιατρικών φαρμακευτικών ουσιών και φαρμάκων ([5]).

Άρθρο 49

Προσδιορισμός ημερομηνιών λήξης και επανελέγχου

1. Όταν ένα ενδιάμεσο προϊόν προορίζεται για να μεταβιβαστεί εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή και ορίζεται ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου, συγκεντρώνονται υποστηρικτικά στοιχεία για τη σταθερότητα (π.χ. δημοσιευμένα δεδομένα, αποτελέσματα δοκιμών).

2. Η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου μιας δραστικής ουσίας βασίζεται σε αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν από μελέτες σταθερότητας.

3. Προσωρινές ημερομηνίες λήξης ή επανελέγχου της δραστικής ουσίας μπορούν να βασίζονται σε παρτίδες πιλοτικής κλίμακας, εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) για τις πιλοτικές παρτίδες χρησιμοποιείται μέθοδος παρασκευής και διαδικασία που προσομοιώνουν την τελική διαδικασία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε κλίμακα παραγωγής·

β) η ποιότητα της δραστικής ουσίας αντιπροσωπεύει το υλικό που θα παραχθεί σε κλίμακα παραγωγής.

Άρθρο 50

Διατήρηση δειγμάτων

1. Δείγματα αναφοράς διατηρούνται για σκοπούς ενδεχόμενης μελλοντικής αξιολόγησης της ποιότητας των παρτίδων δραστικής ουσίας, και όχι για σκοπούς μελλοντικών δοκιμών σταθερότητας.

2. Δείγματα αναφοράς κάθε παρτίδας δραστικής ουσίας διατηρούνται για ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας ή για τρία έτη μετά τη διανομή της παρτίδας, όποιο από τα δύο είναι μεγαλύτερο.

3. Για δραστικές ουσίες με ημερομηνίες επανελέγχου, δείγματα αναφοράς διατηρούνται για τρία έτη μετά τη διανομή ολόκληρης της παρτίδας από τον παρασκευαστή.

4. Τα δείγματα αναφοράς αποθηκεύονται μέσα στο ίδιο σύστημα συσκευασίας στο οποίο αποθηκεύεται η δραστική ουσία ή σε σύστημα που παρέχει αντίστοιχη ή καλύτερη προστασία σε σχέση με το σύστημα συσκευασίας που διατίθεται στην αγορά.

5. Διατηρούνται επαρκείς ποσότητες για τη διεξαγωγή τουλάχιστον δύο πλήρων αναλύσεων φαρμακοποιίας ή, όταν δεν υπάρχει μονογραφία φαρμακοποιίας, δύο πλήρων αναλύσεων προδιαγραφών.

([5]) European Medicines Agency Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (Κατευθυντήρια γραμμή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για τη σταθερότητα: δοκιμές σταθερότητας νέων κτηνιατρικών φαρμακευτικών ουσιών και φαρμάκων) (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XII

ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ

Άρθρο 51

Πολιτική και μεθοδολογία επικύρωσης

1. Καθορίζεται και τεκμηριώνεται η συνολική πολιτική και η μεθοδολογία των παρασκευαστών για την επικύρωση, συμπεριλαμβανομένης της επικύρωσης των διεργασιών παραγωγής, των διαδικασιών καθαρισμού, των μεθόδων ανάλυσης, των διαδικασιών δοκιμών ελέγχου κατά τη διεργασία, των μηχανογραφικών συστημάτων και του διορισμού προσώπων υπεύθυνων για τον σχεδιασμό, την επανεξέταση, την έγκριση και την τεκμηρίωση κάθε φάσης της επικύρωσης.

2. Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας ή τα κρίσιμα χαρακτηριστικά των δραστικών ουσιών προσδιορίζονται κατά τη φάση ανάπτυξης ή από ιστορικά δεδομένα και καθορίζονται τα εύρη τιμών που απαιτούνται για αναπαραγώγιμη εργασία, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

α) κρίσιμα χαρακτηριστικά προϊόντος της δραστικής ουσίας,

β) παράμετροι διεργασίας που ενδέχεται να επηρεάσουν τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας,

γ) το εύρος τιμών για κάθε κρίσιμη παράμετρο διεργασίας που αναμένεται να χρησιμοποιηθεί κατά τη συνήθη παραγωγή και τον έλεγχο της διεργασίας.

3. Η επικύρωση επεκτείνεται στις εργασίες που θεωρούνται κρίσιμες για την ποιότητα και την καθαρότητα της δραστικής ουσίας.

Άρθρο 52

Τεκμηρίωση επικύρωσης

1. Καταρτίζεται γραπτό πρωτόκολλο επικύρωσης, στο οποίο προσδιορίζεται ο τρόπος με τον οποίο θα διενεργηθεί η επικύρωση μιας συγκεκριμένης διεργασίας. Το πρωτόκολλο επανεξετάζεται και εγκρίνεται από τη μονάδα ποιότητας και άλλες οριοθείσες μονάδες.

2. Το πρωτόκολλο επικύρωσης προσδιορίζει:

α) τα κρίσιμα στάδια της διεργασίας και τα κριτήρια αποδοχής,

β) το είδος της επικύρωσης που πρέπει να διενεργηθεί (π.χ. προοπτική, ταυτόχρονη),

γ) το πλήθος εκτελέσεων της διεργασίας.

3. Συντάσσεται έκθεση επικύρωσης που αναφέρεται στο πρωτόκολλο επικύρωσης. Η έκθεση επικύρωσης περιλαμβάνει:

α) περίληψη των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων,

β) τυχόν παρατηρηθείσες αποκλίσεις από το πρωτόκολλο επικύρωσης,

γ) παρατηρήσεις και συμπεράσματα σχετικά με τις αποκλίσεις που αναφέρονται στο στοιχείο β),

δ) συστάσεις για αλλαγές με σκοπό τη διόρθωση των ανεπαρκειών.

4. Τυχόν αποκλίσεις από το πρωτόκολλο επικύρωσης τεκμηριώνονται με κατάλληλη δικαιολόγηση.

Άρθρο 53

Έλεγχος καταλληλότητας

1. Πριν από την έναρξη της επικύρωσης της διαδικασίας, ολοκληρώνεται ο ενδεδειγμένος έλεγχος καταλληλότητας του κρίσιμου εξοπλισμού και των βοηθητικών συστημάτων.

2. Ο έλεγχος καταλληλότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί με τις ακόλουθες δραστηριότητες, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό:

α) έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού: τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού ή των συστημάτων είναι κατάλληλος για τον επιδιωκόμενο σκοπό,

β) έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης: τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός ή τα συστήματα, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, συμμορφώνονται με τον εγκεκριμένο σχεδιασμό, τις συστάσεις του κατασκευαστή και/ή τις απαιτήσεις χρήστη,

γ) έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας: τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός ή τα συστήματα, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, λειτουργούν όπως προβλέπεται σε ολόκληρο το αναμενόμενο εύρος λειτουργίας,

δ) έλεγχος καταλληλότητας επιδόσεων: τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός και τα βοηθητικά συστήματα, όταν είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους, μπορούν να λειτουργούν αποτελεσματικά και αναπαραγώγιμα με βάση την εγκεκριμένη μέθοδο διεργασίας και τις εγκεκριμένες προδιαγραφές.

Άρθρο 54

Επικύρωση διεργασίας

1. Χρησιμοποιείται προοπτική επικύρωση για όλες τις διεργασίες που αφορούν τη δραστική ουσία.

2. Η προοπτική επικύρωση μιας διεργασίας δραστικής ουσίας ολοκληρώνεται πριν από την εμπορική διανομή του κτηνιατρικού φαρμάκου που παρασκευάζεται από την εν λόγω δραστική ουσία.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, μπορεί να διενεργείται ταυτόχρονη επικύρωση στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από πανόμοιες σειρές παραγωγής επειδή έχει παραχθεί περιορισμένος μόνο αριθμός παρτίδων δραστικής ουσίας·

β) παρτίδες της δραστικής ουσίας παράγονται σπάνια· ή

γ) οι παρτίδες δραστικής ουσίας παράγονται με επικυρωμένη διεργασία που έχει τροποποιηθεί.

4. Πριν από την ολοκλήρωση της ταυτόχρονης επικύρωσης, οι παρτίδες μπορούν να αποδεσμεύονται και να χρησιμοποιούνται στην παρασκευή ενός κτηνιατρικού φαρμάκου βάσει ενδελεχούς παρακολούθησης και δοκιμής των παρτίδων της δραστικής ουσίας.

5. Κατά περαιτέρω παρέκκλιση από την παράγραφο 1, μπορεί να διενεργείται αναδρομική επικύρωση για καλώς καθιερωμένες διεργασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς σημαντικές μεταβολές της ποιότητας της δραστικής ουσίας λόγω αλλαγών στις πρώτες ύλες, τον εξοπλισμό, τα συστήματα, τους χώρους ή τη διαδικασία παραγωγής. Αυτή η προσέγγιση επικύρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) έχουν προσδιοριστεί κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας και κρίσιμες παράμετροι διεργασίας·

β) έχουν καθοριστεί κατάλληλοι έλεγχοι κατά τη διεργασία και αντίστοιχα κριτήρια αποδοχής·

γ) δεν υπήρξαν σημαντικές αστοχίες διεργασίας ή προϊόντος που να οφείλονται σε αιτία άλλη από τα σφάλματα χειριστή ή τις αστοχίες του εξοπλισμού που δεν σχετίζονται με την καταλληλότητα του εξοπλισμού·

δ) έχουν καθοριστεί προφίλ προσμείξεων για την υπάρχουσα δραστική ουσία.

6. Οι παρτίδες που επιλέγονται για αναδρομική επικύρωση:

α) είναι αντιπροσωπευτικές όλων των παρτίδων που παρήχθησαν κατά την περίοδο επανεξέτασης, συμπεριλαμβανομένων των παρτίδων που δεν πληρούσαν τις προδιαγραφές·

β) επαρκούν για να αποδειχθεί η σταθερότητα της διαδικασίας.

7. Τα διατηρούμενα δείγματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για δοκιμές αναδρομικής επικύρωσης.

Άρθρο 55

Πρόγραμμα επικύρωσης διεργασίας

1. Ο αριθμός των εκτελέσεων μιας διεργασίας για την επικύρωσή της εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της διεργασίας ή από την κρισιμότητα της υπό εξέταση αλλαγής στη διεργασία.

2. Για τη μελλοντική και την ταυτόχρονη επικύρωση χρησιμοποιούνται τουλάχιστον τρεις διαδοχικές παρτίδες επιτυχούς παραγωγής. Σε περιπτώσεις όπου απαιτούνται πρόσθετες εκτελέσεις διεργασίας για την απόδειξη της σταθερότητας της διεργασίας (π.χ. πολύπλοκες διεργασίες δραστικής ουσίας ή διεργασίες δραστικής ουσίας με παρατεταμένους χρόνους ολοκλήρωσης), ο αριθμός αυτός αυξάνεται.

3. Για την αναδρομική επικύρωση εξετάζονται δεδομένα από δέκα έως τριάντα διαδοχικές παρτίδες προκειμένου να αξιολογηθεί η σταθερότητα της διεργασίας.

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3, μπορούν να εξεταστούν λιγότερες παρτίδες για αναδρομική επικύρωση, εφόσον αυτό δικαιολογείται.

5. Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας ελέγχονται και παρακολουθούνται κατά τις μελέτες επικύρωσης διεργασίας. Οι παράμετροι της διεργασίας που δεν αφορούν την ποιότητα, όπως οι μεταβλητές που ελέγχονται με σκοπό την ελαχιστοποίηση της κατανάλωσης ενέργειας ή της χρήσης εξοπλισμού, μπορούν να εξαιρούνται από την επικύρωση διεργασίας.

6. Η επικύρωση διεργασίας επιβεβαιώνει ότι το προφίλ προσμείξεων για κάθε δραστική ουσία βρίσκεται εντός των καθορισμένων ορίων. Το προφίλ προσμείξεων είναι συγκρίσιμο ή καλύτερο από τα ιστορικά δεδομένα και, κατά περίπτωση, είναι συγκρίσιμο ή καλύτερο από το προφίλ που προσδιορίζεται κατά την ανάπτυξη της διεργασίας ή για τις παρτίδες που χρησιμοποιούνται για βασικές κλινικές και τοξικολογικές μελέτες.

Άρθρο 56

Περιοδική επανεξέταση επικυρωμένων συστημάτων

1. Τα επικυρωμένα συστήματα και διεργασίες επανεξετάζονται περιοδικά.

2. Όταν δεν έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές αλλαγές στο σύστημα ή τη διεργασία και η επανεξέταση της ποιότητας επιβεβαιώνει ότι το σύστημα ή η διεργασία παράγει με σταθερότητα υλικό που πληροί τις προδιαγραφές του, δεν απαιτείται επανεπικύρωση.

Άρθρο 57

Επικύρωση καθαρισμού

1. Οι διαδικασίες καθαρισμού επικυρώνονται. Η επικύρωση του καθαρισμού αφορά καταστάσεις ή στάδια διεργασίας κατά τα οποία υφίσταται ο μέγιστος κίνδυνος για την ποιότητα της δραστικής ουσίας, λόγω μόλυνσης ή λόγω μεταφοράς υλικών.

2. Η επικύρωση των διαδικασιών καθαρισμού αντικατοπτρίζει τους πραγματικούς τρόπους χρήσης του εξοπλισμού. Όταν παρασκευάζονται πολλές δραστικές ουσίες ή ενδιάμεσα προϊόντα με τον ίδιο εξοπλισμό και ο εξοπλισμός καθαρίζεται με την ίδια διαδικασία, μπορεί να επιλεγεί ένα αντιπροσωπευτικό ενδιάμεσο προϊόν ή δραστική ουσία για την επικύρωση καθαρισμού. Η επιλογή αυτή βασίζεται στα εξής:

α) τη διαλυτότητα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας,

β) τη δυσκολία του καθαρισμού,

γ) τον υπολογισμό των ορίων καταλοίπων με βάση τη δραστικότητα, την τοξικότητα και τη σταθερότητα.

3. Το πρωτόκολλο επικύρωσης καθαρισμού περιγράφει:

α) τον προς καθαρισμό εξοπλισμό,

β) τις διαδικασίες,

γ) τα υλικά,

δ) τα αποδεκτά επίπεδα καθαρισμού,

ε) τις παραμέτρους που πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται,

στ) τις μεθόδους ανάλυσης που πρέπει να εφαρμόζονται,

ζ) το είδος των δειγμάτων που πρέπει να λαμβάνονται και τον τρόπο λήψης και επισήμανσης.

4. Η δειγματοληψία περιλαμβάνει τη λήψη επιχρισμάτων, την έκπλυση ή εναλλακτικές μεθόδους (π.χ. απευθείας εκχύλιση), ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να εντοπίζονται τόσο διαλυτά όσο και αδιάλυτα κατάλοιπα. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι δειγματοληψίας επιτρέπουν την ποσοτική μέτρηση των επιπέδων καταλοίπων που παραμένουν στις επιφάνειες του εξοπλισμού μετά τον καθαρισμό.

5. Εφαρμόζονται επικυρωμένες μέθοδοι ανάλυσης, ευαίσθητες στην ανίχνευση καταλοίπων ή παραγόντων μόλυνσης. Το όριο ανίχνευσης της κάθε μεθόδου ανάλυσης παρέχει επαρκή ευαισθησία ώστε να ανιχνεύεται το καθορισμένο αποδεκτό επίπεδο καταλοίπων ή παραγόντων μόλυνσης. Καθορίζεται το εφικτό επίπεδο ανάκτησης της μεθόδου. Τα όρια καταλοίπων είναι ρεαλιστικά, εφικτά, επαληθεύσιμα και βασίζονται στα πλέον επιβλαβή κατάλοιπα. Τα όρια μπορούν να καθορίζονται με βάση την ελάχιστη γνωστή φαρμακολογική, τοξικολογική ή φυσιολογική δράση της δραστικής ουσίας ή του πλέον επιβλαβούς συστατικού της.

6. Οι δοκιμές καθαρισμού ή εξυγίανσης του εξοπλισμού καλύπτουν τη μόλυνση από μικροοργανισμούς και ενδοτοξίνες για τις διεργασίες εκείνες για τις οποίες χρειάζεται μείωση του συνολικού αριθμού μικροβίων ή του επιπέδου ενδοτοξινών στη δραστική ουσία, ή για άλλες διεργασίες στις οποίες τέτοιου είδους μόλυνση θα προκαλούσε ενδεχομένως ανησυχία (π.χ. μη στείρες δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή στείρων προϊόντων).

7. Οι διαδικασίες καθαρισμού παρακολουθούνται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα μετά την επικύρωση, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι είναι αποτελεσματικές όταν εφαρμόζονται στη συνήθη παραγωγή. Η καθαριότητα του εξοπλισμού μπορεί να παρακολουθείται με δοκιμές ανάλυσης και οπτική εξέταση, όπου αυτό είναι εφικτό. Η οπτική επιθεώρηση μπορεί να επιτρέψει τον εντοπισμό αδρής μόλυνσης συγκεντρωμένης σε μικρές περιοχές, η οποία διαφορετικά δεν θα μπορούσε να εντοπιστεί με δειγματοληψία ή ανάλυση.

Άρθρο 58

Επικύρωση μεθόδων ανάλυσης

1. Οι μέθοδοι ανάλυσης επικυρώνονται, εκτός εάν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος περιλαμβάνεται στη σχετική φαρμακοποιία ή σε άλλα αναγνωρισμένα πρότυπα αναφοράς. Η καταλληλότητα όλων των χρησιμοποιούμενων μεθόδων δοκιμής επαληθεύεται υπό πραγματικές συνθήκες χρήσης και η εν λόγω επαλήθευση καταλληλότητας τεκμηριώνεται.

2. Η επικύρωση των μεθόδων ανάλυσης πραγματοποιείται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην κατευθυντήρια γραμμή για την επικύρωση των διαδικασιών ανάλυσης: μεθοδολογία ([6]). Ο βαθμός της διενεργούμενης επικύρωσης αναλύσεων αντικατοπτρίζει τον σκοπό της ανάλυσης και το στάδιο της διαδικασίας παραγωγής της δραστικής ουσίας.

3. Τηρούνται πλήρη αρχεία για κάθε τροποποίηση επικυρωμένης μεθόδου ανάλυσης. Τα αρχεία αυτά περιλαμβάνουν τον λόγο της τροποποίησης και κατάλληλα δεδομένα για να επαληθεύεται ότι η τροποποίηση παράγει αποτελέσματα εξίσου ορθά και αξιόπιστα με την καθιερωμένη μέθοδο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XIII

ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ

Άρθρο 59

Γενικές απαιτήσεις για τον έλεγχο μεταβολών

1. Θεσπίζεται επίσημο σύστημα ελέγχου μεταβολών για την αξιολόγηση όλων των αλλαγών που ενδέχεται να επηρεάσουν την παραγωγή και τον έλεγχο του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας.

([6]) European Medicines Agency Guideline on validation of analytical procedures: methodology (Κατευθυντήρια γραμμή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για την επικύρωση των διαδικασιών ανάλυσης: μεθοδολογία) (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Γραπτές διαδικασίες περιγράφουν την ταυτοποίηση, την τεκμηρίωση, την κατάλληλη επανεξέταση και την έγκριση των αλλαγών στις πρώτες ύλες, τις προδιαγραφές, τις μεθόδους ανάλυσης, τους χώρους, τα συστήματα υποστήριξης, τον εξοπλισμό (συμπεριλαμβανομένου του υλισμικού και του λογισμικού υπολογιστή), τα στάδια επεξεργασίας, την επισήμανση και τα υλικά συσκευασίας.

3. Τυχόν προτάσεις αλλαγών που αφορούν τις ορθές παρασκευαστικές πρακτικές συντάσσονται, επανεξετάζονται και εγκρίνονται από την αρμόδια οργανωτική μονάδα και επανεξετάζονται και εγκρίνονται από τη μονάδα ποιότητας.

4. Αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπος των προτεινόμενων αλλαγών στην ποιότητα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων τους. Μια διαδικασία ταξινόμησης μπορεί να συμβάλει στον καθορισμό του επιπέδου των δοκιμών, της επικύρωσης και της τεκμηρίωσης που απαιτούνται για τη δικαιολόγηση των αλλαγών σε μια επικυρωμένη διαδικασία. Οι αλλαγές ταξινομούνται (π.χ. ως ήσσονος ή μείζονος σημασίας) ανάλογα με τη φύση και την έκταση των αλλαγών και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις τους στη διεργασία.

5. Διενεργείται επιστημονική αξιολόγηση για να προσδιοριστεί ποιες πρόσθετες μελέτες δοκιμών και επικύρωσης είναι κατάλληλες για να δικαιολογηθεί μια αλλαγή σε μια επικυρωμένη διαδικασία.

6. Όλα τα έγγραφα που επηρεάζονται από τις αλλαγές αναθεωρούνται και επικαιροποιούνται όταν εφαρμόζονται εγκεκριμένες αλλαγές.

7. Μετά την εφαρμογή της αλλαγής, διενεργείται αξιολόγηση των πρώτων παρτίδων που παράγονται ή δοκιμάζονται με την αλλαγή.

8. Αξιολογείται η δυνατότητα των κρίσιμων αλλαγών να επηρεάσουν τις καθορισμένες ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξης. Όπου απαιτείται, δείγματα των δραστικών ουσιών ή των ενδιάμεσων προϊόντων αυτών, που παράγονται με την τροποποιημένη διεργασία, συμπεριλαμβάνονται σε πρόγραμμα ταχείας δοκιμής σταθερότητας και προστίθενται στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας.

9. Οι παρασκευαστές του κτηνιατρικού φαρμάκου ενημερώνονται για τις αλλαγές σε σχέση με τις καθιερωμένες διαδικασίες παραγωγής και ελέγχου διεργασίας που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα της δραστικής ουσίας που χρησιμοποιείται στο κτηνιατρικό φάρμακο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XIV

ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΥΛΙΚΩΝ

Άρθρο 60

Απόρριψη

Οι δραστικές ουσίες και τα ενδιάμεσα προϊόντα αυτών που δεν πληρούν τις καθορισμένες προδιαγραφές προσδιορίζονται ως τέτοια και τίθενται σε καραντίνα. Καταγράφεται η τελική διάθεση των απορριφθέντων υλικών.

Άρθρο 61

Επανεπεξεργασία

1. Ένα ενδιάμεσο προϊόν ή μια δραστική ουσία, συμπεριλαμβανομένης μιας ουσίας που δεν συμμορφώνεται με πρότυπα ή προδιαγραφές, μπορεί να επανεισαχθεί στη διαδικασία παρασκευής και να υποβληθεί σε επανεπεξεργασία με την επανάληψη ενός σταδίου κρυστάλλωσης ή άλλων κατάλληλων σταδίων χημικού ή φυσικού χειρισμού (π.χ. απόσταξη, διήθηση, χρωματογραφία, λειοτρίβηση) που αποτελούν μέρος της καθιερωμένης διαδικασίας παρασκευής. Όταν πραγματοποιείται τέτοια επανεπεξεργασία για την πλειονότητα των παρτίδων, τότε η εν λόγω επανεπεξεργασία συμπεριλαμβάνεται στην τυπική διαδικασία παρασκευής.

2. Η επανεισαγωγή υλικού που δεν έχει αντιδράσει σε μια διεργασία και η επανάληψη χημικής αντίδρασης θεωρείται επανεπεξεργασία, εκτός εάν αποτελεί μέρος της καθιερωμένης διαδικασίας. Πριν από την εν λόγω επανεπεξεργασία διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση, ώστε να διασφαλίζεται ότι η ποιότητα της δραστικής ουσίας ή των ενδιάμεσων προϊόντων της δεν επηρεάζεται αρνητικά λόγω του δυνητικού σχηματισμού υποπροϊόντων και υλικών από υπερβάλλοντα βαθμό αντίδρασης.

Άρθρο 62

Επανακατεργασία

1. Οι παρτίδες που δεν συμμορφώνονται με τα καθιερωμένα πρότυπα ή προδιαγραφές δεν υποβάλλονται σε επανακατεργασία εάν δεν έχει διενεργηθεί διερεύνηση σχετικά με τον λόγο της μη συμμόρφωσης.

2. Οι παρτίδες που έχουν υποστεί επανακατεργασία υποβάλλονται σε κατάλληλη αξιολόγηση, δοκιμή και έλεγχο σταθερότητας, εφόσον αυτό απαιτείται, και τεκμηρίωση που αποδεικνύει ότι το επανακατεργασμένο προϊόν είναι ποιότητας αντίστοιχης με την ποιότητα που προκύπτει από την αρχική διεργασία.

3. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονη επικύρωση ως προσέγγιση επικύρωσης για τις διεργασίες επανακατεργασίας. Σε περίπτωση που μόνο μία παρτίδα υποβάλλεται σε επανακατεργασία, μπορεί να συνταχθεί έκθεση και η παρτίδα μπορεί να αποδεσμευτεί αφού αποδειχθεί ότι είναι αποδεκτή.

4. Οι διαδικασίες προβλέπουν τη δυνατότητα σύγκρισης του προφίλ προσμείξεων κάθε επανακατεργασμένης παρτίδας με τις παρτίδες που παρασκευάζονται με την καθιερωμένη διαδικασία. Όταν οι συνήθεις μέθοδοι ανάλυσης δεν επαρκούν για τον χαρακτηρισμό της επανακατεργασμένης παρτίδας, χρησιμοποιούνται πρόσθετες μέθοδοι.

Άρθρο 63

Ανάκτηση υλικών και διαλυτών

1. Οι αντιδρώσες ουσίες, τα ενδιάμεσα προϊόντα ή η δραστική ουσία μπορούν να ανακτώνται (π.χ. από μητρικό υγρό ή διήθημα), υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχουν εγκεκριμένες διαδικασίες για την ανάκτηση και ότι τα ανακτηθέντα υλικά πληρούν τις απαιτούμενες προδιαγραφές.

2. Οι διαλύτες μπορούν να ανακτώνται και να επαναχρησιμοποιούνται στις ίδιες ή σε διαφορετικές διεργασίες, υπό την προϋπόθεση ότι οι διαδικασίες ανάκτησης ελέγχονται και παρακολουθούνται ώστε να διασφαλίζεται ότι οι διαλύτες πληρούν τα καθιερωμένα πρότυπα πριν από την επαναχρησιμοποίηση ή την ανάμειξη με άλλα εγκεκριμένα υλικά.

3. Αχρησιμοποίητοι και ανακτημένοι διαλύτες και αντιδραστήρια μπορούν να αναμειγνύονται υπό τον όρο ότι έχουν αποδειχθεί κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση βάσει επαρκών δοκιμών.

4. Η χρήση ανακτηθέντων διαλυτών, μητρικών υγρών και άλλων ανακτηθέντων υλικών τεκμηριώνεται επαρκώς.

Άρθρο 64

Επιστροφές

1. Τα επιστρεφόμενα ενδιάμεσα προϊόντα ή δραστικές ουσίες επισημαίνονται σαφώς ως τέτοια και τίθενται σε καραντίνα.

2. Εάν οι συνθήκες υπό τις οποίες τα επιστρεφόμενα ενδιάμεσα προϊόντα ή δραστικές ουσίες έχουν αποθηκευτεί ή αποσταλεί πριν ή κατά τη διάρκεια της επιστροφής τους ή η κατάσταση των περιεκτών τους δημιουργεί αμφιβολίες σχετικά με την ποιότητά τους, τα επιστρεφόμενα ενδιάμεσα προϊόντα ή δραστικές ουσίες υποβάλλονται σε επανεπεξεργασία, επανακατεργασία ή καταστροφή, κατά περίπτωση.

3. Τηρούνται αρχεία για τα επιστρεφόμενα ενδιάμεσα προϊόντα ή τις δραστικές ουσίες σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 21 παράγραφος 4 του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/1280 της Επιτροπής ([7]).

([7]) Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/1280 της Επιτροπής, της 2ας Αυγούστου 2021, όσον αφορά μέτρα σχετικά με την ορθή πρακτική διανομής για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 279 της 3.8.2021, σ. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XV

ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ

Άρθρο 65

Διαδικασίες χειρισμού παραπόνων και ανακλήσεων για τους παρασκευαστές

1. Εφαρμόζεται σύστημα που διασφαλίζει ότι όλα τα παράπονα που αφορούν την ποιότητα, είτε διατυπώνονται προφορικώς είτε γραπτώς, καταγράφονται και διερευνώνται διεξοδικά και ότι αναλαμβάνονται κατάλληλες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της ανάκλησης της δραστικής ουσίας, όπου αρμόζει. Αναπτύσσονται επιχειρησιακές διαδικασίες που περιγράφουν τις ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν μετά τη διατύπωση παραπόνου σχετικά με την ποιότητα.

2. Το μητρώο παραπόνων περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

α) το ονοματεπώνυμο ή την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνση ή την καταστατική έδρα του παραπονούμενου·

β) το ονοματεπώνυμο, τον τίτλο, κατά περίπτωση, και τα στοιχεία επικοινωνίας του προσώπου που υποβάλλει το παράπονο·

γ) τη φύση του παραπόνου, συμπεριλαμβανομένων της ονομασίας και του αριθμού παρτίδας της δραστικής ουσίας·

δ) την ημερομηνία παραλαβής του παραπόνου·

ε) τις ενέργειες που πραγματοποιήθηκαν αρχικά, συμπεριλαμβανομένων των ημερομηνιών και της ταυτότητας του προσώπου που εκτέλεσε τις ενέργειες·

στ) τυχόν περαιτέρω ενέργειες·

ζ) την απάντηση που δόθηκε στον παραπονούμενο, συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας της·

η) την τελική απόφαση για τη συγκεκριμένη παρτίδα ενδιάμεσου προϊόντος ή δραστικής ουσίας.

3. Όταν διαπιστώνεται ή πιθανολογείται η ύπαρξη ελαττώματος ποιότητας σε μια παρτίδα, εξετάζεται κατά πόσον χρειάζεται να ελεγχθούν και άλλες παρτίδες ή, κατά περίπτωση, και άλλα προϊόντα προκειμένου να διαπιστωθεί αν επηρεάζονται και αυτά. Διερευνώνται οι παρτίδες που ενδέχεται να περιέχουν ποσότητες από την ελαττωματική παρτίδα ή τα ελαττωματικά συστατικά.

4. Προτεραιότητα κατά τη διάρκεια της διερεύνησης είναι η διασφάλιση της λήψης κατάλληλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Όλες οι αποφάσεις και τα μέτρα που λαμβάνονται αντικατοπτρίζουν το επίπεδο κινδύνου και τεκμηριώνονται. Η αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων διορθωτικών και προληπτικών μέτρων παρακολουθείται.

5. Καθορίζονται διαδικασίες για την ανάκληση δραστικών ουσιών, οι οποίες περιλαμβάνουν τον τρόπο έναρξης της ανάκλησης, τις γνωστοποιήσεις που πρέπει να γίνονται σε περίπτωση ανάκλησης (μεταξύ άλλων και προς τις αρμόδιες αρχές) και τον χειρισμό του ανακληθέντος υλικού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XVI

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΘΕΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ

Άρθρο 66

Απαιτήσεις για ανατεθείσες δραστηριότητες

1. Η εξωτερική ανάθεση δραστηριοτήτων που σχετίζονται με την παρασκευή ή τον έλεγχο δραστικών ουσιών γίνεται βάσει γραπτής σύμβασης που προβλέπει σαφή οριοθέτηση των ευθυνών κάθε μέρους.

2. Η σύμβαση καλύπτει επίσης τις ακόλουθες πτυχές:

α) ο ανάδοχος συμμορφώνεται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις δραστικές ουσίες·

β) ο ανάδοχος επιτρέπει επιθεωρήσεις από τον αναθέτοντα σε σχέση με τις ανατεθείσες δραστηριότητες·

γ) όλα τα αρχεία που σχετίζονται με τις ανατιθέμενες δραστηριότητες τηρούνται στον τόπο όπου πραγματοποιείται η δραστηριότητα και είναι εύκολα προσβάσιμα·

δ) ο ανάδοχος δεν αναθέτει σε τρίτους μέσω υπεργολαβίας εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει στο πλαίσιο της σύμβασης, χωρίς γραπτή άδεια από τον αναθέτοντα·

ε) ο ανάδοχος δεν πραγματοποιεί αλλαγές στη διεργασία, τον εξοπλισμό, τις μεθόδους δοκιμής, τις προδιαγραφές ή άλλες συμβατικές απαιτήσεις χωρίς γραπτή έγκριση του αναθέτοντος.

3. Όλες οι ανατιθέμενες εργασίες παρασκευής ή ελέγχου συμμορφώνονται με τις ορθές παρασκευαστικές πρακτικές για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποτροπή της διασταυρούμενης μόλυνσης και στη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας.

4. Οι ανάδοχοι υποβάλλονται σε επιθεωρήσεις από τον αναθέτοντα όσον αφορά τις συγκεκριμένες εργασίες που πραγματοποιούνται στις εγκαταστάσεις της σύμβασης, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με τις ορθές παρασκευαστικές πρακτικές για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XVII

ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΠΟΥ ΑΣΧΟΛΟΥΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚ ΝΕΟΥ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Άρθρο 67

Ιχνηλασιμότητα δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων

Οι οντότητες που ασχολούνται με την ανασυσκευασία ή την εκ νέου επισήμανση δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων διασφαλίζουν την πλήρη ιχνηλασιμότητα των δραστικών ουσιών και των ενδιάμεσων προϊόντων, μέσω της τήρησης αρχείων σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 3 του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/1280 σχετικά με την ορθή πρακτική διανομής για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα.

Άρθρο 68

Διαχείριση ποιότητας

1. Η ανασυσκευασία, η εκ νέου επισήμανση και η φύλαξη δραστικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων αυτών πραγματοποιούνται υπό κατάλληλους ελέγχους ορθής παρασκευής ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος σύγχυσης και ο κίνδυνος απώλειας της ταυτότητας ή υποβάθμισης της καθαρότητας της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος.

2. Η ανασυσκευασία πραγματοποιείται υπό κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση και η διασταυρούμενη μόλυνση.

Άρθρο 69

Μελέτες σταθερότητας

Όταν η δραστική ουσία ή το ενδιάμεσο προϊόν ανασυσκευάζεται σε περιέκτη διαφορετικού τύπου από αυτόν που χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος, διενεργούνται μελέτες σταθερότητας για να δικαιολογηθούν οι καθορισμένες ημερομηνίες λήξης ή επανελέγχου.

Άρθρο 70

Διαβίβαση πληροφοριών

Οι οντότητες που ασχολούνται με την ανασυσκευασία ή την εκ νέου επισήμανση:

α) διαβιβάζουν σχετικές πληροφορίες στους πελάτες τους και στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 19 του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/1280 σχετικά με την ορθή πρακτική διανομής για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικό υλικό σε κτηνιατρικά φάρμακα·

β) διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με το άρθρο 47 όσον αφορά τα πιστοποιητικά ανάλυσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XVIII

ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ Ή ΖΥΜΩΣΗ

Άρθρο 71

Γενικά

1. Το παρόν κεφάλαιο εφαρμόζεται στις δραστικές ουσίες ή στα ενδιάμεσα προϊόντα αυτών που παρασκευάζονται με κυτταροκαλλιέργεια ή ζύμωση με τη χρήση φυσικών ή ανασυνδυασμένων μικροοργανισμών.

2. Το παρόν κεφάλαιο εφαρμόζεται από το σημείο κατά το οποίο ένα φιαλίδιο της τράπεζας κυττάρων ανακτάται για χρήση στην παρασκευή δραστικής ουσίας ή ενδιάμεσων προϊόντων αυτής.

3. Για τις δραστικές ουσίες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα που παρασκευάζονται με κυτταροκαλλιέργεια ή ζύμωση, ενδέχεται να απαιτείται έλεγχος του βιολογικού φορτίου, της ιολογικής μόλυνσης και των ενδοτοξινών κατά την παρασκευή, καθώς και παρακολούθηση της διεργασίας σε κατάλληλα στάδια, ανάλογα με την πηγή, τη μέθοδο παρασκευής και την προβλεπόμενη χρήση της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος αυτής.

4. Χρησιμοποιείται κατάλληλος εξοπλισμός και περιβαλλοντικοί έλεγχοι για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης. Τα κριτήρια αποδοχής για την ποιότητα του περιβάλλοντος και η συχνότητα της παρακολούθησης εξαρτώνται από το στάδιο της παραγωγής και τις συνθήκες παραγωγής (συστήματα ανοικτά, κλειστά ή περιστολής).

5. Οι έλεγχοι διεργασίας λαμβάνουν υπόψη:

α) τη διατήρηση της τράπεζας κυττάρων εργασίας, κατά περίπτωση·

β) τον ορθό ενοφθαλμισμό και την ανάπτυξη της καλλιέργειας·

γ) τον έλεγχο των κρίσιμων παραμέτρων λειτουργίας κατά τη διάρκεια της ζύμωσης ή της κυτταροκαλλιέργειας·

δ) την παρακολούθηση της διεργασίας ως προς την ανάπτυξη, τη βιωσιμότητα (για τις περισσότερες διεργασίες κυτταροκαλλιέργειας) και την παραγωγικότητα των κυττάρων, κατά περίπτωση·

ε) τις διαδικασίες συγκομιδής και καθαρισμού με τις οποίες απομακρύνονται τα κύτταρα, τα κυτταρικά υπολείμματα και τα συστατικά των θρεπτικών υλικών ενώ παράλληλα προστατεύονται οι δραστικές ουσίες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα αυτών από τη μόλυνση (ιδίως μικροβιολογικής φύσης) και από την υποβάθμιση της ποιότητας·

στ) την παρακολούθηση του βιολογικού φορτίου και, όπου χρειάζεται, των επιπέδων ενδοτοξινών στα κατάλληλα στάδια της παραγωγής·

ζ) τυχόν ανησυχίες για την ιολογική ασφάλεια, όπως περιγράφονται στην κατευθυντήρια γραμμή Q5A του Διεθνούς Συμβουλίου για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (ICH) ([8]), όπου αρμόζει.

6. Όπου αρμόζει, αποδεικνύεται η απομάκρυνση των συστατικών του θρεπτικού υλικού, των κυτταρικών πρωτεϊνών, άλλων προσμείξεων που σχετίζονται με τη διεργασία, των προσμείξεων που σχετίζονται με το προϊόν ή των παραγόντων μόλυνσης.

Άρθρο 72

Διατήρηση τραπεζών κυττάρων και τήρηση αρχείων

1. Η πρόσβαση στις τράπεζες κυττάρων περιορίζεται στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

2. Οι τράπεζες κυττάρων διατηρούνται υπό συνθήκες φύλαξης σχεδιασμένες για τη διατήρηση της βιωσιμότητας των κυττάρων και την αποτροπή της μόλυνσης. Λαμβάνεται υπόψη η διεθνής κατευθυντήρια γραμμή ICH Q5A.

3. Τηρούνται αρχεία σχετικά με τη χρήση φιαλιδίων από τις τράπεζες κυττάρων και με τις συνθήκες φύλαξης.

4. Όπου αρμόζει, οι τράπεζες κυττάρων παρακολουθούνται περιοδικά για να διαπιστώνεται η καταλληλότητά τους για χρήση.

([8]) ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (Κατευθυντήρια γραμμή Q5A του ICH σχετικά με την αξιολόγηση ιολογικής ασφάλειας των προϊόντων βιοτεχνολογίας που παράγονται από κυτταρικές σειρές ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης).

Άρθρο 73

Κυτταροκαλλιέργεια ή ζύμωση

1. Όταν απαιτείται άσηπτη προσθήκη κυτταρικών υποστρωμάτων, θρεπτικών υλικών, ρυθμιστικών διαλυμάτων και αερίων, χρησιμοποιούνται κλειστά συστήματα ή συστήματα περιστολής, όπου είναι δυνατόν. Εάν ο ενοφθαλμισμός του αρχικού δοχείου ή οι επακόλουθες μεταφορές ή προσθήκες (θρεπτικά υλικά, ρυθμιστικά διαλύματα) πραγματοποιούνται σε ανοικτά δοχεία, εφαρμόζονται έλεγχοι και διαδικασίες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης.

2. Όταν η ποιότητα της δραστικής ουσίας μπορεί να επηρεαστεί από μικροβιακή μόλυνση, οι χειρισμοί με τη χρήση ανοικτών δοχείων πραγματοποιούνται μέσα σε θάλαμο βιοασφάλειας ή παρόμοιο ελεγχόμενο περιβάλλον.

3. Το προσωπικό φέρει κατάλληλο ιματισμό και λαμβάνει ειδικές προφυλάξεις κατά τον χειρισμό των καλλιεργειών.

4. Οι κρίσιμες παράμετροι λειτουργίας (π.χ. θερμοκρασία, pH, ρυθμοί ανάδευσης, προσθήκη αερίων, πίεση) παρακολουθούνται ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με την καθιερωμένη διεργασία. Παρακολουθείται επίσης η ανάπτυξη, η βιωσιμότητα (για τις περισσότερες διεργασίες κυτταροκαλλιέργειας) και, κατά περίπτωση, η παραγωγικότητα των κυττάρων. Οι κρίσιμες παράμετροι στις διάφορες διεργασίες ποικίλλουν και ενδέχεται να μη χρειάζεται παρακολούθηση ορισμένων παραμέτρων (π.χ. βιωσιμότητα των κυττάρων) στην περίπτωση της κλασικής ζύμωσης.

5. Ο εξοπλισμός κυτταροκαλλιέργειας καθαρίζεται και αποστειρώνεται μετά τη χρήση. Ο εξοπλισμός ζύμωσης καθαρίζεται και εξυγιαίνεται ή αποστειρώνεται, όπως αρμόζει.

6. Τα θρεπτικά υλικά καλλιέργειας αποστειρώνονται πριν από τη χρήση, όπως αρμόζει, για την προστασία της ποιότητας της δραστικής ουσίας.

7. Εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την ανίχνευση της μόλυνσης και τον καθορισμό των απαραίτητων ενεργειών. Οι διαδικασίες αυτές περιλαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τον τρόπο προσδιορισμού των επιπτώσεων της μόλυνσης στο προϊόν και τον τρόπο απομόλυνσης του εξοπλισμού και επαναφοράς του σε κατάσταση κατάλληλη για χρήση σε επόμενες παρτίδες. Οι ξένοι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται κατά τις διεργασίες ζύμωσης ταυτοποιούνται όπως αρμόζει και, εάν είναι αναγκαίο, αξιολογείται η επίδραση της παρουσίας τους στην ποιότητα του προϊόντος. Τα αποτελέσματα των αξιολογήσεων αυτών λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάθεση του παραχθέντος υλικού.

8. Τηρούνται αρχεία των περιστατικών μόλυνσης.

9. Η χρήση κοινόχρηστου εξοπλισμού (για πολλαπλά προϊόντα) βασίζεται σε εκτίμηση κινδύνου και μπορεί να απαιτεί τη διενέργεια πρόσθετων δοκιμών μετά τον καθαρισμό και πριν από τη διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων άλλου προϊόντος, κατά περίπτωση, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης.

Άρθρο 74

Συγκομιδή, απομόνωση και καθαρισμός

1. Τα στάδια της συγκομιδής, είτε για την αφαίρεση κυττάρων ή κυτταρικών στοιχείων είτε για τη συλλογή κυτταρικών στοιχείων μετά από λύση των κυττάρων, εκτελούνται μέσα σε εξοπλισμό και σε περιοχές σχεδιασμένα έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης.

2. Οι διαδικασίες συγκομιδής και καθαρισμού για την αφαίρεση ή την αδρανοποίηση του μικροοργανισμού παραγωγής, των κυτταρικών υπολειμμάτων και των συστατικών του θρεπτικού υλικού (με παράλληλη ελαχιστοποίηση της αλλοίωσης, της μόλυνσης και της υποβάθμισης της ποιότητας) επαρκούν ώστε να εξασφαλίζεται ότι το ενδιάμεσο προϊόν ή η δραστική ουσία ανακτάται με σταθερή ποιότητα.

3. Όλος ο εξοπλισμός καθαρίζεται κατάλληλα και, όπου αρμόζει, εξυγιαίνεται μετά τη χρήση. Μπορεί να πραγματοποιηθεί παραγωγή πολλαπλών διαδοχικών παρτίδων χωρίς καθαρισμό εφόσον αυτό δεν απειλεί την ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος ή της δραστικής ουσίας.

4. Εάν χρησιμοποιούνται ανοικτά συστήματα, ο καθαρισμός εκτελείται υπό περιβαλλοντικές συνθήκες κατάλληλες για τη διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος.

5. Πρόσθετοι έλεγχοι, όπως η χρήση ειδικών ρητινών χρωματογραφίας ή πρόσθετων δοκιμών, ενδέχεται να είναι κατάλληλοι εάν ο εξοπλισμός πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για πολλαπλά προϊόντα. Η εισαγωγή των μεθόδων αυτών υπόκειται σε εκτίμηση κινδύνου.

Άρθρο 75

Στάδια απομάκρυνσης και αδρανοποίησης ιών

1. Τα στάδια απομάκρυνσης και αδρανοποίησης ιών επιτελούνται εντός των επικυρωμένων παραμέτρων τους.

2. Λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για να αποτραπεί το ενδεχόμενο ιολογικής μόλυνσης κατά τα στάδια πριν και μετά την απομάκρυνση ή την αδρανοποίηση των ιών. Η ανοικτή επεξεργασία πραγματοποιείται σε περιοχές που είναι χωριστές από άλλες δραστηριότητες επεξεργασίας και διαθέτουν χωριστή μονάδα εξαερισμού.

3. Ο ίδιος εξοπλισμός δεν χρησιμοποιείται για διαφορετικά στάδια καθαρισμού, υπό κανονικές συνθήκες. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ο ίδιος εξοπλισμός, ο εξοπλισμός καθαρίζεται και εξυγιαίνεται κατάλληλα πριν από την επαναχρησιμοποίηση.

4. Λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για την πρόληψη ενδεχόμενης μεταφοράς ιών (π.χ. μέσω εξοπλισμού ή από το περιβάλλον) από προηγούμενα στάδια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XIX

ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΕΡΙΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Άρθρο 76

Αέριες δραστικές ουσίες

1. Η παραγωγή αέριων δραστικών ουσιών μέσω συνεχούς διεργασίας (π.χ. διαχωρισμός από τον αέρα) παρακολουθείται συνεχώς ως προς την ποιότητα. Τα αποτελέσματα της παρακολούθησης αυτής φυλάσσονται έτσι ώστε να επιτρέπεται η αξιολόγηση των τάσεων μεταβολής τους.

2. Οι μεταφορές και παραδόσεις κρυογονικών και υγροποιημένων αερίων και η πλήρωση και επισήμανση φιαλών και κινητών κρυογονικών δοχείων συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα V.6.1 και V.6.2 του παραρτήματος III του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2025/2091 σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XX

ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 77

Έναρξη ισχύος και εφαρμογή

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Εφαρμόζεται από τις 16 Ιουλίου 2026.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 17 Οκτωβρίου 2025.

Για την Επιτροπή
Η Πρόεδρος
Ursula VON DER LEYEN

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αφετηρία παρασκευής δραστικών ουσιών

Το σημείο στο οποίο το αρχικό υλικό της δραστικής ουσίας εισάγεται κανονικά στη διαδικασία παρασκευής αναφέρεται στον πίνακα παρακάτω.

Τύπος παρασκευής	Στάδια παρασκευής δραστικών ουσιών				
Χημική παρασκευή	Παραγωγή αρχικού υλικού δραστικής ουσίας	Εισαγωγή αρχικού υλικού δραστικής ουσίας στη διεργασία	Παραγωγή ενδιάμεσου/-ων προϊόντος/-ων	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική επεξεργασία και συσκευασία
Δραστική ουσία προερχόμενη από ζωικές πηγές	Συλλογή οργάνων, υγρών ή ιστών	Κοπή, ανάμειξη και/ή αρχική επεξεργασία	Εισαγωγή αρχικού υλικού δραστικής ουσίας στη διεργασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική επεξεργασία και συσκευασία
Δραστική ουσία λαμβανόμενη από φυτά	Συλλογή φυτών	Κοπή και αρχική εκχύλιση	Εισαγωγή αρχικού υλικού δραστικής ουσίας στη διεργασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική επεξεργασία και συσκευασία
Εκχυλίσματα βοτάνων που χρησιμοποιούνται ως δραστική ουσία	Συλλογή φυτών	Κοπή και αρχική εκχύλιση		Περαιτέρω εκχύλιση	Φυσική επεξεργασία και συσκευασία
Δραστική ουσία αποτελούμενη από κατατμημένα ή κονιοποιημένα βότανα	Συλλογή φυτών και/ή καλλιέργεια και συγκομιδή	Κοπή/κατάτμηση			Φυσική επεξεργασία και συσκευασία
Βιοτεχνολογία: ζύμωση / κυτταροκαλλιέργεια	Δημιουργία κύριας τράπεζας κυττάρων και τράπεζας κυττάρων εργασίας	Διατήρηση τράπεζας κυττάρων εργασίας	Κυτταροκαλλιέργεια και/ή ζύμωση	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική επεξεργασία και συσκευασία
«Κλασική» ζύμωση για την παραγωγή δραστικής ουσίας	Δημιουργία τράπεζας κυττάρων	Διατήρηση τράπεζας κυττάρων	Εισαγωγή κυττάρων για ζύμωση	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική επεξεργασία και συσκευασία

Τα στάδια παρασκευής δραστικών ουσιών στα οποία εφαρμόζεται ο παρών κανονισμός επισημαίνονται με γκρίζο χρώμα.