



2025/2091

27.10.2025

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2025/2091 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

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

(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, οι κάτοχοι άδειας παρασκευής (στο εξής: παρασκευαστές) υποχρεούνται να συμμορφώνονται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική απαιτείται τόσο για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων στην Ένωση, συμπεριλαμβανομένης της παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για εξαγωγή, όσο και για την εισαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων στην Ένωση.
- (2) Η Επιτροπή οφείλει να θεσπίσει ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα, η οποία θα εφαρμόζεται στην Ένωση. Η ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα, που εφαρμόζεται στην Ένωση, θα πρέπει να παραμείνει ευθυγραμμισμένη με τα σχετικά διεθνή πρότυπα.
- (3) Η παρασκευή ορισμένων τύπων κτηνιατρικών φαρμάκων χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Θα πρέπει να εφαρμόζονται πρόσθετες απαιτήσεις για την παρασκευή στεριών κτηνιατρικών φαρμάκων και για την άσηπτη παρασκευή. Οι δοκιμές των τελικών προϊόντων ως προς τη στεριότητα έχουν περιορισμένη ικανότητα να ανιχνεύουν τυχόν μόλυνση. Τα δεδομένα που προέρχονται από ελέγχους κατά τη διεργασία και από την παρακολούθηση των σχετικών παραμέτρων αποστείρωσης, αντιθέτως, προσφέρουν ορθότερες και καταλλήλότερες πληροφορίες για την υποστήριξη της διασφάλισης της στεριότητας του προϊόντος. Ως εκ τούτου, η κατάδειξη της στεριότητας δεν θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά και μόνο σε δοκιμές τελικού προϊόντος.
- (4) Θα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται πρόσθετες απαιτήσεις στην παρασκευή βιολογικών και ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, μεταξύ αυτών και μέτρα για την προστασία των εργαζομένων και του περιβάλλοντος, καθώς και ειδικές απαιτήσεις ποιότητας και ιχνηλασιμότητας για τη χρήση υλικών βιολογικής προέλευσης. Στις περιπτώσεις όπου η πορεία από την προμήθεια ή την απομόνωση της δραστικής ουσίας από βιολογική πηγή μέχρι την παρασκευή του τελικού προϊόντος είναι συνεχής (π.χ. κτηνιατρικά φάρμακα που αποτελούνται από κύτταρα, ιικά εμβόλια ή φάγους), οι απαιτήσεις της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τις δραστικές ουσίες δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται· αντ' αυτού, οι απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό θα πρέπει να εφαρμόζονται σε ολόκληρη τη διαδικασία παρασκευής. Ωστόσο, ο παρών κανονισμός δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται στην παρασκευή αδραντοποιημένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία παράγονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα που βρίσκονται μέσα σε μια επιδημιολογική μονάδα και τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εκείνου του ζώου ή των ζώων μέσα στην ίδια επιδημιολογική μονάδα ή για τη θεραπεία ζώου ή ζώων σε μονάδα με την οποία υπάρχει επιβεβαιωμένη επιδημιολογική σύνδεση.
- (5) Η παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων φυτικής προέλευσης, κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για ενσωμάτωση σε φαρμακούχες ζωοτροφές, κτηνιατρικών φαρμάκων για εξωτερική χρήση κατά των εξωπαρασίτων, υγρών, κρεμών και αλοιφών, ιατρικών αερίων και κτηνιατρικών φαρμακευτικών αερολυμάτων σε δοσομετρικές συσκευές για εισπνοή χρειάζεται ειδική προσοχή. Ως εκ τούτου, για τα εν λόγω προϊόντα είναι αναγκαίο να καθοριστούν ορισμένες προσαρμογές στις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή, κατά περίπτωση, πρόσθετες απαιτήσεις.

⁽¹⁾ ΕΕ L 4 της 7.1.2019, σ. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Η παρασκευή ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που υπόκεινται σε διαδικασία καταχώρισης σύμφωνα με το άρθρο 86 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 πρέπει να συμμορφώνεται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Οι απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό θα πρέπει να προσαρμοστούν στο γεγονός ότι τα εν λόγω προϊόντα δεν λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, οι αναφορές στους όρους της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να νοούνται ως αναφορές στους όρους της καταχώρισης για τα εν λόγω προϊόντα.
- (7) Σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6, πρέπει να εκδίδονται πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όταν καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό. Για να αποφευχθεί η επιβολή περιορισμών στην ανάπτυξη νέων εννοιών ή νέων τεχνολογιών, οι παρασκευαστές 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, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου, καθώς και η συμμόρφωσή του με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.
- (8) Θα πρέπει να εφαρμόζεται ορθή παρασκευαστική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μεταφοράς τεχνολογίας και μέχρι τη διακοπή της παραγωγής.
- (9) Για να μπορεί ο παρασκευαστής να συμμορφώνεται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, είναι απαραίτητη η συνεργασία μεταξύ του παρασκευαστή και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Όταν ο παρασκευαστής και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι διαφορετικές οντότητες, οι αμοιβαίες υποχρεώσεις του παρασκευαστή και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να καθορίζονται σε τεχνική συμφωνία που συνάπτουν μεταξύ τους.
- (10) Οι παρασκευαστές θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι τα προϊόντα είναι κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση τους, συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και δεν δημιουργούν κινδύνους για τα ζώα που υποβάλλονται σε αγωγή ή για τον χρήστη, λόγω ανεπαρκούς ποιότητας. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός, οι παρασκευαστές θα πρέπει να εφαρμόζουν ένα ολοκληρωμένο σύστημα ποιότητας των φαρμάκων.
- (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. Θα πρέπει επίσης να διενεργούνται τακτικές αυτοεπιθεωρήσεις για την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων.
- (12) Προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, 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.
- (13) Προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, οι παρασκευαστές θα πρέπει να διαθέτουν κατάλληλους χώρους και εξοπλισμό για την παρασκευή και τον έλεγχο των κτηνιατρικών φαρμάκων, 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 κτηνιατρικών φαρμάκων, θα πρέπει να ορίζονται ως βασική απαίτηση της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.
- (14) Για να εξασφαλιστεί η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, οι παρασκευαστές θα πρέπει να εξασφαλίζουν ότι διατηρούνται κατάλληλα πρότυπα υγιεινής καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής.
- (15) Θα πρέπει να καθοριστεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα τεκμηρίωσης ως βασικό στοιχείο του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων. 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 κτηνιατρικών φαρμάκων και της συμμόρφωσης με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Επιπλέον, το σύστημα τεκμηρίωσης θα πρέπει να διασφαλίζει ότι όλες οι δραστηριότητες που ενδέχεται να επηρεάσουν, άμεσα ή έμμεσα, την ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων καταγράφονται δεόντως και ότι η ακεραιότητα των δεδομένων εξασφαλίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της σχετικής περιόδου διατήρησης.
- (16) Μέσω μέτρων επικύρωσης διεργασίας, οι παρασκευαστές θα πρέπει να διασφαλίζουν τον δέοντα έλεγχο των κρίσιμων πτυχών της διαδικασίας παρασκευής και τη σταθερότητα της παραγωγής σύμφωνα με τις απαιτήσεις ποιότητας που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας.

- (17) 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.
- (18) Θα πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες ελέγχου ποιότητας 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 έλεγχος ποιότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει δειγματοληψία, προδιαγραφές και δοκιμές, καθώς και οργανωτικά μέτρα, τεκμηρίωση και διαδικασίες αποδέσμευσης.
- (19) Η ορθή δειγματοληψία είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Θα πρέπει να τηρούνται δείγματα αναφοράς και δείγματα διατήρησης ως αρχείο για την αντίστοιχη παρτίδα τελικού προϊόντος ή τις παρτίδες υλικών που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου και για αξιολόγηση σε περίπτωση διερεύνησης που αφορά την ποιότητα.
- (20) Προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων και η συμμόρφωση με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, οι παρασκευαστές θα πρέπει να διενεργούν δοκιμές αποδέσμευσης παρτίδων και ελέγχους κατά τη διεργασία. Θα πρέπει επίσης να εφαρμόζεται διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας.
- (21) Οι δοκιμές σε πραγματικό χρόνο και οι δοκιμές παραμετρικής αποδέσμευσης θα πρέπει να είναι αποδεκτές υπό ορισμένες προϋποθέσεις.
- (22) Θα πρέπει να καθοριστούν λεπτομέρειες σχετικά με τη διαδικασία πιστοποίησης από το ειδικευμένο πρόσωπο και αποδέσμευσης παρτίδων. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται εκτός της Ένωσης, η διαδικασία πιστοποίησης θα πρέπει να θεωρείται το τελικό στάδιο της διαδικασίας παρασκευής και το στάδιο που προηγείται της καθ' εαυτού διάθεσης στην αγορά.
- (23) Για να διασφαλίζεται ότι η χρήση μηχανογραφικών συστημάτων δεν αυξάνει τους κινδύνους για την ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, θα πρέπει να καθοριστούν ορισμένες απαιτήσεις για τη χρήση τέτοιων συστημάτων.
- (24) Για να διασφαλίζεται ότι η εξωτερική ανάθεση δραστηριοτήτων σχετικών με την παρασκευή και τον έλεγχο κτηνιατρικών φαρμάκων δεν αυξάνει τους κινδύνους για την ποιότητα του προϊόντος, 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.
- (25) Για να διασφαλίζεται 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.
- (26) Θα πρέπει να καθοριστούν ειδικές απαιτήσεις για τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (27) Παρότι οι απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό εξακολουθούν να ευθυγραμμίζονται με τις εφαρμοστέες απαιτήσεις βάσει της οδηγίας 2001/82/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου^(*), 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.
- (28) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της Μόνιμης Επιτροπής Κτηνιατρικών Φαρμάκων,

(*) Οδηγία 2001/82/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα (EE L 311 της 28.11.2001, σ. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 1

Αντικείμενο και πεδίο εφαρμογής

1. Ο παρών κανονισμός καθορίζει τις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα κτηνιατρικά φάρμακα.
2. Η παρασκευή στείρων κτηνιατρικών φαρμάκων και η άσηπτη παρασκευή συμμορφώνονται με τις πρόσθετες απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα I.
3. Η παρασκευή βιολογικών και ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων συμμορφώνεται με τις πρόσθετες απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα II. Ωστόσο, ο παρών κανονισμός δεν εφαρμόζεται σε αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παράγονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα που βρίσκονται μέσα σε μια επιδημιολογική μονάδα και τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εκείνου του ζώου ή των ζώων μέσα στην ίδια επιδημιολογική μονάδα ή για τη θεραπεία ζώου ή ζώων σε μονάδα με την οποία υπάρχει επιβεβαιωμένη επιδημιολογική σύνδεση.
4. Πρόσθετες απαιτήσεις και ειδικές προσαρμογές στις απαιτήσεις που καθορίζονται στον παρόντα κανονισμό παρατίθενται στο παράρτημα III για τα ακόλουθα κτηνιατρικά φάρμακα:
 - α) κτηνιατρικά φάρμακα φυτικής προέλευσης·
 - β) κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για ενσωμάτωση σε φαρμακούχες ζωοτροφές·
 - γ) κτηνιατρικά φάρμακα κατά των εξωπαρασίτων, για εξωτερική χρήση·
 - δ) υγρά, κρέμες και αλοιφές·
 - ε) ιατρικά αέρια·
 - στ) προϊόντα σε μορφή αερολύματος σε δοσομετρικές συσκευές υπό πίεση, για εισπνοή.
5. Η εκπλήρωση των απαιτήσεων που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό καταδεικνύει τη συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα, ωστόσο επιτρέπεται να εφαρμόζονται 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, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου και η συμμόρφωση με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) «σύστημα ποιότητας φαρμάκων»: το σύνολο των μέτρων που εφαρμόζονται στο πλαίσιο της διαδικασίας παρασκευής με σκοπό να διασφαλιστεί ότι τα φάρμακα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για τη χρήση για την οποία προορίζονται·
- 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 των κτηνιατρικών φαρμάκων σε ολόκληρο τον κύκλο ζωής του προϊόντος·
- 3) «μονάδα παρασκευής»: εγκατάσταση που ασκεί οποιαδήποτε από τις δραστηριότητες για τις οποίες απαιτείται άδεια παρασκευής σύμφωνα με το άρθρο 88 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6·

- 4) «παρτίδα»: καθορισμένη ποσότητα υλικών ή προϊόντων που υποβάλλεται στην ίδια διεργασία ή διεργασίες και, ως εκ τούτου, αναμένεται ότι θα είναι ομοιογενής. Για σκοπούς ελέγχου του τελικού προϊόντος, μια παρτίδα κτηνιατρικού φαρμάκου περιλαμβάνει το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που έχουν παραχθεί από την ίδια αρχική μάζα υλικών και που έχουν υποβληθεί σε μία μοναδική σειρά παρασκευαστικών εργασιών ή σε μία μοναδική εργασία αποστείρωσης ή, στην περίπτωση διαδικασιών συνεχούς παραγωγής, το σύνολο των μονάδων που έχουν παρασκευαστεί σε μία δεδομένη χρονική περίοδο. Σε περίπτωση συνεχούς παρασκευής, μια παρτίδα αντιστοιχεί σε καθορισμένο κλάσμα της παραγωγής, το οποίο χαρακτηρίζεται από την επιδιωκόμενη ομοιογένειά του.
- 5) «χύδην προϊόν»: κάθε προϊόν το οποίο έχει ολοκληρώσει όλα τα στάδια επεξεργασίας μέχρι την τελική συσκευασία, αλλά όχι την τελική συσκευασία.
- 6) «ενδιάμεσο προϊόν»: μερικώς επεξεργασμένο υλικό το οποίο πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω στάδια παρασκευής προτού καταστεί χύδην προϊόν.
- 7) «τελικό προϊόν»: κτηνιατρικό φάρμακο που έχει υποβληθεί σε όλα τα στάδια παραγωγής, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας στον τελικό του περιέκτη.
- 8) «συσκευασία»: όλες οι εργασίες, συμπεριλαμβανομένης της πλήρωσης (με εξαίρεση την άσηπτη πλήρωση) και της επισήμανσης, στις οποίες πρέπει να υποβληθεί ένα χύδην προϊόν προκειμένου να καταστεί τελικό προϊόν.
- 9) «υλικό συσκευασίας»: κάθε υλικό που χρησιμοποιείται στη συσκευασία κτηνιατρικού φαρμάκου, εξαιρουμένης τυχόν εξωτερικής συσκευασίας που χρησιμοποιείται για μεταφορά ή αποστολή. Το υλικό συσκευασίας μπορεί να αφορά στοιχειώδη ή εξωτερική συσκευασία.
- 10) «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 προϊόν συμμορφώνεται με τις απαιτούμενες προδιαγραφές. Η περιβαλλοντική παρακολούθηση και οι έλεγχοι εξοπλισμού αποτελούν μέρος των ελέγχων κατά τη διεργασία.
- 11) «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.
- 12) «επικύρωση»: η διαδικασία με την οποία αποδεικνύεται ότι μια μέθοδος ή διεργασία είναι κατάλληλη για την προβλεπόμενη χρήση της.
- 13) «δείγμα αναφοράς»: δείγμα παρτίδας υλικών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή κτηνιατρικού φαρμάκου ή τελικού προϊόντος, το οποίο αποθηκεύεται με σκοπό να αναλυθεί εάν χρειαστεί κατά τη διάρκεια ζωής της συγκεκριμένης παρτίδας.
- 14) «δείγμα διατήρησης»: δείγμα πλήρως συσκευασμένης μονάδας από παρτίδα τελικού προϊόντος, το οποίο αποθηκεύεται για σκοπούς ταυτοποίησης.
- 15) «επανεπεξεργασία»: η επεξεργασία του συνόλου ή ενός μέρους μιας παρτίδας προϊόντος μη αποδεκτής ποιότητας από ένα καθορισμένο στάδιο της παραγωγής, ώστε η ποιότητά του να καταστεί αποδεκτή, μέσω μίας ή περισσότερων πρόσθετων εργασιών.
- 16) «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.
- 17) «καθαρή περιοχή»: περιοχή που έχει σχεδιαστεί, συντηρείται και ελέγχεται κατάλληλα ώστε να προλαμβάνεται η σωματιδιακή και μικροβιολογική μόλυνση.
- 18) «περιοχή περιστολής»: περιοχή που έχει σχεδιαστεί (μεταξύ άλλων και ως προς τον εξαερισμό και το φιλτράρισμα του αέρα), συντηρείται και ελέγχεται κατάλληλα ώστε να αποτρέπεται η μόλυνση του εξωτερικού περιβάλλοντος από βιολογικούς ή άλλους παράγοντες.
- 19) «διαχωρισμένη περιοχή»: περιοχή εντός μονάδας παρασκευής που διαθέτει χωριστό χώρο αποθήκευσης, χωριστή εγκατάσταση παραγωγής με χωριστό σύστημα HVAC (θέρμανσης/εξαερισμού/κλιματισμού), ειδικό εξοπλισμό που προορίζεται αποκλειστικά για την παραγωγή ενός τύπου προϊόντος με συγκεκριμένο προφίλ κινδύνου, και περιορισμούς στις μετακινήσεις προσωπικού και εξοπλισμού.

- 20) «αεροφράκτης»: κλειστός χώρος με διασυνδεδεμένες θύρες, κατασκευασμένος με σκοπό τη διατήρηση του ελέγχου της πίεσης του αέρα σε παρακείμενες αίθουσες (οι οποίες υπόκεινται κατά κανόνα σε διαφορετικές προδιαγραφές καθαριότητας του αέρα). Σκοπός του αεροφράκτη είναι να αποκλείεται η εισχώρηση μολυνόντων σωματιδίων ή μικροοργανισμών από περιοχή που υπόκειται σε χαμηλότερο βαθμό ελέγχου. Ο όρος «θυρίδα διέλευσης» έχει την ίδια έννοια με τον όρο «αεροφράκτης», αλλά οι θυρίδες αυτές συνήθως έχουν μικρότερο μέγεθος·
- 21) «κλειστό σύστημα»: σύστημα που έχει σχεδιαστεί και λειτουργεί κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η έκθεση του προϊόντος ή του υλικού στο περιβάλλον της αίθουσας. Η είσοδος υλικών σε ένα κλειστό σύστημα επιτρέπεται, αλλά η προσθήκη αυτή πρέπει να γίνεται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η έκθεση του προϊόντος στο περιβάλλον της αίθουσας (π.χ. μέσω στείρων συνδέσμων ή συστημάτων σύντηξης). Ένα κλειστό σύστημα ενδέχεται να χρειαστεί να ανοίξει (π.χ. για την εγκατάσταση ενός φίλτρου ή την πραγματοποίηση κάποιας σύνδεσης), αλλά κατόπιν επαναφέρεται σε κλειστή κατάσταση μέσω ενός σταδίου εξυγίανσης ή αποστείρωσης προτού χρησιμοποιηθεί σε διεργασίες·
- 22) «διασταυρούμενη μόλυνση»: η μόλυνση ενός υλικού ή ενός προϊόντος από άλλο υλικό ή προϊόν·
- 23) «σύστημα απομόνωσης»: κλειστός χώρος που μπορεί να απομολυνθεί εσωτερικά από βιολογικούς παράγοντες με αναπαραγωγίμο τρόπο, που διαθέτει εσωτερική ζώνη εργασίας η οποία πληροί συνθήκες βαθμίδας Α, και που παρέχει αδιάλειπτη και συνεχή απομόνωση του εσωτερικού από το εξωτερικό περιβάλλον (π.χ. περιβάλλον αέρας και προσωπικό καθακής αίθουσας). Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι συστημάτων απομόνωσης:
- α) κλειστά συστήματα απομόνωσης στα οποία, για να αποτρέπεται η μόλυνση του εσωτερικού του συστήματος από το εξωτερικό περιβάλλον, χρησιμοποιείται άσηπτη σύνδεση με βοηθητικό εξοπλισμό, αντί για ανοίγματα προς το περιβάλλον, προκειμένου να πραγματοποιούνται οι μεταφορές υλικών. Τα κλειστά συστήματα παραμένουν σφραγισμένα καθ' όλη τη διάρκεια των εργασιών·
 - β) ανοικτά συστήματα απομόνωσης, σχεδιασμένα έτσι ώστε να επιτρέπουν τη συνεχή ή ημισυνεχή είσοδο ή έξοδο υλικών κατά τη διάρκεια των εργασιών, μέσω ενός ή περισσότερων ανοιγμάτων. Τα ανοίγματα σχεδιάζονται ώστε να αποκλείεται (π.χ. μέσω της χρήσης συνεχούς υπερπίεσης) η είσοδος εξωτερικών παραγόντων μόλυνσης στο σύστημα·
- 24) «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·
- 25) «άσηπτη επεξεργασία/παρασκευή»: δραστηριότητες επεξεργασίας ή παρασκευής που εκτελούνται υπό συνθήκες που αποτρέπουν τη μόλυνση·
- 26) «καραντίνα»: η απομόνωση —είτε με φυσικό τρόπο είτε με άλλα αποτελεσματικά μέσα— υλικών ή ενδιάμεσων, χύδην ή τελικών προϊόντων εν αναμονή της απόφασης για την αποδέσμευση ή την απόρριψή τους·
- 27) «αντιπαραβολή»: η σύγκριση, με τη δέουσα συνεκτίμηση των φυσιολογικών αποκλίσεων, της ποσότητας προϊόντων ή υλικών που παρήχθησαν ή χρησιμοποιήθηκαν θεωρητικά και στην πράξη·
- 28) «ανάλυση περικλεισης»: προσέγγιση κατά την οποία εξετάζονται ή επικυρώνονται μόνον οι ακραίες τιμές ορισμένων προκαθορισμένων παραγόντων. Για τον σχεδιασμό αυτόν θεωρείται ότι η επικύρωση τυχόν ενδιάμεσων επιπέδων καλύπτεται από τη δοκιμή ή την επικύρωση των ακραίων τιμών·
- 29) «μήτρα»: προσέγγιση κατά την οποία ένα υποσύνολο του συνολικού αριθμού πιθανών δειγμάτων για όλους τους συνδυασμούς συντελεστών εξετάζεται σε συγκεκριμένο χρονικό σημείο και ένα άλλο υποσύνολο δειγμάτων εξετάζεται για όλους τους συνδυασμούς συντελεστών σε μεταγενέστερο χρονικό σημείο. Τα αποτελέσματα κάθε υποσυνόλου δειγμάτων θεωρείται ότι είναι αντιπροσωπευτικά για όλα τα δείγματα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή·
- 30) «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 (³).

(³) 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>).

Άρθρο 3

Ρόλος του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας όσον αφορά την ορθή παρασκευαστική πρακτική

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διασφαλίζει ότι οι προδιαγραφές και οι οδηγίες που παρέχονται στον παρασκευαστή συνάδουν με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Τυχόν αλλαγές που απαιτούνται στις προδιαγραφές ή τις οδηγίες προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με κάποια τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιούνται αμέσως στον παρασκευαστή.
2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί εγκαίρως στον παρασκευαστή κάθε πληροφορία σχετική με τη διαδικασία παρασκευής, καθώς και κάθε σχετική πληροφορία που ενδέχεται να έχει αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου. Ο παρασκευαστής ενημερώνει με τη σειρά του τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για κάθε πληροφορία που λαμβάνεται στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων παρασκευής και η οποία αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου.
3. Εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι οντότητα διαφορετική από τον παρασκευαστή, αξιολογεί τα αποτελέσματα της επανεξέτασης της ποιότητας του προϊόντος που αναφέρεται στο άρθρο 6 και κρίνει κατά πόσον θα πρέπει να εφαρμοστεί οποιοδήποτε κατάλληλο μέτρο.
4. Οι υποχρεώσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή, καθώς και οι αμοιβαίες μεταξύ τους υποχρεώσεις, καθορίζονται εγγράφως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Άρθρο 4

Εφαρμογή συστήματος ποιότητας φαρμάκων

1. Οι παρασκευαστές εφαρμόζουν ολοκληρωμένο σύστημα ποιότητας φαρμάκων, σχεδιασμένο για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων.
2. Η συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τους όρους της άδειας κυκλοφορίας αποτελεί ουσιώδες μέρος του συστήματος ποιότητας φαρμάκων.

Άρθρο 5

Απαιτήσεις του συστήματος ποιότητας φαρμάκων

1. Ο σχεδιασμός του συστήματος ποιότητας φαρμάκων βασίζεται στις ακόλουθες αρχές διαχείρισης κινδύνου:
 - α) η αξιολόγηση των κινδύνων για την ποιότητα βασίζεται σε επιστημονικές γνώσεις και την πείρα από τη χρήση της εκάστοτε διεργασίας 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. Αν και ορισμένες πτυχές του μπορεί να αφορούν ολόκληρη την εταιρεία, το σύστημα ποιότητας φαρμάκων αναπτύσσεται και εφαρμόζεται σε επίπεδο εγκατάστασης.
3. Το μέγεθος της εταιρείας και η πολυπλοκότητα των σχετικών δραστηριοτήτων λαμβάνονται υπόψη κατά την ανάπτυξη ενός συστήματος ποιότητας φαρμάκων ή την τροποποίηση υφιστάμενου συστήματος. Η ανώτερη διοίκηση έχει την τελική ευθύνη για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας του συστήματος ποιότητας φαρμάκων και μεριμνά για τη διάθεση των κατάλληλων πόρων για τον σκοπό αυτόν.
4. Το σύστημα ποιότητας φαρμάκων τεκμηριώνεται δεόντως και η αποτελεσματικότητά του παρακολουθείται.

5. Το σύστημα ποιότητας φαρμάκων διασφαλίζει ότι:
- α) υπάρχει επαρκές προσωπικό με τα απαραίτητα προσόντα και επαρκή κατάρτιση και υπάρχει σαφής κατανομή αρμοδιοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των διευθυντικών καθηκόντων·
 - β) οι χώροι και ο εξοπλισμός είναι κατάλληλοι για την προβλεπόμενη χρήση και συντηρούνται κατάλληλα·
 - γ) υπάρχει ικανοποιητικό σύστημα τεκμηρίωσης που διασφαλίζει ότι καθορίζονται κατάλληλες προδιαγραφές για τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου, του ενδιάμεσου προϊόντος, του χύδην προϊόντος και του τελικού προϊόντος, ότι οι διαδικασίες παραγωγής και ελέγχου ποιότητας καθορίζονται σαφώς και ότι τηρούνται κατάλληλα αρχεία·
 - δ) εφαρμόζονται ρυθμίσεις για την επιλογή και την παρακολούθηση των προμηθευτών·
 - ε) η διαδικασία παρασκευής επανεξετάζεται συστηματικά ώστε να διασφαλίζεται ότι αποδίδει σταθερά ένα προϊόν της απαιτούμενης ποιότητας σύμφωνα με τις σχετικές προδιαγραφές και τους όρους της άδειας κυκλοφορίας·
 - στ) διενεργούνται κατάλληλοι έλεγχοι στα ενδιάμεσα προϊόντα και τυχόν άλλοι έλεγχοι και επικυρώσεις κατά τη διεργασία·
 - ζ) κτηνιατρικά φάρμακα δεν πωλούνται ούτε διατίθενται για προμήθεια προτού ένα ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παραγωγής έχει παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική·
 - 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 του κτηνιατρικού φαρμάκου εντοπίζονται το συντομότερο δυνατόν, τα αίτιά τους διερευνώνται και λαμβάνονται κατάλληλα διορθωτικά και/ή προληπτικά μέτρα. Η αποτελεσματικότητα των μέτρων αυτών παρακολουθείται και αξιολογείται·
 - 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) εφαρμόζονται διαδικασίες που διασφαλίζουν την κατάλληλη διαχείριση των δραστηριοτήτων που ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες·
 - ιβ) οι γνώσεις σχετικά με το προϊόν και την παρασκευή του υφίστανται τη δέουσα διαχείριση καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του κτηνιατρικού φαρμάκου και ιδίως στο πλαίσιο της μεταφοράς δραστηριοτήτων και της εφαρμογής αλλαγών στη διαδικασία παρασκευής ή στις διαδικασίες ελέγχου·
 - ιγ) υφίσταται διαδικασία αυτοεπιθεώρησης και/ή επιθεώρησης ποιότητας με την οποία αξιολογείται τακτικά η αποτελεσματικότητα του συστήματος ποιότητας φαρμάκων.

Άρθρο 6

Επανεξέταση ποιότητας προϊόντων

1. Επανεξέταση της ποιότητας των προϊόντων διενεργείται και τεκμηριώνεται ετησίως για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο, με συνεκτίμηση των προηγούμενων επανεξετάσεων, και περιλαμβάνει τουλάχιστον επανεξέταση των ακόλουθων στοιχείων:
- α) υλικά που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής, ιδίως εκείνα που προέρχονται από νέες πηγές·
 - β) ιχνηλασιμότητα των δραστικών ουσιών κατά μήκος της αλυσίδας εφοδιασμού·
 - γ) κρίσιμοι έλεγχοι κατά τη διεργασία παρασκευής και αποτελέσματα για το τελικό προϊόν·
 - δ) όλες οι παρτίδες που δεν πληρούσαν τις καθιερωμένες προδιαγραφές, με τη σχετική διερεύνηση·
 - ε) σημαντικές αποκλίσεις ή περιπτώσεις μη συμμόρφωσης, διερεύνηση αυτών και αποτελεσματικότητα των διορθωτικών και προληπτικών μέτρων που ελήφθησαν·
 - στ) αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής ή στις μεθόδους ανάλυσης·
 - ζ) τροποποιήσεις των όρων της άδειας κυκλοφορίας που επηρεάζουν την ποιότητα, οι οποίες έχουν υποβληθεί, χορηγηθεί ή απορριφθεί, καθώς και επανεξέταση των υποχρεώσεων μετά την κυκλοφορία που επηρεάζουν την ποιότητα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται μόνο για εξαγωγή·

- η) τα αποτελέσματα του προγράμματος παρακολούθησης της σταθερότητας και τυχόν τάσεις επιδείνωσης·
- θ) επιστροφές, παράπονα και ανακλήσεις που σχετίζονται με την ποιότητα, μαζί με τις διερευνήσεις που διενεργήθηκαν κατά τον χρόνο εκείνο·
- ι) επάρκεια τυχόν άλλων προηγούμενων διορθωτικών μέτρων για προϊόντα, διεργασίες ή εξοπλισμό·
- ια) το καθεστώς του σχετικού εξοπλισμού και παροχών, όπως τα συστήματα HVAC και η παροχή νερού ή αερίων υπό πίεση, ως προς τον έλεγχο καταλληλότητας·
- ιβ) τυχόν συμβατικές ρυθμίσεις για τις δραστηριότητες που ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες, ώστε να διασφαλίζεται ότι θα παραμένουν επίκαιρες.

2. Καθορίζονται διαδικασίες για τη διενέργεια και την αξιολόγηση της επανεξέτασης ποιότητας των προϊόντων και η αποτελεσματικότητά τους επαληθεύεται κατά τη διάρκεια των αυτοεπιθεωρήσεων που αναφέρονται στο άρθρο 7. Οι επανεξετάσεις ποιότητας προϊόντων μπορούν να ομαδοποιούνται ανά τύπο προϊόντος (π.χ. στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές, υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές, στείρα προϊόντα), εφόσον αυτό δικαιολογείται επιστημονικά.

3. Τα αποτελέσματα της επανεξέτασης ποιότητας προϊόντων αξιολογούνται και εξετάζεται το κατά πόσον απαιτούνται διορθωτικά και/ή προληπτικά μέτρα ή τυχόν επανεπικύρωση. Όπου αρμόζει, εξετάζονται τυχόν δυνατότητες βελτίωσης της ποιότητας.

Άρθρο 7

Αυτοεπιθεώρηση

1. Διενεργούνται αυτοεπιθεωρήσεις για την παρακολούθηση της εφαρμογής των ρυθμίσεων σχετικά με το προσωπικό, τους χώρους, τον εξοπλισμό, την τεκμηρίωση, την παραγωγή, τον έλεγχο ποιότητας και την αποδέσμευση παρτίδων και των ρυθμίσεων για τον χειρισμό των παραπόνων και των ανακλήσεων που σχετίζονται με την ποιότητα, με σκοπό την επαλήθευση της καταλληλότητάς τους, ώστε να διασφαλιστεί ότι τα κτηνιατρικά φάρμακα πληρούν τα απαιτούμενα πρότυπα ποιότητας και συμμορφώνονται με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και με την ορθή παρασκευαστική πρακτική.

2. Οι αυτοεπιθεωρήσεις διενεργούνται ανά προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, από άτομα που δεν συμμετέχουν στις υπό έλεγχο δραστηριότητες.

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.

Άρθρο 8

Διοικητική επανεξέταση

Η λειτουργία του συστήματος ποιότητας φαρμάκων επανεξετάζεται περιοδικά με τη συμμετοχή στελεχών της ανώτερης διοίκησης προκειμένου να εντοπίζονται ευκαιρίες βελτίωσης των κτηνιατρικών φαρμάκων, της διαδικασίας παρασκευής και του ίδιου του συστήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Άρθρο 9

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. Τα βασικά μέλη του προσωπικού, συμπεριλαμβανομένων των ειδικευμένων προσώπων που αναφέρονται στο άρθρο 97 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6, του/της προϊσταμένου/προϊσταμένης παραγωγής, του/της προϊσταμένου/προϊσταμένης ελέγχου ποιότητας και, κατά περίπτωση, του/της προϊσταμένου/προϊσταμένης διασφάλισης ποιότητας ή του/της προϊσταμένου/προϊσταμένης της μονάδας ποιότητας, διορίζονται από την ανώτερη διοίκηση. Στα πρόσωπα αυτά παρέχονται επαρκείς πόροι για την εκπλήρωση των καθηκόντων τους.

3. Τα καθήκοντα του βασικού προσωπικού καθορίζονται σαφώς στις περιγραφές καθηκόντων. Οι ιεραρχικές σχέσεις αποτυπώνονται σε οργανόγραμμα. Δεν υπάρχουν κενά ή ανεξήγητες αλληλεπικαλύψεις. Ο/Η προϊστάμενος/προϊσταμένη παραγωγής αναλαμβάνει την ευθύνη για τις δραστηριότητες που ορίζονται στο κεφάλαιο VI, καθώς και για την κατάρτιση του προσωπικού και για τον έλεγχο καταλληλότητας και τη συντήρηση του εξοπλισμού και των χώρων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή. Ο/Η προϊστάμενος/προϊσταμένη ελέγχου ποιότητας είναι υπεύθυνος/-η για τις εργασίες ελέγχου ποιότητας που προβλέπονται στο κεφάλαιο VII και για την κατάρτιση του προσωπικού.

4. Οι προϊστάμενοι της παραγωγής και του ελέγχου ποιότητας είναι ανεξάρτητοι. Σε μεγάλους οργανισμούς, ορισμένα από τα καθήκοντά τους πιθανόν να χρειαστεί να ανατεθούν σε υφιστάμενους. Ωστόσο, αυτή η ανάθεση καθηκόντων δεν συνεπάγεται μεταβίβαση ευθυνών. Επιπλέον, ανάλογα με το μέγεθος και την οργανωτική διάρθρωση της εταιρείας, μπορεί να διοριστεί χωριστός/-ή προϊστάμενος/προϊσταμένη για τη διασφάλιση ποιότητας ή τη μονάδα ποιότητας. Στην περίπτωση αυτή, οι αρμοδιότητες των προϊσταμένων παραγωγής και ελέγχου ποιότητας μπορούν να επιμερίζονται με τον/την προϊστάμενο/προϊσταμένη της διασφάλισης ποιότητας ή της μονάδας ποιότητας.

5. 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 10

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, καθώς και στο λοιπό προσωπικό του οποίου οι δραστηριότητες ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα του προϊόντος, παρέχεται κατάρτιση σχετικά με το σύστημα ποιότητας φαρμάκων 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 11.

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

Άρθρο 11

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. Στο προσωπικό προσφέρεται ιατρική εξέταση κατά την πρόσληψη και επακόλουθη παρακολούθηση της υγείας, ανάλογη προς τους κινδύνους που απορρέουν από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του παρασκευαζόμενου προϊόντος και τα καθήκοντα του προσωπικού. Το προσωπικό προτρέπει να δηλώνει στον παρασκευαστή τυχόν παθήσεις που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα των προϊόντων.

3. Στο μέτρο του δυνατού, κανένα πρόσωπο που έχει προσβληθεί από λοιμώδη νόσο ή εμφανίζει ανοικτές αλλοιώσεις στην εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματος δεν συμμετέχει στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων.

4. 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 ο χειριστής και το προϊόν να προστατεύονται από τον κίνδυνο μόλυνσης.

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

6. Απαγορεύεται η κατανάλωση τροφών και ποτών, η μάσηση και το κάπνισμα ή η αποθήκευση τροφίμων, ποτών, καπνικών προϊόντων ή φαρμάκων για προσωπική χρήση στις περιοχές παραγωγής και αποθήκευσης. Απαγορεύεται επίσης κάθε ανθυγιεινή πρακτική εντός της περιοχής παρασκευής ή σε οποιαδήποτε άλλη περιοχή όπου το προϊόν ενδέχεται να επηρεαστεί δυσμενώς από τέτοιες πρακτικές.

7. Οι επισκέπτες ή το μη καταρτισμένο προσωπικό δεν εισέρχονται κατά κανόνα στις περιοχές παραγωγής ή ελέγχου ποιότητας. Εάν η είσοδος είναι αναπόφευκτη, οι επισκέπτες ή το μη εκπαιδευμένο προσωπικό λαμβάνουν προηγουμένως οδηγίες, ιδίως όσον αφορά την προσωπική υγιεινή και την προβλεπόμενη προστατευτική ενδυμασία, και επιβλέπονται στενά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΧΩΡΟΙ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Άρθρο 12

Γενικές απαιτήσεις για τους χώρους

1. Οι χώροι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή την εισαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων 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 προϊόντων.
2. Οι χώροι σχεδιάζονται και εξοπλίζονται έτσι ώστε να προσφέρουν τη μέγιστη δυνατή προστασία από την είσοδο εντόμων, τρωκτικών ή άλλων ζώων. Εφαρμόζονται μέτρα για την αποτροπή της εισόδου μη εξουσιοδοτημένων προσώπων.
3. Οι περιοχές παραγωγής, αποθήκευσης και ελέγχου ποιότητας δεν χρησιμοποιούνται ως δίοδοι για προσωπικό που δεν εργάζεται στις περιοχές αυτές.

Άρθρο 13

Περιοχές παραγωγής

1. Η διασταυρούμενη μόλυνση αποτρέπεται με τον κατάλληλο σχεδιασμό και λειτουργία των χώρων. Τα μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης είναι ανάλογα προς τους κινδύνους. Για την αξιολόγηση και τον έλεγχο των κινδύνων χρησιμοποιούνται αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα.
2. Ανάλογα με το επίπεδο κινδύνου και με βάση το αποτέλεσμα μιας αξιολόγησης της διαχείρισης των κινδύνων για την ποιότητα, πιθανόν να χρειαστεί να αφιερωθούν χώροι και εξοπλισμός ειδικά για τις εργασίες παρασκευής ή συσκευασίας συγκεκριμένου προϊόντος ή κατηγορίας προϊόντων. Απαιτούνται ειδικοί χώροι όταν κάποιος κίνδυνος δεν γίνεται να ελεγχθεί επαρκώς με επιχειρησιακά ή τεχνικά μέτρα.
3. Η διαρρύθμιση των χώρων επιτρέπει την παραγωγή σε περιοχές οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους κατά λογικό τρόπο, αντίστοιχο προς την ακολουθία των εργασιών και με το απαιτούμενο επίπεδο καθαριότητας.
4. Η διαρρύθμιση του χώρου εργασίας και του χώρου αποθήκευσης κατά τη διεργασία παρασκευής είναι επαρκής ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σύγχυσης μεταξύ διαφορετικών προϊόντων ή διαφορετικών συστατικών των προϊόντων, να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παραλείψεων ή εσφαλμένης εφαρμογής οποιουδήποτε από τα στάδια παρασκευής ή ελέγχου.
5. Όταν τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή κτηνιατρικού φαρμάκου, ενδιάμεσου προϊόντος ή χύδην προϊόντος εκτίθενται στο περιβάλλον, οι εσωτερικές επιφάνειες της περιοχής (τοιχοί, δάπεδα και οροφές) είναι λείες και απαλλαγμένες από ρωγμές και ανοικτές ενώσεις, δεν αποβάλλουν σωματίδια και επιτρέπουν τον εύκολο και αποτελεσματικό καθαρισμό και, εάν χρειάζεται, την απολύμανση.

6. Οι σωληνώσεις, τα φωτιστικά σώματα, τα ανοίγματα εξαερισμού και άλλες παροχές σχεδιάζονται και τοποθετούνται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία εσοχών που να καθαρίζονται δύσκολα. Η πρόσβαση σε αυτά για σκοπούς συντήρησης γίνεται από την εξωτερική πλευρά των περιοχών παρασκευής, στο μέτρο του δυνατού.
7. Οι αποχετεύσεις έχουν επαρκές μέγεθος και διαθέτουν σιφόνιο. Οι ανοικτοί διαυλοι αποφεύγονται όπου είναι δυνατόν αλλά, όπου είναι αναγκαίοι, είναι ρηχοί ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός και η απολύμανση.
8. Οι περιοχές παραγωγής αερίζονται αποτελεσματικά, με εγκαταστάσεις ελέγχου του αέρα (με ρύθμιση της θερμοκρασίας και, όπου απαιτείται, φιλτράρισμα και ρύθμιση της υγρασίας) κατάλληλες για τα προϊόντα που διακινούνται, για τις εργασίες που εκτελούνται εντός αυτών και για το εξωτερικό περιβάλλον.
9. Σε περιπτώσεις όπου παράγεται σκόνη, όπως κατά τις εργασίες δειγματοληψίας, ζύγισης, ανάμειξης και επεξεργασίας ή τη συσκευασία ξηρών προϊόντων, εφαρμόζονται ειδικά μέτρα για την αποφυγή διασταυρούμενης μόλυνσης και τη διευκόλυνση του καθαρισμού.

Άρθρο 14

Περιοχές ελέγχου ποιότητας

1. Οι περιοχές ελέγχου ποιότητας είναι κατά κανόνα χωριστές από τις περιοχές παραγωγής. Τα εργαστήρια για τον έλεγχο βιολογικών προϊόντων, μικροβιολογικών προϊόντων και ραδιοϊσοτόπων χωρίζονται και αυτά το ένα από το άλλο. Ωστόσο, έλεγχοι κατά τη διεργασία μπορούν να διενεργούνται εντός της περιοχής παραγωγής, υπό τον όρο ότι δεν ενέχουν κανέναν κίνδυνο για τα προϊόντα.
2. Οι περιοχές ελέγχου ποιότητας σχεδιάζονται έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στις εργασίες που θα εκτελούνται σε αυτές. Παρέχεται επαρκής χώρος ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση και η διασταυρούμενη μόλυνση κατά τις δοκιμές. Εξασφαλίζεται επαρκής χώρος αποθήκευσης για τα δείγματα και τα αρχεία. Ενδέχεται επίσης να χρειάζονται χωριστές αίθουσες για την προστασία των ευαίσθητων οργάνων από κραδασμούς, ηλεκτρικές παρεμβολές, υγρασία ή οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τις επιδόσεις τους.
3. Λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στις περιοχές ελέγχου ποιότητας όπου χρησιμοποιούνται επικίνδυνες ουσίες, όπως π.χ. βιολογικά δείγματα.

Άρθρο 15

Περιοχές αποθήκευσης

1. Οι περιοχές αποθήκευσης διαθέτουν επαρκή χωρητικότητα ώστε να είναι δυνατή η τακτοποιημένη αποθήκευση των διάφορων κατηγοριών υλικών και προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων σε καραντίνα και των προϊόντων που αποδεσμεύονται, απορρίπτονται, επιστρέφονται ή ανακαλούνται.
2. Οι πύλες παραλαβής και αποστολής προστατεύουν τα υλικά και τα προϊόντα από τις καιρικές συνθήκες. Οι περιοχές υποδοχής είναι κατάλληλα σχεδιασμένες και εξοπλισμένες ώστε να είναι δυνατός ο καθαρισμός των περιεκτών των εισερχόμενων υλικών, όπου απαιτείται, πριν από την αποθήκευση.
3. Τα υλικά ή τα προϊόντα που παρουσιάζουν συγκεκριμένους κινδύνους αποθηκεύονται σε ασφαλείς και προστατευμένες περιοχές.
4. Όταν η καραντίνα πραγματοποιείται με αποθήκευση σε χωριστές περιοχές, οι περιοχές αυτές επισημαίνονται σαφώς και η πρόσβαση σε αυτές επιτρέπεται μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Όταν η καραντίνα μέσω φυσικής απομόνωσης αντικαθίσταται από άλλο σύστημα, αυτό παρέχει ισοδύναμη ασφάλεια.
5. Προβλέπονται χωριστές περιοχές για την αποθήκευση απορριφθέντων, ανακληθέντων ή επιστρεφόμενων υλικών ή προϊόντων. Όταν πραγματοποιούνται δειγματοληψίες στην περιοχή αποθήκευσης, αυτές διενεργούνται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση ή η διασταυρούμενη μόλυνση.

Άρθρο 16

Βοηθητικές περιοχές

1. Οι αίθουσες ανάπαυσης και αναψυχής είναι χωριστές από τις περιοχές παραγωγής, αποθήκευσης και ελέγχου ποιότητας. Οι τουαλέτες δεν επικοινωνούν απευθείας με τις περιοχές παραγωγής, αποθήκευσης και ελέγχου ποιότητας.

2. Τα συνεργεία συντήρησης είναι χωριστά από τις περιοχές παραγωγής, στο μέτρο του δυνατού. Όταν εξαρτήματα και εργαλεία αποθηκεύονται στην περιοχή παραγωγής, αυτά φυλάσσονται μέσα σε αίθουσες ή ερμάρια που προορίζονται για τη χρήση αυτή.
3. Τα ζώα διατηρούνται σε χωριστές περιοχές, με χωριστή είσοδο και χωριστά συστήματα εξαερισμού.

Άρθρο 17

Έλεγκοι θερμοκρασίας και περιβαλλοντικών συνθηκών

1. Οι συνθήκες φωτισμού, θερμοκρασίας, υγρασίας και αερισμού είναι κατάλληλες και δεν επηρεάζουν δυσμενώς, άμεσα ή έμμεσα, ούτε τα κτηνιατρικά φάρμακα κατά την παρασκευή και την αποθήκευσή τους ούτε την ορθή λειτουργία του εξοπλισμού. Όταν απαιτούνται ειδικές συνθήκες (π.χ. θερμοκρασίας ή υγρασίας), αυτές προσδιορίζονται και παρακολουθούνται.
2. Στη μονάδα παρασκευής εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την παρακολούθηση των βασικών περιβαλλοντικών παραμέτρων.

Άρθρο 18

Εξοπλισμός

1. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται σε εργασίες παραγωγής ή ελέγχου είναι κατάλληλος για τον σκοπό για τον οποίο προορίζεται και δεν παρουσιάζει κανένα κίνδυνο για το προϊόν. Τα μέρη του εξοπλισμού παραγωγής που έρχονται σε επαφή με το προϊόν δεν έχουν ανεπιθύμητες αντιδραστικές, προσθετικές, προσροφητικές ή απορροφητικές ιδιότητες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.
2. Ο εξοπλισμός που είναι κρίσιμης σημασίας για την ποιότητα των προϊόντων υπόκειται στον ενδεδειγμένο έλεγχο καταλληλότητας.
3. Οι ζυγοί και ο εξοπλισμός μέτρησης έχουν κατάλληλο εύρος τιμών και κατάλληλη ακρίβεια ώστε να εξασφαλίζεται η ορθότητα των εργασιών ζύγισης.
4. Ο εξοπλισμός λειτουργεί και συντηρείται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σφάλματος και να αποφεύγεται η μόλυνση, η διασταυρούμενη μόλυνση και, γενικά, όλες οι δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος.
5. Ο εξοπλισμός βαθμονομείται, επιθεωρείται ή ελέγχεται, όπως αρμόζει, σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα ώστε να εξασφαλίζονται ικανοποιητικές επιδόσεις. Στην περίπτωση των μηχανογραφικών συστημάτων, οι έλεγχοι περιλαμβάνουν αξιολόγηση της ικανότητας του συστήματος να διασφαλίζει την ακεραιότητα των δεδομένων. Τηρούνται κατάλληλα αρχεία των ελέγχων αυτών. Πρόσθετες απαιτήσεις σχετικά με τη χρήση των μηχανογραφικών συστημάτων καθορίζονται στο παράρτημα IV.
6. Ο εξοπλισμός καθαρίζεται επαρκώς ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος μόλυνσης των προϊόντων. Οι διαδικασίες καθαρισμού ή απολύμανσης περιγράφονται λεπτομερώς και εγγράφως, ώστε να διασφαλίζεται ότι ο εξοπλισμός καθαρισμού δεν αποτελεί πηγή μόλυνσης. Ο εξοπλισμός αποθηκεύεται μόνο σε καθαρή και στεγνή κατάσταση.
7. Η θέση και η εγκατάσταση του εξοπλισμού είναι κατάλληλες ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι σφαλμάτων ή μόλυνσης. Γενικά, ο εξοπλισμός, συμπεριλαμβανομένου του εργαστηριακού εξοπλισμού, δεν μετακινείται μεταξύ περιοχών υψηλού κινδύνου. Εάν κάποιος εξοπλισμός μετακινείται μεταξύ περιοχών υψηλού κινδύνου, εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή του κινδύνου διασταυρούμενης μόλυνσης. Όπου αρμόζει, επανεξετάζεται επίσης το καθεστώς του μετακινούμενου εξοπλισμού ως προς τον έλεγχο καταλληλότητας.
8. Οι σταθερές σωληνώσεις επισημαίνονται σαφώς ώστε να υποδεικνύεται το περιεχόμενό τους και, κατά περίπτωση, η κατεύθυνση ροής του.
9. Οι αγωγοί νερού για φαρμακευτική χρήση και, κατά περίπτωση, άλλοι αγωγοί νερού εξυγιαίνονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες που περιγράφουν λεπτομερώς τα όρια ανάληψης δράσης για τη μικροβιολογική μόλυνση και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται.
10. Τυχόν ελαττωματικός εξοπλισμός απομακρύνεται από τους χώρους παραγωγής και ελέγχου ποιότητας ή, εάν η απομάκρυνση είναι αδύνατη, επισημαίνεται σαφώς ως ελαττωματικός.

Άρθρο 19**Έλεγχος καταλληλότητας χώρων και εξοπλισμού**

1. Οι χώροι και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των παροχών και των συστημάτων, χαρακτηρίζονται κατάλληλοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι ικανοποιητικοί για τις σχεδιαζόμενες εργασίες. Ο έλεγχος καταλληλότητας διενεργείται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα V.
2. Οι αποφάσεις σχετικά με το αντικείμενο και την έκταση του ελέγχου καταλληλότητας βασίζονται σε εκτίμηση κινδύνου, η οποία τεκμηριώνεται.
3. Πριν από την έναρξη της παρασκευής νέου τύπου κτηνιατρικού φαρμάκου σε χώρους που έχουν ήδη υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας, ο παρασκευαστής εξετάζει κατά πόσον χρειάζεται νέος έλεγχος καταλληλότητας, λαμβάνοντας υπόψη τους ειδικούς κινδύνους και τα χαρακτηριστικά της νέας διαδικασίας παρασκευής ή του νέου προϊόντος.
4. Οι χώροι και ο εξοπλισμός επαναξιολογούνται ανά κατάλληλα χρονικά διαστήματα ώστε να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν κατάλληλοι για τις σχεδιαζόμενες εργασίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V**ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ****Άρθρο 20****Σύστημα τεκμηρίωσης**

1. Θεσπίζεται και διατηρείται σύστημα τεκμηρίωσης κατάλληλο για την επίτευξη των στόχων του συστήματος ποιότητας φαρμάκων.
2. Το σύστημα τεκμηρίωσης καλύπτει διεξοδικά τις οδηγίες και τις προδιαγραφές καθώς και κάθε άλλο υλικό τεκμηρίωσης που αφορά το σύστημα ποιότητας φαρμάκων, και εξασφαλίζει ότι τηρούνται αρχεία των δραστηριοτήτων που ενδέχεται να επηρεάσουν, άμεσα ή έμμεσα, την ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων.
3. Το περιεχόμενο των εγγράφων είναι σαφές και επικαιροποιείται.
4. 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, βιντεοσκοπήση 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.

Άρθρο 21**Προδιαγραφές και οδηγίες**

1. Οι προδιαγραφές και οι οδηγίες καθορίζονται με συντεταγμένο τρόπο και συντάσσονται με σαφήνεια.
2. Οι προδιαγραφές για τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων και για το τελικό προϊόν, καθώς και οι οδηγίες παρασκευής επαρκούν ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και το απαιτούμενο επίπεδο ποιότητας. Ειδικότερα, τεκμηριώνονται δεόντως τα εξής:
 - α) προδιαγραφές για τις δραστικές ουσίες και άλλες ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου και για τα υλικά της στοιχειώδους συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
 - περιγραφή των δραστικών ή άλλων ουσιών που χρησιμοποιούνται, με όλες τις σχετικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την αποφυγή του κινδύνου σφάλματος (π.χ. χρήση εσωτερικών κωδικών), και ταυτοποίηση του εγκεκριμένου προμηθευτή ή προμηθευτών. Παρέχεται παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας, κατά περίπτωση.

- ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις, καθώς και κριτήρια αποδοχής, όπου αρμόζει·
 - οδηγίες δειγματοληψίας και δοκιμών, όπου αρμόζει·
 - συνθήκες αποθήκευσης και, κατά περίπτωση, τυχόν ειδικές προφυλάξεις κατά τον χειρισμό·
 - μέγιστη περίοδος αποθήκευσης·
- β) προδιαγραφές για τα ενδιάμεσα προϊόντα και τα χύδην προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων αποδέσμευσης και της μέγιστης περιόδου αποθήκευσης, καθορίζονται για τα κρίσιμα στάδια και κατά τον χρόνο αγοράς ή αποστολής των εκάστοτε προϊόντων·
- γ) προδιαγραφές για τα τελικά προϊόντα, και ιδίως:
- ονομασία ή ταυτότητα του προϊόντος και, κατά περίπτωση, κωδικό αναφοράς·
 - περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και της συσκευασίας·
 - οδηγίες δειγματοληψίας και δοκιμών·
 - ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις, με τα αντίστοιχα όρια αποδοχής·
 - συνθήκες αποθήκευσης και, κατά περίπτωση, τυχόν ειδικές προφυλάξεις κατά τον χειρισμό·
 - διάρκεια ζωής·
- δ) οδηγίες παρασκευής (με περιγραφή του βασικού εξοπλισμού που πρέπει να χρησιμοποιηθεί) και έλεγχοι κατά τη διεργασία, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
- ονομασία του προϊόντος, με κωδικό αναφοράς προϊόντος που συνδέεται με τις προδιαγραφές του·
 - περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής, της περιεκτικότητας του προϊόντος και του μεγέθους της παρτίδας·
 - κατάλογο όλων των υλικών που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, με τις αντίστοιχες ποσότητες·
 - υπόδειξη της αναμενόμενης τελικής απόδοσης, με τα αποδεκτά όρια, και, κατά περίπτωση, των σχετικών ενδιάμεσων αποδόσεων·
 - υπόδειξη της θέσης όπου πρέπει να πραγματοποιηθεί το αντίστοιχο βήμα και του βασικού εξοπλισμού που πρέπει να χρησιμοποιηθεί·
 - υπόδειξη ή παραπομπή στις μεθόδους που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την προετοιμασία του εξοπλισμού κρίσιμης σημασίας (π.χ. καθαρισμός, συναρμολόγηση, βαθμονόμηση, αποστείρωση)·
 - λεπτομερείς οδηγίες κατά στάδια (π.χ. επαλήθευση της εκκαθάρισης του εξοπλισμού και του σταθμού εργασίας από προηγούμενα προϊόντα, έλεγχοι υλικών, προεπεξεργασίες, σειρά προσθήκης υλικών, κρίσιμες παράμετροι διεργασίας όπως χρόνος, θερμοκρασία κ.λπ.)·
 - οδηγίες για τυχόν ελέγχους κατά τη διεργασία, με τα αντίστοιχα όρια·
 - όπου χρειάζεται, απαιτήσεις για τη χύδην αποθήκευση των προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του περιέκτη, της επισήμανσης και, κατά περίπτωση, τυχόν ειδικών συνθηκών αποθήκευσης·
 - τυχόν ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να τηρούνται·
- ε) οδηγίες συσκευασίας για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο και μέγεθος συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
- ονομασία του προϊόντος και αριθμό παρτίδας του χύδην προϊόντος και του τελικού προϊόντος·
 - περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και, κατά περίπτωση, περιεκτικότητα·
 - μέγεθος της συσκευασίας εκφραζόμενο ως πλήθος, βάρος ή όγκος του προϊόντος εντός του τελικού περιέκτη·
 - πλήρης κατάλογος όλων των απαιτούμενων υλικών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των ποσοτήτων, των μεγεθών και των τύπων τους, με τον κωδικό ή τον αριθμό αναφοράς που συνδέεται με τις προδιαγραφές κάθε υλικού συσκευασίας·

- σχετικές οδηγίες, με υπόδειξη του εξοπλισμού που πρέπει να χρησιμοποιείται, και σχετικές προφυλάξεις, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για προσεκτική εξέταση της περιοχής και του εξοπλισμού προκειμένου να εξακριβωθεί ότι η γραμμή είναι κενή πριν από την έναρξη των εργασιών·
- λεπτομέρειες των ελέγχων κατά τη διεργασία, με οδηγίες για τα όρια δειγματοληψίας και αποδοχής.

3. Τα έγγραφα που περιέχουν προδιαγραφές και οδηγίες, καθώς και τυχόν αλλαγές σε αυτά, εγκρίνονται, υπογράφονται και χρονολογούνται από εξουσιοδοτημένα πρόσωπα και καθορίζεται η ημερομηνία έναρξης χρήσης τους. Λαμβάνονται μέτρα για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται μόνον η ισχύουσα έκδοση κάθε εγγράφου.

Άρθρο 22

Αρχεία

1. Τηρούνται επαρκή αρχεία ώστε να είναι δυνατή η ιχνηλάτηση ολόκληρου του ιστορικού μιας παρτίδας. Τεκμηριώνονται τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) αρχεία παραλαβής για κάθε παράδοση υλικών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των κτηνιατρικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των χύδην προϊόντων, των ενδιάμεσων προϊόντων και των υλικών συσκευασίας. Τα αρχεία παραλαβής περιλαμβάνουν:

- την ονομασία του υλικού στο δελτίο παράδοσης και στους περιέκτες, καθώς και τυχόν ονομασία ή κωδικό εσωτερικής χρήσης, όπου αρμόζει·
- την ονομασία του προμηθευτή και του παρασκευαστή·
- τον αριθμό παρτίδας ή αναφοράς του προμηθευτή·
- τη συνολική ποσότητα και τον αριθμό των παραληφθέντων περιεκτών·
- την ημερομηνία παραλαβής·
- τον αριθμό παρτίδας που αποδίδεται μετά την παραλαβή·
- κάθε σχετική παρατήρηση·

β) αρχείο επεξεργασίας παρτίδας, με τις ακόλουθες πληροφορίες:

- την ονομασία του προϊόντος και τον αριθμό της παρτίδας·
- τις ημερομηνίες και ώρες έναρξης κρίσιμων ενδιάμεσων σταδίων και ολοκλήρωσης της παραγωγής·
- τον αριθμό παρτίδας ή τον αριθμό αναλυτικού ελέγχου και τις πράγματι ζυγισθείσες ποσότητες κάθε χρησιμοποιηθέντος υλικού·
- ταυτοποίηση (π.χ. με αρχικά ονοματεπωνύμου ή με άλλο κατάλληλο σύστημα) του χειριστή που πραγματοποίησε κάθε σημαντικό στάδιο και, όπου αρμόζει, του προσώπου που έλεγξε τις εν λόγω εργασίες·
- αρχείο των ελέγχων κατά τη διεργασία, με τα αρχικά του χειριστή που τους διενήργησε·
- λεπτομέρειες σχετικά με τις εργασίες παρασκευής που εκτελέστηκαν και υπόδειξη του κυριότερου εξοπλισμού που χρησιμοποιήθηκε·
- απόδοση προϊόντος που προέκυψε από τα σημαντικά στάδια της παρασκευής·
- σημειώσεις για τυχόν προβλήματα ή ασυνήθιστα περιστατικά που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος, με σχετικές λεπτομέρειες, καθώς και υπογεγραμμένη έγκριση για οποιαδήποτε παρέκκλιση από τις οδηγίες παρασκευής·
- έγκριση του αρχείου επεξεργασίας παρτίδας από το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τις εργασίες επεξεργασίας.

Όταν μια επικυρωμένη διαδικασία παρακολουθείται και ελέγχεται συνεχώς, το αρχείο παρτίδας μπορεί να περιορίζεται σε αυτόματα παραγόμενες εκθέσεις, που περιλαμβάνουν περιλήψεις συμμόρφωσης, και εκθέσεις εξαιρέσεων ή εκθέσεις δεδομένων εκτός προδιαγραφών·

- γ) αρχείο συσκευασίας παρτίδας, με τις ακόλουθες πληροφορίες·
- την ονομασία του προϊόντος και τον αριθμό της παρτίδας·
 - ημερομηνίες και ώρες των εργασιών συσκευασίας·
 - ταυτοποίηση (π.χ. με αρχικά ονοματεπωνύμου ή με άλλο κατάλληλο σύστημα) του χειριστή που πραγματοποίησε κάθε σημαντικό στάδιο και, όπου αρμόζει, του προσώπου που έλεγξε τις εν λόγω εργασίες·
 - αρχεία ελέγχων σχετικά με τη συμμόρφωση με τις οδηγίες συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των ελέγχων κατά τη διεργασία·
 - λεπτομέρειες σχετικά με τις εργασίες συσκευασίας που εκτελέστηκαν και υπόδειξη του κυριότερου εξοπλισμού και των γραμμών συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν·
 - όποτε είναι δυνατόν, δείγματα των χρησιμοποιούμενων τυπωμένων υλικών συσκευασίας, με τον κωδικό παρτίδας, την ημερομηνία λήξης και τυχόν πρόσθετη επιτύπωση·
 - σημειώσεις για τυχόν προβλήματα ή ασυνήθιστα περιστατικά που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος, με λεπτομέρειες, καθώς και υπογεγραμμένη έγκριση για οποιαδήποτε παρέκκλιση από τις οδηγίες συσκευασίας·
 - τις ποσότητες και τον αριθμό αναφοράς ή τα στοιχεία ταυτοποίησης όλων των τυπωμένων υλικών συσκευασίας και των χύδην προϊόντων που έχουν εκδοθεί, χρησιμοποιηθεί, καταστραφεί ή επιστραφεί στο απόθεμα, καθώς και τις ποσότητες του παραγόμενου προϊόντος, ώστε να εξασφαλίζεται κατάλληλη αντιπαραβολή. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να παραλείπονται όταν εφαρμόζονται ηλεκτρονικοί έλεγχοι·
 - έγκριση του αρχείου συσκευασίας παρτίδας από το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τις εργασίες συσκευασίας.

2. Τα αρχεία καταγράφονται ή συμπληρώνονται κατά τον χρόνο εκτέλεσης της κάθε ενέργειας και κατά τρόπο ώστε να είναι δυνατή η ιχνηλάτηση όλων των σημαντικών δραστηριοτήτων που αφορούν την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων.

3. Τηρούνται μητρώα για τις σημαντικές ή κρίσιμες αναλυτικές δοκιμές, για τον εξοπλισμό παραγωγής και για τις περιοχές όπου υφίσταται επεξεργασία κάποιο προϊόν. Αυτά χρησιμοποιούνται για την καταγραφή, κατά χρονολογική σειρά, όπως αρμόζει, κάθε χρήσης της περιοχής, του εξοπλισμού ή της μεθόδου, των βαθμονομήσεων και των εργασιών συντήρησης, καθαρισμού ή επισκευής, με ένδειξη της ημερομηνίας πραγματοποίησης των εργασιών αυτών και της ταυτότητας των ατόμων που τις εκτέλεσαν.

4. Τα σχετικά αρχεία αποτελούν τη βάση για την αξιολόγηση της καταλληλότητας μιας συγκεκριμένης παρτίδας για πιστοποίηση και αποδέσμευση.

Άρθρο 23

Λοιπό υλικό τεκμηρίωσης

1. Οι πολιτικές και οι διαδικασίες που εφαρμόζονται για την προστασία της ποιότητας του προϊόντος τεκμηριώνονται δεόντως, συμπεριλαμβανομένων των εξής·

- α) κατάρτιση·
- β) επικύρωση της διαδικασίας παρασκευής και των σχετικών μεθόδων ανάλυσης·
- γ) έλεγχος καταλληλότητας των χώρων και του εξοπλισμού (συμπεριλαμβανομένων των παροχών και των συστημάτων)·
- δ) διαδικασίες ή οδηγίες για τον χειρισμό υλικών και προϊόντων·
- ε) διαδικασίες αποδέσμευσης και απόρριψης υλικών και προϊόντων·
- στ) διαδικασίες καθαρισμού και η επικύρωση αυτών, σύμφωνα με τις απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα V·
- ζ) διαδικασίες που αφορούν τον έλεγχο ποιότητας·
- η) συντήρηση και βαθμονόμηση του εξοπλισμού·

- θ) παρακολούθηση του περιβάλλοντος·
 - ι) διερεύνηση αποκλίσεων και περιπτώσεων μη συμμόρφωσης·
 - ια) διαδικασίες για τον χειρισμό παραπόνων που αφορούν την ποιότητα και περιπτώσεων ανάκλησης ή επιστροφής προϊόντων·
 - ιβ) διαδικασίες για τον χειρισμό αλλαγών στη διαδικασία παρασκευής (έλεγχος μεταβολών)·
 - ιγ) εσωτερικές επιθεωρήσεις και επιθεωρήσεις προμηθευτών και υπεργολάβων·
 - ιδ) μεταφορά τεχνολογίας, κατά περίπτωση.
2. Παρέχονται σαφείς διαδικασίες λειτουργίας για τον κυριότερο εξοπλισμό παρασκευής και δοκιμών.
3. Για κάθε μονάδα παρασκευής που εμπλέκεται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων καταρτίζεται κύριος φάκελος εγκατάστασης ο οποίος παρέχει υψηλού επιπέδου περιγραφή των χώρων, των δραστηριοτήτων που διεξάγονται στη μονάδα παρασκευής και του εφαρμοζόμενου συστήματος ποιότητας. Σχετικό υπόδειγμα παρατίθεται στο παράρτημα VI.

Άρθρο 24

Περίοδοι διατήρησης

1. Υλικό τεκμηρίωσης κάθε παρτίδας φυλάσσεται για ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας την οποία αφορά ή για τουλάχιστον πέντε έτη μετά την πιστοποίηση της παρτίδας από το ειδικευμένο πρόσωπο (όποιο από τα δύο χρονικά διαστήματα είναι μεγαλύτερο).
2. Το υλικό τεκμηρίωσης κρίσιμης σημασίας, που αφορά πληροφορίες σχετικές με την άδεια κυκλοφορίας, διατηρείται για όσο χρόνο η άδεια παραμένει σε ισχύ και συμπεριλαμβάνει τα σχετικά πρωτογενή δεδομένα, όπως π.χ. δεδομένα που σχετίζονται με την επικύρωση ή τη σταθερότητα. Η απόσυρση ορισμένων υλικών τεκμηρίωσης, όπως π.χ. πρωτογενών δεδομένων που υποστηρίζουν εκθέσεις επικύρωσης ή εκθέσεις σταθερότητας, μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή όταν τα δεδομένα έχουν αντικατασταθεί από πλήρες σύνολο νέων δεδομένων. Η σχετική δικαιολόγηση τεκμηριώνεται και λαμβάνει υπόψη τις απαιτήσεις για τη διατήρηση του υλικού τεκμηρίωσης των παρτίδων. Στην περίπτωση δεδομένων επικύρωσης διεργασίας, τα συνοδευτικά πρωτογενή δεδομένα διατηρούνται για χρόνο τουλάχιστον ίσο με το χρονικό διάστημα διατήρησης των αρχείων για όλες τις παρτίδες των οποίων η αποδέσμευση στηρίχθηκε στη συγκεκριμένη επικύρωση.
3. Για άλλα είδη τεκμηρίωσης, η περίοδος διατήρησης εξαρτάται από την επιχειρηματική δραστηριότητα την οποία υποστηρίζει η τεκμηρίωση.

Άρθρο 25

Ακεραιότητα δεδομένων

1. Για τη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων από τη στιγμή που αυτά παράγονται και καθ' όλη τη διάρκεια της σχετικής περιόδου διατήρησης εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται τα εξής:
- α) εφαρμογή μέτρων για την προστασία των δεδομένων από τυχαία απώλεια ή αλλοίωση με κατάλληλες μεθόδους, όπως η δημιουργία πολλαπλών ή εφεδρικών αντιγράφων και η μεταφορά σε άλλο σύστημα αποθήκευσης·
 - β) εφαρμογή μέτρων για την προστασία των δεδομένων από παραποίηση ή μη εξουσιοδοτημένη τροποποίηση. Στην περίπτωση μηχανογραφικών συστημάτων, εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι ώστε να παρέχεται πρόσβαση μόνο σε εξουσιοδοτημένα πρόσωπα, όπως η χρήση κλειδιών, καρτών εισόδου, προσωπικών κωδικών με κωδικούς πρόσβασης, βιομετρικών στοιχείων ή περιορισμών στην πρόσβαση στον εξοπλισμό πληροφορικής και στις περιοχές αποθήκευσης δεδομένων. Το είδος των ελέγχων ασφάλειας προσαρμόζεται στον βαθμό κρισιμότητας του συστήματος μηχανοργάνωσης·
 - γ) εφαρμογή μέτρων για τη διασφάλιση της ορθότητας, της πληρότητας, της διαθεσιμότητας και της αναγνωσιμότητας των εγγράφων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου διατήρησης. Οι χειρόγραφες καταχωρίσεις γράφονται κατά τρόπο σαφή, ευανάγνωστο και ανεξίτηλο.

Τα εφαρμοζόμενα μέτρα είναι ανάλογα προς τους κινδύνους και τον βαθμό κρισιμότητας των δεδομένων.

2. Η έκδοση, αναθεώρηση, αντικατάσταση και απόσυρση όλων των εγγράφων ελέγχεται με την τήρηση αρχείου όλων των αναθεωρήσεων (ιστορικό αναθεώρησης).
3. Κάθε τροποποίηση στην καταχώριση για ένα ορισμένο έγγραφο φέρει ημερομηνία και υπογραφή. Οι αρχικές πληροφορίες παραμένουν ευανάγνωστες μετά την τροποποίηση. Όπου αρμόζει, ο λόγος της τροποποίησης καταγράφεται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Άρθρο 26

Γενικές απαιτήσεις για την παραγωγή

1. Οι εργασίες παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των εργασιών συσκευασίας) και οι έλεγχοι ακολουθούν σαφώς καθορισμένες διαδικασίες που αποσκοπούν στη διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος και στη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που ορίζονται στη σχετική άδεια παρασκευής και άδεια κυκλοφορίας.
2. Τα στάδια παρασκευής που ενδεχομένως επηρεάζουν την ποιότητα ή την αναπαραγωγιμότητα της παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων σημαντικών αλλαγών σε αυτά, επικυρώνονται. Απαιτείται περιοδική επανεπικύρωση, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι εν λόγω διαδικασίες παρασκευής παραμένουν ικανές να επιτυγχάνουν τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα. Η επικύρωση των διαδικασιών συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα V.
3. Οι διαδικασίες παρασκευής τεκμηριώνονται δεόντως, επανεξετάζονται τακτικά και βελτιώνονται όπως αρμόζει. Οι επιπτώσεις που έχουν οι αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής επί της ποιότητας του τελικού προϊόντος και η σημασία τους ως προς την ανάγκη διασφάλισης σταθερότητας στην παραγωγή εξετάζονται προτού υλοποιηθεί οποιαδήποτε αλλαγή. Καμία αλλαγή σε σχέση με τις προδιαγραφές και τις διαδικασίες που περιγράφονται στον φάκελο που υποστηρίζει την άδεια κυκλοφορίας δεν υλοποιείται προτού δοθεί η σχετική έγκριση από τις αρμόδιες αρχές, με εξαίρεση τις τροποποιήσεις για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 61 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6.
4. Προσφέρονται κατάλληλοι και επαρκείς πόροι για τη διενέργεια ελέγχων κατά τη διεργασία.
5. Κάθε απόκλιση από τις οδηγίες ή τις διαδικασίες αποφεύγεται στο μέτρο του δυνατού. Σε περίπτωση απόκλισης, αυτή εγκρίνεται εγγράφως από αρμόδιο πρόσωπο, αφού αξιολογηθεί ο αντίκτυπός της στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, με τη συμμετοχή του ειδικευμένου προσώπου, όπως αρμόζει. Οι αποκλίσεις διερευνώνται προκειμένου να εντοπιστούν τα βαθύτερα αίτια και να εφαρμοστούν διορθωτικά και προληπτικά μέτρα όπως αρμόζει.
6. Ο παρασκευαστής αναφέρει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τυχόν εμπόδια στις εργασίες παρασκευής που ενδέχεται να οδηγήσουν σε μη φυσιολογικό περιορισμό της δυνατότητας προμήθειας του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Άρθρο 27

Χειρισμός υλικών και προϊόντων

1. Ο χειρισμός υλικών και προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των πτυχών που σχετίζονται με την παραλαβή, την каранτίνα, τη δειγματοληψία, την αποθήκευση, την επισήμανση και τη συσκευασία, πραγματοποιείται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες ή οδηγίες και καταγράφεται όπως αρμόζει.
2. Όλα τα εισερχόμενα υλικά ελέγχονται ώστε να διασφαλίζεται ότι το φορτίο αντιστοιχεί στην παραγγελία.
3. Οι περιέκτες καθαρίζονται όπου χρειάζεται. 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 του υλικού διερευνώνται, καταγράφονται και δηλώνονται στο τμήμα που είναι αρμόδιο για τον έλεγχο ποιότητας.
4. Οι συνθήκες μεταφοράς χύδην προϊόντων, ενδιάμεσων προϊόντων και δειγμάτων επαληθεύονται ώστε να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση με τυχόν καθορισμένες συνθήκες.
5. Τα εισερχόμενα υλικά τίθενται σε φυσική ή διοικητική каранτίνα αμέσως μετά την παραλαβή τους και μέχρι να εγκριθεί η αποδέσμευσή τους από αρμόδιο πρόσωπο, αφού εξακριβωθεί η συμμόρφωσή τους με τις σχετικές προδιαγραφές. Εάν μία παράδοση υλικού περιλαμβάνει διάφορες παρτίδες, κάθε παρτίδα εξετάζεται χωριστά για σκοπούς δειγματοληψίας, δοκιμών και αποδέσμευσης.

6. Όλα τα υλικά αποθηκεύονται υπό κατάλληλες συνθήκες ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα, και αποθηκεύονται τακτοποιημένα ώστε να είναι δυνατός ο (φυσικός ή ηλεκτρονικός) διαχωρισμός των παρτίδων και η εναλλαγή των αποθεμάτων.

7. Οι περιέκτες φέρουν κατάλληλη επισήμανση, η οποία περιλαμβάνει:

- α) την καθορισμένη ονομασία του προϊόντος και τον εσωτερικό κωδικό αναφοράς, κατά περίπτωση·
- β) τον αριθμό παρτίδας που αποδίδεται κατά την παραλαβή·
- γ) όπου αρμόζει, την κατάσταση του περιεχομένου (π.χ. σε καραντίνα, υπό δοκιμή, αποδεσμευμένο, απορριφθέν)·
- δ) όπου αρμόζει, ημερομηνία λήξης πέραν της οποίας απαιτείται επανέλεγχος.

Όταν χρησιμοποιούνται πλήρως ηλεκτρονικά συστήματα αποθήκευσης, δεν χρειάζεται να αναγράφονται σε αναγνώσιμη μορφή στην ετικέτα όλες οι πληροφορίες που αναφέρονται στα στοιχεία α) έως δ).

8. Καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής, όλα τα υλικά, οι περιέκτες χύδην φορτίου, τα κύρια στοιχεία εξοπλισμού και, κατ' επιλογή, οι αίθουσες που χρησιμοποιούνται επισημαίνονται ή υποδεικνύονται με άλλο τρόπο, με υπόδειξη του προϊόντος ή του υλικού που υποβάλλεται σε επεξεργασία, της περιεκτικότητας του υλικού (κατά περίπτωση) και του αριθμού παρτίδας. Κατά περίπτωση, η υπόδειξη αυτή περιλαμβάνει και το στάδιο παραγωγής.

9. Κατά τον χειρισμό ξηρών υλικών ή προϊόντων λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις για την αποφυγή της παραγωγής και της διασποράς σκόνης, ιδίως για υλικά υψηλής δραστηριότητας ή υψηλής ικανότητας ευαισθητοποίησης.

Άρθρο 28

Έλεγχος καταλληλότητας προμηθευτών και συμμόρφωση με τις προδιαγραφές

1. Οι προμηθευτές υλικών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου εγκρίνονται αφού εξακριβωθεί η καταλληλότητά τους. Στην περίπτωση κρίσιμων υλικών, απαιτείται τυπικός έλεγχος καταλληλότητας των προμηθευτών. Το επίπεδο εποπτείας των προμηθευτών είναι ανάλογο προς τους κινδύνους που ενέχουν τα επιμέρους υλικά για την ποιότητα του προϊόντος.

2. Οι απαιτήσεις ποιότητας (προδιαγραφές) για τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων συμφωνούνται με τον προμηθευτή και τεκμηριώνονται.

3. Η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας επαληθεύεται μέσω κατάλληλων δοκιμών. Το απαιτούμενο επίπεδο εποπτείας και περαιτέρω δοκιμών είναι ανάλογο προς τους κινδύνους. Η στρατηγική δοκιμών δικαιολογείται και, κατ' ελάχιστον, διενεργείται έλεγχος ταυτότητας κάθε παρτίδας μέσω δοκιμών δειγμάτων που λαμβάνονται από όλους τους περιέκτες. Η λήψη δειγμάτων από ένα ποσοστό των περιεκτών είναι αποδεκτή μόνο όταν εφαρμόζονται επικυρωμένες διαδικασίες που βασίζονται στις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα, ώστε να διασφαλίζεται η ορθή επισήμανση των περιεκτών και να αντιμετωπίζονται οι δυνητικοί κίνδυνοι για την ποιότητα, για παράδειγμα μέσω ελέγχου καταλληλότητας του προμηθευτή.

Σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα, λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων, διενεργείται πλήρης ανάλυση των δραστικών ουσιών και άλλων κρίσιμων υλικών και τα αποτελέσματα συγκρίνονται με το πιστοποιητικό ανάλυσης του παρασκευαστή ή του προμηθευτή, προκειμένου να ελεγχθεί η αξιοπιστία του. Η δοκιμή μπορεί να ανατεθεί σε εξωτερικούς συνεργάτες. Εάν η εν λόγω δοκιμή εντοπίσει οποιαδήποτε ασυμφωνία, πραγματοποιείται διερεύνηση και λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Η αποδοχή πιστοποιητικών ανάλυσης από τον παρασκευαστή ή τον προμηθευτή του υλικού διακόπτεται έως ότου εφαρμοστούν τα εν λόγω μέτρα.

4. Επιβάλλεται να υπάρχει επαρκής πείρα με τον σχετικό προμηθευτή ή παρασκευαστή δραστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των παρτίδων που έχουν παραληφθεί παλαιότερα και του σχετικού ιστορικού συμμόρφωσης, προτού αποφασιστεί η μείωση των δοκιμών που πραγματοποιούνται εσωτερικά. Κάθε σημαντική αλλαγή στις διαδικασίες παρασκευής ή δοκιμής των δραστικών ουσιών θεωρείται επίσης σημαντικός παράγοντας.

5. Διενεργούνται επιθεωρήσεις στις εγκαταστάσεις των παρασκευαστών και των διανομέων δραστικών ουσιών σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα, σύμφωνα με μια προσέγγιση βάσει κινδύνου, ώστε να επιβεβαιώνεται ότι αυτές συμμορφώνονται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και την ορθή πρακτική διανομής, καθώς και με τις παρεχόμενες προδιαγραφές. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ενδεχόμενη διασταυρούμενη μόλυνση από άλλα υλικά στην εγκατάσταση. Οι ανεπάρκειες υποδεικνύονται σαφώς και εφαρμόζονται διορθωτικά και προληπτικά μέτρα, όπως αρμόζει.

Άρθρο 29

Αποτροπή διασταυρούμενης μόλυνσης

1. Αποφεύγεται κατά κανόνα η παραγωγή μη φαρμακευτικών προϊόντων σε περιοχές και με εξοπλισμό που προορίζονται για την παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός εάν εφαρμόζονται αποτελεσματικά μέτρα για την αποτροπή της διασταυρούμενης μόλυνσης. Αποφεύγεται ιδίως η παραγωγή ή αποθήκευση χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε βιοκτόνα και φυτοπροστατευτικά προϊόντα σε περιοχές όπου πραγματοποιείται παρασκευή ή αποθήκευση κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός εάν η ίδια ουσία, της ίδιας ποιότητας, χρησιμοποιείται και στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων.
2. Όταν η παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων μοιράζεται μια περιοχή με μη φαρμακευτικά προϊόντα, στην περιοχή εφαρμόζεται η ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα φάρμακα.
3. Δεν πραγματοποιούνται εργασίες για διαφορετικά προϊόντα, είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά, στην ίδια αίθουσα, παρά μόνον εφόσον δεν υπάρχει κίνδυνος σύγχυσης ή διασταυρούμενης μόλυνσης.
4. Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε παρασκευαστικής εργασίας, λαμβάνονται μέτρα ώστε η περιοχή και ο εξοπλισμός εργασίας να είναι καθαρά και απαλλαγμένα από υλικά, προϊόντα, κατάλοιπα προϊόντων ή έγγραφα που δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία. Η σύγχυση υλικών αποτρέπεται.
5. Σε κάθε στάδιο της παραγωγής, τα προϊόντα και τα υλικά προστατεύονται από μικροβιακή και άλλη μόλυνση. Ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης αξιολογείται με βάση τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τη διαδικασία παρασκευής. Αξιολογείται ο κίνδυνος τυχαίας διασταυρούμενης μόλυνσης από την ανεξέλεγκτη έκλυση σκόνης, αερίων, ατμών, αερολυμάτων, γενετικού υλικού ή μικροοργανισμών από δραστικές ουσίες ή άλλα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, από κατάλοιπα στον εξοπλισμό και από τα ενδύματα των χειριστών.
6. Εφαρμόζονται μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης όπως ενδείκνυται με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα. Στα πιθανά μέτρα για την αποτροπή της διασταυρούμενης μόλυνσης περιλαμβάνονται τα εξής:
 - α) αφιέρωση ολόκληρης μονάδας παραγωγής ή μιας αυτόνομης περιοχής για διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων (χρονικός διαχωρισμός), ακολουθούμενη από διαδικασία καθαρισμού με επικυρωμένη αποτελεσματικότητα·
 - β) χρήση διαχωρισμένων περιοχών·
 - γ) χρήση κλειστών συστημάτων για την επεξεργασία και τη μεταφορά υλικών ή προϊόντων·
 - δ) χρήση αεροφρακτών και κλιμακωτής πίεσης για τον περιορισμό πιθανών αερόφερτων παραγόντων μόλυνσης εντός συγκεκριμένης περιοχής·
 - ε) χρήση φυσικών συστημάτων φραγμού, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων απομόνωσης, ως μέτρων περιστολής·
 - στ) αφιέρωση συγκεκριμένου εξοπλισμού ή ορισμένων μερών του (π.χ. φίλτρων) σε συγκεκριμένο τύπο προϊόντος με συγκεκριμένο προφίλ κινδύνου·
 - ζ) χρήση αναλώσιμων τεχνολογικών συστημάτων μίας χρήσης·
 - η) εφαρμογή επικυρωμένων διαδικασιών καθαρισμού ή απολύμανσης, προσαρμοσμένων στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της διαδικασίας παρασκευής. Οι αναγκαίες διαδικασίες καθαρισμού ή απολύμανσης, και η συχνότητα διενέργειάς τους, προσδιορίζονται βάσει εκτίμησης κινδύνου·
 - θ) άλλα κατάλληλα οργανωτικά μέτρα, όπως η ύπαρξη ειδικών προστατευτικών ενδυμάτων εντός των περιοχών όπου υποβάλλονται σε επεξεργασία προϊόντα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης, η εφαρμογή ικανοποιητικών μέτρων για τον χειρισμό των αποβλήτων, του μολυσμένου νερού έκπλυσης και των ακάθαρτων ενδυμάτων ή η επιβολή περιορισμών στις μετακινήσεις του προσωπικού.
7. Η στρατηγική ελέγχου εξετάζει όλους τους δυνητικούς κινδύνους, με μέτρα στο επίπεδο των χώρων, του εξοπλισμού και του προσωπικού, ελέγχους των υλικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή, εφαρμογή αποτελεσματικών διαδικασιών αποστείρωσης και εξυγίανσης, και κατάλληλα συστήματα παρακολούθησης. Το σύνολο των μέτρων που εφαρμόζονται διασφαλίζει την απουσία μόλυνσης των προϊόντων που παρασκευάζονται στη μονάδα παρασκευής. Η εξασφάλιση του αποτελέσματος αυτού δεν βασίζεται αποκλειστικά και μόνο σε μία μοναδική τελική διεργασία ή μία μοναδική δοκιμή του τελικού προϊόντος.

8. Η αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων επανεξετάζεται περιοδικά σύμφωνα με καθορισμένες διαδικασίες. Η αξιολόγηση αυτή οδηγεί στην εφαρμογή διορθωτικών και προληπτικών μέτρων, όπου απαιτείται.

Άρθρο 30

Εργασίες συσκευασίας

1. Η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του υπό χειρισμό προϊόντος αναγράφονται σε κάθε θέση ή γραμμή συσκευασίας.
2. Οι περιέκτες προς πλήρωση είναι καθαροί πριν από την πλήρωση. Η επισήμανση πραγματοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την πλήρωση και τη σφράγιση. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την αποφυγή της σύγχυσης προϊόντων ή της εσφαλμένης επισήμανσης.
3. Ελέγχεται και καταγράφεται η ορθή εκτέλεση των εργασιών εκτύπωσης (π.χ. κωδικοί αριθμοί, ημερομηνίες λήξης). Οι τυπωμένες και οι ανάγλυφες πληροφορίες στα υλικά συσκευασίας είναι σαφείς και ανθεκτικές στο ξεθώριασμα και το σβήσιμο.
4. Διενεργούνται έλεγχοι για να διασφαλίζεται ότι οι ηλεκτρονικές συσκευές ανάγνωσης κωδικών, οι μετρητές ετικετών ή άλλες παρόμοιες συσκευές λειτουργούν σωστά.
5. Εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή των σφαλμάτων, όπως η αποθήκευση και η μεταφορά προκομμένων ετικετών και άλλων χύδην τυπωμένων υλικών σε χωριστά κλειστά κιβώτια. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση προκομμένων ετικετών και όταν πραγματοποιείται επιτύπωση εκτός γραμμής. Για την αποφυγή σύγχυσης, η χρήση ετικετών σε κυλίνδρους είναι κατά κανόνα προτιμότερη από τη χρήση προκομμένων ετικετών.
6. Κατά τη διάρκεια των εργασιών συσκευασίας, διενεργούνται οι ακόλουθοι έλεγχοι στο προϊόν:
 - α) γενική όψη των συσκευασιών·
 - β) πληρότητα των συσκευασιών·
 - γ) χρήση των ορθών προϊόντων και υλικών συσκευασίας·
 - δ) ορθότητα της επιτύπωσης·
 - ε) ορθή λειτουργία των συστημάτων παρακολούθησης γραμμής.

Τα δείγματα που απομακρύνονται από τη γραμμή συσκευασίας δεν επιστρέφονται.

7. Κάθε σημαντική ή ασυνήθιστη ασυμφωνία που παρατηρείται κατά την αντιπαραβολή των ποσοτήτων χύδην προϊόντος και υλικών συσκευασίας με τον αριθμό των παραγόμενων μονάδων διερευνάται και επιλύεται πριν από την παράδοση του προϊόντος.
8. Τα παρωχημένα ή απαρχαιωμένα υλικά στοιχειώδους συσκευασίας ή τυπωμένα υλικά συσκευασίας καταστρέφονται και η απόρριψη αυτή καταγράφεται. Εάν τυπωμένα υλικά χωρίς κωδικούς επιστρέφονται στο απόθεμα, ακολουθείται τεκμηριωμένη διαδικασία.

Άρθρο 31

Απορριπτόμενα, ανακτώμενα και επιστρεφόμενα υλικά

1. Τα απορριπτόμενα υλικά φέρουν σαφή σήμανση και αποθηκεύονται χωριστά σε περιοχές περιορισμένης πρόσβασης. Τα υλικά αυτά είτε επιστρέφονται στους προμηθευτές είτε, όπου αρμόζει, υποβάλλονται σε επανεπεξεργασία ή καταστρέφονται. Όλες οι σχετικές ενέργειες εγκρίνονται και καταγράφονται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.
2. Η επανεπεξεργασία απορριφθέντων υλικών μπορεί να γίνει δεκτή μόνο κατ' εξαίρεση και υπό την προϋπόθεση ότι δεν επηρεάζεται η ποιότητα του τελικού προϊόντος και ότι πληρούνται οι προδιαγραφές που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας. Η ανάκτηση υλικών που συμμορφώνονται με τις απαιτούμενες προδιαγραφές από χωριστή παρτίδα είναι δυνατή μόνο μετά από αξιολόγηση των κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων τυχόν επιπτώσεων στη διάρκεια ζωής. Τηρούνται σχετικά αρχεία.
3. Η ανάγκη διεξαγωγής πρόσθετων δοκιμών σε κάθε τελικό προϊόν το οποίο έχει υποστεί επανεπεξεργασία ή στο οποίο έχει ενσωματωθεί επανεπεξεργασμένο υλικό αξιολογείται από το τμήμα ελέγχου ποιότητας.

4. Τα επιστρεφόμενα προϊόντα που έχουν βρεθεί εκτός του ελέγχου του παρασκευαστή καταστρέφονται, εκτός εάν η ποιότητά τους επιβεβαιωθεί από το τμήμα ελέγχου ποιότητας. Κατά την αξιολόγηση αυτή λαμβάνονται υπόψη η φύση, η κατάσταση και το ιστορικό του προϊόντος, τυχόν ιδιαίτερες συνθήκες αποθήκευσης και ο χρόνος που έχει παρέλθει από την αποδέσμευσή του. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία σχετικά με την ποιότητα του προϊόντος, το προϊόν δεν θεωρείται κατάλληλο για επαναχρησιμοποίηση ή για εκ νέου αποδέσμευση. Κάθε ενέργεια που εκτελείται καταγράφεται.

Άρθρο 32

Χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Η χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων συμμορφώνεται με τις πρόσθετες απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα VII.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Άρθρο 33

Γενικές απαιτήσεις για τον έλεγχο ποιότητας

1. Συγκροτείται και διατηρείται τμήμα ελέγχου ποιότητας, ανεξάρτητο από τα υπόλοιπα τμήματα.
2. Στο τμήμα ελέγχου ποιότητας διατίθενται επαρκείς πόροι, μεταξύ άλλων όσον αφορά το προσωπικό, τους χώρους και τον εξοπλισμό, ώστε να διασφαλίζεται ότι ο έλεγχος ποιότητας μπορεί να διενεργείται αποτελεσματικά, λαμβανομένης υπόψη της φύσης και της έκτασης των εργασιών παρασκευής.
3. Το τμήμα ελέγχου ποιότητας διασφαλίζει ότι διενεργούνται οι σχετικές δοκιμές και ότι ούτε διατίθενται υλικά προς χρήση ούτε αποδεσμεύονται προϊόντα προς πώληση ή προμήθεια προτού διαπιστωθεί ότι η ποιότητά τους είναι ικανοποιητική. Το τμήμα ελέγχου ποιότητας είναι αρμόδιο τουλάχιστον για τα ακόλουθα:
 - α) θέσπιση, επικύρωση και εφαρμογή διαδικασιών ελέγχου ποιότητας·
 - β) επίβλεψη των ελέγχων στα δείγματα αναφοράς και τα δείγματα διατήρησης από υλικά και προϊόντα, κατά περίπτωση·
 - γ) διασφάλιση της ορθής επισήμανσης των περιεκτών υλικών και προϊόντων·
 - δ) διασφάλιση της παρακολούθησης της σταθερότητας των προϊόντων·
 - ε) συμμετοχή στη διερεύνηση παραπόνων σχετικά με την ποιότητα του προϊόντος.

Όλες οι δραστηριότητες που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχεία α) έως ε) διεξάγονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες και, εφόσον απαιτείται, καταγράφονται.

4. Ο/Η προϊστάμενος/προϊσταμένη ελέγχου ποιότητας εποπτεύει όλες τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας. Είναι ιδίως αρμόδιος/-α για τα ακόλουθα καθήκοντα:

- α) έγκριση προδιαγραφών, οδηγιών δειγματοληψίας, μεθόδων δοκιμής και άλλων διαδικασιών ελέγχου ποιότητας·
- β) διασφάλιση της διενέργειας των απαιτούμενων δοκιμών και της αξιολόγησης των σχετικών αρχείων·
- γ) διασφάλιση της διενέργειας των κατάλληλων επικυρώσεων·
- δ) έγκριση ή απόρριψη υλικών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, ενδιάμεσων προϊόντων, χύδην προϊόντων και τελικών προϊόντων·
- ε) διασφάλιση της καταλληλότητας και της συντήρησης των χώρων και του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας·
- στ) έγκριση και παρακολούθηση τυχόν αναλυτών επί συμβάσει.

5. Το προσωπικό που συμμετέχει στον έλεγχο ποιότητας έχει πρόσβαση στις περιοχές παραγωγής και σε όλα τα έγγραφα που απαιτούνται για την αξιολόγηση του ελέγχου ποιότητας, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- α) προδιαγραφές·
- β) διαδικασίες που περιγράφουν τη δειγματοληψία και τις δοκιμές·
- γ) εκθέσεις δοκιμών και πιστοποιητικά ανάλυσης·
- δ) διαδικασίες βαθμονόμησης και πιστοποίησης των οργάνων και συντήρησης του εξοπλισμού, και τα σχετικά αρχεία·
- ε) αρχεία επικύρωσης των μεθόδων δοκιμών, κατά περίπτωση·
- στ) δεδομένα περιβαλλοντικής παρακολούθησης για τον αέρα, το νερό και άλλες παροχές, όπου απαιτείται·
- ζ) διαδικασίες για τη διερεύνηση τυχόν αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών και εκτός τάσεων μεταβολής.

6. Τα σχετικά δεδομένα ελέγχου ποιότητας, όπως αποτελέσματα δοκιμών, τιμές απόδοσης και περιβαλλοντικά δεδομένα, αξιολογούνται κατά τρόπο που επιτρέπει την αξιολόγηση των τάσεων μεταβολής τους. Σε περιπτώσεις αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών ή διαπίστωσης σημαντικών ασυνήθιστων τάσεων, αξιολογείται ο πιθανός αντίκτυπος που αυτά έχουν στις παρτίδες που έχουν ήδη διατεθεί στην αγορά. Όταν, μετά την εν λόγω αξιολόγηση, συνάγεται το συμπέρασμα ότι ενδέχεται να επηρεαστεί η ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που διατίθεται στην αγορά ή ότι μπορεί να αναμένονται ελλείψεις εφοδιασμού, οι αρμόδιες αρχές ενημερώνονται σχετικά.

7. Πριν από την αποδέσμευση ενός τελικού κτηνιατρικού φαρμάκου προς πώληση ή διανομή διενεργείται έλεγχος ποιότητας. Ο έλεγχος αυτός καλύπτει όλους τους σχετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών παραγωγής, των αποτελεσμάτων των δοκιμών κατά τη διεργασία, της επανεξέτασης της τεκμηρίωσης της παρασκευής (συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας), της συμμόρφωσης με τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και της εξέτασης της ολοκληρωμένης τελικής συσκευασίας.

8. Οι δραστηριότητες ελέγχου ποιότητας μπορούν να ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 43. Όταν οι δοκιμές υλικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή των κτηνιατρικών φαρμάκων ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες, διενεργούνται επιθεωρήσεις από τον παρασκευαστή ή μέσω τρίτου για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις σχετικές απαιτήσεις της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και τις παρεχόμενες προδιαγραφές ή μεθόδους.

Άρθρο 34

Δειγματοληψία

1. Καταρτίζεται σχέδιο δειγματοληψίας, το οποίο λαμβάνει υπόψη τους κινδύνους για την ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και καλύπτει τα διάφορα υλικά που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής, καθώς και τα διάφορα στάδια παραγωγής.

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

- α) την ποσότητα δείγματος που πρέπει να ληφθεί·
- β) τον εξοπλισμό και τους περιέκτες που πρέπει να χρησιμοποιηθούν·
- γ) τις προφυλάξεις που πρέπει να τηρούνται για την αποτροπή της μόλυνσης·
- δ) άλλες προφυλάξεις που πρέπει να τηρούνται, ιδίως στην περίπτωση στείων ή επιβλαβών υλικών·
- ε) τις συνθήκες αποθήκευσης για τα δείγματα που λαμβάνονται·
- στ) τις οδηγίες καθαρισμού του χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού.

3. Το προσωπικό που είναι υπεύθυνο για τη λήψη δειγμάτων λαμβάνει κατάρτιση στα εξής:

- α) τεχνικές και εξοπλισμός δειγματοληψίας·
- β) κίνδυνοι διασταυρούμενης μόλυνσης·
- γ) προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για ασταθείς ή στείες ουσίες·
- δ) την ανάγκη καταγραφής τυχόν απροσδόκητων ή ασυνήθιστων περιστάσεων·
- ε) άλλες πτυχές σχετικές με την εφαρμογή των διαδικασιών δειγματοληψίας.

4. 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. Εάν οι περιέκτες είναι πολύ μικροί, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ραβδοκωδικών ή άλλων μέσων που παρέχουν πρόσβαση στις πληροφορίες αυτές.

Ο χειρισμός και η αποθήκευση των περιεκτών των δειγμάτων ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο σύγχυσης μεταξύ περιεκτών ή αλλοίωσης του περιεχομένου τους. Εφαρμόζονται οι συνθήκες αποθήκευσης που καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας.

5. Τα δείγματα παραμένουν στη διάθεση των αρμόδιων αρχών επί τα ακόλουθα χρονικά διαστήματα:

α) Δείγματα αναφοράς και/ή δείγματα διατήρησης από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος διατηρούνται επί τουλάχιστον ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης. Το δείγμα αναφοράς φυλάσσεται μέσα στην τελική στοιχειώδη συσκευασία του.

Ωστόσο, στην περίπτωση μορφών μεγάλου όγκου, όταν δεν είναι εφικτή η διατήρηση δειγμάτων από κάθε παρτίδα μέσα στην τελική τους συσκευασία, ο παρασκευαστής εξασφαλίζει ότι διατηρούνται αρκετά αντιπροσωπευτικά δείγματα από κάθε παρτίδα και ότι ο περιέκτης που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση αποτελείται από το ίδιο υλικό με τον άμεσο περιέκτη μέσα στον οποίο το προϊόν διατίθεται στην αγορά.

β) Δείγματα αναφοράς των υλικών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός των διαλυτών, των αερίων ή του νερού, φυλάσσονται επί δύο τουλάχιστον έτη μετά την αποδέσμευση του προϊόντος. Αν η διάρκεια σταθερότητας του υλικού είναι μικρότερη, όπως υποδεικνύεται στη σχετική προδιαγραφή, αυτό το χρονικό διάστημα μπορεί να μειωθεί.

γ) Δείγματα των υλικών συσκευασίας διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του σχετικού τελικού προϊόντος. Για τον σκοπό αυτό, είναι επίσης αποδεκτή η διατήρηση έντυπου υλικού ως μέρος των δειγμάτων αναφοράς και/ή διατήρησης.

Για τα τελικά προϊόντα, τα δείγματα αναφοράς και τα δείγματα διατήρησης μπορούν να θεωρηθούν αλληλοεναλλάξιμα.

6. Τα δείγματα αναφοράς είναι μεγέθους τέτοιου ώστε να επιτρέπεται η διενέργεια όλων των αναλυτικών ελέγχων της παρτίδας, σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας, τουλάχιστον δύο φορές.

7. Στις περιπτώσεις όπου ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι η οντότητα που είναι υπεύθυνη για την αποδέσμευση των παρτίδων ή στις περιπτώσεις όπου περισσότερες της μίας εγκαταστάσεις είναι υπεύθυνες για την παρασκευή ή την αποδέσμευση των παρτίδων, η ευθύνη για τη λήψη και την αποθήκευση των δειγμάτων αναφοράς και διατήρησης ορίζεται εγγράφως.

8. Διασφαλίζεται η ικανότητα διενέργειας σχετικών δοκιμών καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Άρθρο 35

Δοκιμές

1. Διενεργούνται δοκιμές για να εξασφαλιστεί ότι κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος πληροί τις σχετικές προδιαγραφές και είναι σύμφωνη με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Διενεργούνται δοκιμές σε κατάλληλα στάδια της παραγωγής προκειμένου να ελεγχθούν οι συνθήκες που είναι σημαντικές για την ποιότητα του προϊόντος. Οι μέθοδοι δοκιμής επικυρώνονται.

2. Για τις διεξαχθείσες δοκιμές τηρούνται τα ακόλουθα αρχεία:

α) ονομασία του υλικού ή του προϊόντος και, κατά περίπτωση, φαρμακοτεχνική μορφή·

β) αριθμός παρτίδας και, όπου αρμόζει, παρασκευαστής ή προμηθευτής·

γ) παραπομπές στις σχετικές προδιαγραφές και διαδικασίες δοκιμών·

δ) αποτελέσματα δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων παρατηρήσεων και υπολογισμών, και παραπομπή σε τυχόν πιστοποιητικά ανάλυσης·

ε) ημερομηνίες δοκιμών·

στ) υπόδειξη των προσώπων που διενήργησαν τις δοκιμές·

ζ) υπόδειξη των προσώπων που επαλήθευσαν τις δοκιμές και τους υπολογισμούς, όπου αρμόζει·

- η) σαφής δήλωση έγκρισης ή απόρριψης (ή άλλης απόφασης σχετικά με το καθεστώς) και χρονολογημένη υπογραφή του αρμόδιου προσώπου·
- θ) αναφορά στον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό.

3. Τα πρότυπα αναφοράς είναι κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση τους. Το καθεστώς τους ως προς την πιστοποίηση ή τον έλεγχο καταλληλότητας τεκμηριώνεται. Όταν υπάρχουν πρότυπα αναφοράς φαρμακοποιίας από επίσημα αναγνωρισμένη πηγή, αυτά χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση ως κύρια πρότυπα αναφοράς, εκτός εάν κάποια διαφορετική επιλογή δικαιολογείται δεόντως. Η χρήση δευτερευόντων προτύπων τεκμηριώνεται και η αναγωγή τους στα κύρια πρότυπα αποδεικνύεται. Τα υλικά φαρμακοποιίας χρησιμοποιούνται για τον σκοπό που περιγράφεται στην κατάλληλη μονογραφία, εκτός εάν εγκριθεί διαφορετικά από τη σχετική αρμόδια αρχή.

4. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για δοκιμές ελέγχου ποιότητας, όπως αντιδραστήρια, θρεπτικά υλικά καλλιέργειας, γυάλινα σκεύη και πρότυπα αναφοράς, είναι κατάλληλης ποιότητας και χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή/ κατασκευαστή τους, εκτός εάν δικαιολογείται επιστημονικά. Η ημερομηνία λήξης των αντιδραστηρίων και των θρεπτικών υλικών καλλιέργειας αναγράφεται στην ετικέτα, μαζί με συγκεκριμένες συνθήκες αποθήκευσης. Όπου απαιτείται, εξετάζεται το ενδεχόμενο επαλήθευσης της ταυτότητας ή διενέργειας δοκιμών κατά την παραλαβή ή πριν από τη χρήση.

5. Όπου αρμόζει, τα ζώα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή συστατικών, υλικών ή προϊόντων διατηρούνται σε καραντίνα πριν από τη χρήση. Διατηρούνται και εξετάζονται κατά τρόπο που να διασφαλίζει την καταλληλότητά τους για την προβλεπόμενη χρήση. Επιπλέον, τα ζώα ταυτοποιούνται και τηρούνται κατάλληλα αρχεία που δείχνουν το ιστορικό της χρήσης τους.

6. Τα χρησιμοποιημένα μικροβιολογικά θρεπτικά υλικά και στελέχη απολυμαίνονται σύμφωνα με τυποποιημένη διαδικασία και απορρίπτονται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση.

Άρθρο 36

Διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας

1. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, εφαρμόζεται πρόγραμμα με σκοπό να επαληθεύεται ότι, υπό τις σχετικές συνθήκες αποθήκευσης που καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας, και μέσα στη συσκευασία που προβλέπεται για την εμπορία, το κτηνιατρικό φάρμακο παραμένει εντός των προδιαγραφών καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του (στο εξής: διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας).

2. Το διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας περιγράφεται σε γραπτό πρωτόκολλο στο οποίο περιγράφονται αναλυτικά, μεταξύ άλλων, ο αριθμός των παρτίδων, οι μέθοδοι δοκιμής που πρέπει να χρησιμοποιούνται, τα κριτήρια αποδοχής και τα διαστήματα δοκιμής. Η μεθοδολογία στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας μπορεί να διαφέρει από την προσέγγιση που ακολουθήθηκε για να συγκεντρωθούν τα δεδομένα σταθερότητας που υποβλήθηκαν με την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (π.χ. διαφορετική συχνότητα δοκιμών), εφόσον αυτό δικαιολογείται.

3. Οι διαρκείς μελέτες σταθερότητας διενεργούνται κατά κανόνα στο τελικό προϊόν όπως αποδεσμεύεται από τον παρασκευαστή, εκτός εάν κάποια διαφορετική προσέγγιση δικαιολογείται δεόντως. Όταν ενδιάμεσα ή χύδην προϊόντα αποθηκεύονται για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, εξετάζεται το ενδεχόμενο να συμπεριληφθούν στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας οι παρτίδες που έχουν παρασκευαστεί από υλικά αποθηκευμένα για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Δεν χρειάζεται να διεξάγονται μελέτες σταθερότητας για το ανασυσταθέν προϊόν στο πλαίσιο του διαρκούς προγράμματος σταθερότητας.

4. Ο αριθμός των παρτίδων και η συχνότητα των δοκιμών επαρκούν για την ανάλυση τάσεων μεταβολής και λαμβάνουν υπόψη τους κινδύνους, όπως π.χ. σημαντικές αλλαγές στην παραγωγή, σημαντικές αποκλίσεις, επανακατεργασία ή επανεπεξεργασία. Τουλάχιστον μία παρτίδα του προϊόντος ανά περιεκτικότητα και ανά τύπο συσκευασίας περιλαμβάνεται στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας κάθε έτος, εκτός εάν κάποιο απ' αυτά δεν παραχθεί σε ένα δεδομένο έτος ή αν δικαιολογείται διαφορετική συχνότητα για άλλον λόγο. Όταν η διαρκής παρακολούθηση της σταθερότητας απαιτεί δοκιμές με τη χρήση ζώων και δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές τεχνικές, η συχνότητα των δοκιμών μπορεί να προσαρμόζεται. Μπορούν να εφαρμοστούν προσεγγίσεις περίκλεισης ή μήτρας, εφόσον αυτό δικαιολογείται επιστημονικά στο πρωτόκολλο.

5. Τα αποτελέσματα των διαρκών μελετών σταθερότητας υπόκεινται σε περιοδική επανεξέταση και τίθενται στη διάθεση βασικών μελών του προσωπικού και, ιδίως, του ειδικευμένου προσώπου. Τηρείται περίληψη όλων των παραγόμενων δεδομένων.

Άρθρο 37

Τεχνική μεταφορά μεθόδων δοκιμής

1. Πριν από τη μεταφορά μιας μεθόδου δοκιμής, η μεταφέρουσα εγκατάσταση επαληθεύει ότι η μέθοδος δοκιμής συμμορφώνεται με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και τις σχετικές κανονιστικές απαιτήσεις.
2. Η μεταφορά μεθόδων δοκιμής από ένα εργαστήριο (μεταφέρον εργαστήριο) σε άλλο (παραλαμβάνον εργαστήριο) περιγράφεται σε λεπτομερές πρωτόκολλο.
3. Το πρωτόκολλο καλύπτει, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα στοιχεία:
 - α) προσδιορισμός των δοκιμών που πρέπει να διενεργηθούν και της σχετικής μεθόδου δοκιμής που μεταφέρεται·
 - β) προσδιορισμός τυχόν ειδικών απαιτήσεων κατάρτισης·
 - γ) προσδιορισμός των προτύπων και των δειγμάτων που πρέπει να δοκιμαστούν·
 - δ) προσδιορισμός τυχόν ειδικών συνθηκών μεταφοράς και αποθήκευσης των δοκιμών·
 - ε) κριτήρια αποδοχής.
4. Τυχόν αποκλίσεις από το πρωτόκολλο διερευνώνται πριν από την ολοκλήρωση της διαδικασίας τεχνικής μεταφοράς. Η έκθεση τεχνικής μεταφοράς τεκμηριώνει το συγκριτικό αποτέλεσμα της διαδικασίας και υποδεικνύει τομείς για τους οποίους απαιτείται περαιτέρω επανεπικύρωση της μεθόδου δοκιμής, κατά περίπτωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Άρθρο 38

Ειδικευμένο πρόσωπο

1. Κάθε μονάδα παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων στην Ένωση διαθέτει τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο.
2. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με την υποχρέωση που ορίζεται στο άρθρο 97 παράγραφος 6 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6, το ειδικευμένο πρόσωπο επαληθεύει τουλάχιστον τις ακόλουθες πτυχές:
 - α) η πηγή και οι προδιαγραφές για τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων και τα υλικά συσκευασίας συμμορφώνονται με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας·
 - β) οι δραστικές ουσίες έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με τις ορθές παρασκευαστικές πρακτικές και έχουν διανεμηθεί σύμφωνα με την ορθή πρακτική διανομής·
 - γ) κατά περίπτωση, η ιολογική και μικροβιολογική ασφάλεια όλων των υλικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή, καθώς και η κατάστασή τους ως προς τις μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες, συμμορφώνονται με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας·
 - δ) όλα τα στάδια της παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων και των δοκιμών, έχουν πραγματοποιηθεί σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και σε μονάδα παρασκευής εγκεκριμένη στην άδεια, και σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική·
 - ε) έχουν πραγματοποιηθεί όλοι οι απαιτούμενοι έλεγχοι και εξακριβώσεις κατά τη διεργασία, συμπεριλαμβανομένης της περιβαλλοντικής παρακολούθησης, και υπάρχουν τα κατάλληλα αρχεία·
 - στ) στοιχεία από τις δοκιμές ελέγχου ποιότητας του τελικού προϊόντος καταδεικνύουν τη συμμόρφωσή του με τις σχετικές προδιαγραφές ή, κατά περίπτωση, με το πρόγραμμα δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο·
 - ζ) τα δεδομένα διαρκούς σταθερότητας εξακολουθούν να υποστηρίζουν την πιστοποίηση·
 - η) έχει αξιολογηθεί ο αντίκτυπος οποιασδήποτε απόκλισης από τη διαδικασία παρασκευής ή τις δοκιμές και έχουν ολοκληρωθεί τυχόν πρόσθετες εξακριβώσεις και δοκιμές·
 - θ) έχει αξιολογηθεί ο αντίκτυπος οποιασδήποτε αλλαγής στη διαδικασία παρασκευής ή τις δοκιμές και έχουν ολοκληρωθεί τυχόν πρόσθετες εξακριβώσεις και δοκιμές·

- ι) οι επιθεωρήσεις των μονάδων παρασκευής και των μονάδων που εμπλέκονται στην παρασκευή ή τις δοκιμές των δραστικών ουσιών υποστηρίζουν την πιστοποίηση της παρτίδας·
- ια) εφαρμόζονται μέτρα σχετικά με την πραγματοποίηση της παρασκευής ή των δοκιμών που ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες, όπως προβλέπεται στις ρυθμίσεις υπεργολαβίας·
- ιβ) κάθε διερεύνηση θεμάτων που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα της υπό πιστοποίηση παρτίδας έχει ολοκληρωθεί σε βαθμό τέτοιο ώστε να υποστηρίζεται η πιστοποίηση της παρτίδας·
- ιγ) το πρόγραμμα αυτοεπιθεώρησης εφαρμόζεται.

Το ειδικευμένο πρόσωπο, παρότι είναι υπεύθυνο για τη διασφάλιση της διενέργειας των επαληθεύσεων που ορίζονται στο πρώτο εδάφιο, μπορεί να αναθέτει τα εν λόγω καθήκοντα σε κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό ή σε τρίτους.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο έχει πρόσβαση σε όλο το υλικό τεκμηρίωσης που αφορά τα στάδια για τα οποία είναι υπεύθυνο, συμπεριλαμβανομένων των λεπτομερειών της άδειας κυκλοφορίας που απαιτούνται για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τις σχετικές απαιτήσεις και των σχετικών δεδομένων για ολόκληρη τη διαδικασία παρασκευής του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων τυχόν δραστηριοτήτων εισαγωγής.

4. Όταν στην αξιολόγηση μιας παρτίδας κτηνιατρικού φαρμάκου συμμετέχουν περισσότερα του ενός ειδικευμένα πρόσωπα, η κατανομή αρμοδιοτήτων μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων λεπτομερειών σχετικά με την ευθύνη για την αξιολόγηση τυχόν αποκλίσεων, καθορίζεται με σαφήνεια και εγγράφως.

5. Το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να βασίζεται σε επιθεωρήσεις που διενεργούνται από τρίτους οι οποίοι βεβαιώνουν τη συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική σε συγκεκριμένες μονάδες παρασκευής. Σε τέτοιες περιπτώσεις εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του άρθρου 43. Το ειδικευμένο πρόσωπο έχει πρόσβαση σε όλο το υλικό τεκμηρίωσης που αφορά την εξέταση των αποτελεσμάτων της επιθεώρησης.

Για την έγκριση της έκθεσης ελέγχου, το ειδικευμένο πρόσωπο λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα:

- α) κατά πόσον η έκθεση επιθεώρησης καλύπτει τις γενικές απαιτήσεις της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, όπως το σύστημα διαχείρισης της ποιότητας και τις διαδικασίες παραγωγής και ελέγχου ποιότητας που σχετίζονται με το παρεχόμενο προϊόν, με επαρκή βαθμό λεπτομέρειας ώστε να μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι σχετικές δραστηριότητες που καλύπτονται από την επιθεώρηση συμμορφώνονται με την άδεια κυκλοφορίας και την ορθή παρασκευαστική πρακτική·
- β) σε περίπτωση δραστηριοτήτων που έχουν ανατεθεί σε εξωτερικούς συνεργάτες, κατά πόσον έχει επαληθευτεί η συμμόρφωση με την άδεια κυκλοφορίας και την ορθή παρασκευαστική πρακτική.

Άρθρο 39

Πιστοποίηση και αποδέσμευση παρτίδων

1. Η αποδέσμευση παρτίδων κτηνιατρικών φαρμάκων προς πώληση ή προς διάθεση στην αγορά επιτρέπεται μόνον αφού ένα ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει –μέσω έκθεσης ελέγχου– ότι κάθε παρτίδα ενός κτηνιατρικού φαρμάκου έχει παρασκευαστεί και δοκιμαστεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής. Η πιστοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο από το ειδικευμένο πρόσωπο παρασκευαστή που κατονομάζεται στην άδεια κυκλοφορίας. Υπόδειγμα πιστοποιητικού αποδέσμευσης παρτίδας παρέχεται στο παράρτημα VIII.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να βασιστεί σε δοκιμές αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο ή σε παραμετρική αποδέσμευση μόνον εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις και οι απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα IX.

3. Αποδεικτικά στοιχεία για την πιστοποίηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 καταχωρίζονται από το ειδικευμένο πρόσωπο σε μητρώο ή αντίστοιχο έγγραφο που προορίζεται για τον σκοπό αυτό. Το εν λόγω μητρώο ή αντίστοιχο έγγραφο επικαιροποιείται και βρίσκεται στη διάθεση της αρμόδιας αρχής επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας την οποία αφορά ή επί τουλάχιστον πέντε έτη μετά την πιστοποίηση της παρτίδας από το ειδικευμένο πρόσωπο (όποιο από τα δύο χρονικά διαστήματα είναι μεγαλύτερο).

4. Το ειδικευμένο πρόσωπο που εκτελεί την πιστοποίηση της παρτίδας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να αναλάβει πλήρως την ευθύνη για όλα τα στάδια παρασκευής της παρτίδας ή μπορεί να μοιράζεται την ευθύνη αυτή με άλλα ειδικευμένα πρόσωπα τα οποία επιβεβαιώνουν τη συμμόρφωση συγκεκριμένων σταδίων παρασκευής και ελέγχου μιας παρτίδας.

Εάν μια μονάδα παρασκευής εκτελεί μερικές μόνο από τις εργασίες παρασκευής, το ειδικευμένο πρόσωπο στην εν λόγω μονάδα επιβεβαιώνει, τουλάχιστον, ότι οι εργασίες που πραγματοποιήθηκαν στην εν λόγω μονάδα παρασκευής έχουν εκτελεστεί σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τους όρους της γραπτής συμφωνίας στην οποία περιγράφονται λεπτομερώς οι εργασίες για τις οποίες είναι υπεύθυνη η μονάδα παρασκευής. Μερική παρασκευή πραγματοποιείται μόνο σε μονάδα παρασκευής που έχει εγκριθεί σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Υπόδειγμα πιστοποιητικού για την επιβεβαίωση της μερικής παρασκευής παρέχεται στο παράρτημα VIII.

5. Όταν περισσότερες από μία παρτίδες τελικού προϊόντος προέρχονται από την ίδια παρτίδα χύδην προϊόντος, η πιστοποίηση των διαφορετικών παρτίδων τελικού προϊόντος μπορεί να βασίζεται στις δοκιμές ελέγχου ποιότητας κάποιας παρτίδας που είχε πιστοποιηθεί προηγουμένως, υπό την προϋπόθεση ότι αυτό δικαιολογείται βάσει των αρχών διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα. Τα ακόλουθα στοιχεία τουλάχιστον επαληθεύονται από το ειδικευμένο πρόσωπο:

- α) έχουν τηρηθεί οι σχετικές απαιτήσεις για την αποθήκευση του χύδην προϊόντος πριν από τη συσκευασία·
- β) η παρτίδα του τελικού προϊόντος είχε αποθηκευτεί και, κατά περίπτωση, είχε μεταφερθεί υπό τις απαιτούμενες συνθήκες·
- γ) το φορτίο παρέμεινε ασφαλές και δεν υπάρχουν ενδείξεις παραποίησης κατά την αποθήκευση ή τη μεταφορά·
- δ) η ταυτότητα του προϊόντος έχει εξακριβωθεί·
- ε) τα δείγματα που ελέγχθηκαν είναι αντιπροσωπευτικά όλων των παρτίδων τελικού προϊόντος που προέρχονται από τη συγκεκριμένη παρτίδα χύδην προϊόντος.

6. Όταν το ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιεί παρτίδα κτηνιατρικού φαρμάκου σύμφωνα με την παράγραφο 1, θέτει την εν λόγω παρτίδα σε καθεστώς αποδέσμευσης μέσω επίσημης και σαφούς κοινοποίησης στη μονάδα παρασκευής που αποδεσμεύει το προϊόν.

7. Εν αναμονή του καθεστώτος αποδέσμευσης που αναφέρεται στην παράγραφο 6, η παρτίδα παραμένει στη μονάδα παρασκευής ή αποστέλλεται υπό καραντίνα σε άλλη μονάδα παρασκευής, εγκεκριμένη για τον σκοπό αυτό. Εφαρμόζονται μέτρα διασφάλισης έναντι της αποδέσμευσης μη πιστοποιημένων παρτίδων. Τα εν λόγω μέτρα διασφάλισης μπορεί να είναι υλικοτεχνικά (με τη χρήση διαχωρισμού και επισήμανσης) ή ηλεκτρονικά (με τη χρήση επικυρωμένων ηλεκτρονικών συστημάτων). Όταν μη πιστοποιημένες παρτίδες μεταφέρονται από μία αδειοδοτημένη μονάδα παρασκευής σε άλλη, εξακολουθούν να εφαρμόζονται τα μέτρα διασφάλισης για την αποτροπή της πρόωρης αποδέσμευσης.

Άρθρο 40

Πρόσθετα ζητήματα σχετικά με τις εισαγωγές κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με την υποχρέωση που ορίζεται στο άρθρο 97 παράγραφος 7 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6, πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο γίνεται μόνον αφού η εισαγωγή έχει πραγματοποιηθεί. Η εγκατάσταση όπου πραγματοποιείται η εισαγωγή και η εγκατάσταση του ειδικευμένου προσώπου που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση/επιβεβαίωση διαθέτουν άδεια σύμφωνα με το άρθρο 88 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6.

2. Η δειγματοληψία του εισαγόμενου προϊόντος είναι πλήρως αντιπροσωπευτική της παρτίδας. Τα δείγματα που απαιτούνται για τις δοκιμές της εισαγόμενης παρτίδας, καθώς και τα δείγματα αναφοράς και/ή διατήρησης, μπορούν να λαμβάνονται είτε μετά την άφιξη στην Ένωση είτε στη μονάδα παρασκευής στην τρίτη χώρα σύμφωνα με τεκμηριωμένη διαδικασία. Οι αρμοδιότητες όσον αφορά τη δειγματοληψία καθορίζονται σε γραπτή συμφωνία μεταξύ των μονάδων παρασκευής. Τα δείγματα που τυχόν λαμβάνονται εκτός της Ένωσης αποστέλλονται υπό συνθήκες μεταφοράς αντίστοιχες με τις συνθήκες μεταφοράς της παρτίδας που αντιπροσωπεύουν.

3. Όταν η δειγματοληψία διενεργείται σε μονάδα παρασκευής τρίτης χώρας, η τεκμηριωμένη διαδικασία που αναφέρεται στην παράγραφο 2 δικαιολογείται σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα και περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) επιθεωρήσεις των δραστηριοτήτων παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας, στη μονάδα παρασκευής της τρίτης χώρας και αξιολόγηση των επακόλουθων σταδίων μεταφοράς τόσο της παρτίδας όσο και των δειγμάτων, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα δείγματα είναι αντιπροσωπευτικά της εισαγόμενης παρτίδας.

- β) ολοκληρωμένη ανάλυση που υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι τα δείγματα που λαμβάνονται στην τρίτη χώρα είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας μετά την εισαγωγή, η οποία περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα:
- περιγραφή της διαδικασίας δειγματοληψίας·
 - περιγραφή των συνθηκών μεταφοράς του δείγματος και της εισαγόμενης παρτίδας· τυχόν διαφορές δικαιολογούνται·
 - συγκριτική ανάλυση των δειγμάτων που λαμβάνονται στην τρίτη χώρα και των δειγμάτων που λαμβάνονται μετά την εισαγωγή. Σε περίπτωση ασυμφωνιών ή αποτελεσμάτων εκτός τάσεων μεταβολής, αυτά τεκμηριώνονται και διερευνώνται·
 - εξέταση του χρονικού διαστήματος μεταξύ δειγματοληψίας και εισαγωγής της παρτίδας και παραγωγή δεδομένων για την υποστήριξη κατάλληλων καθορισμένων ορίων.
- γ) πραγματοποιείται τυχαία περιοδική ανάλυση των δειγμάτων που λαμβάνονται μετά την εισαγωγή, ώστε να δικαιολογείται η συνεχιζόμενη χρήση των δειγμάτων που λαμβάνονται σε τρίτη χώρα.
- δ) οι συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς του τελικού προϊόντος και των δειγμάτων ελέγχονται πριν από την πιστοποίηση οποιασδήποτε παρτίδας.
- ε) η τεκμηρίωση παρτίδας που παρέχεται από τη μονάδα παρασκευής της τρίτης χώρας συντάσσεται σε μορφότυπο και γλώσσα κατανοητά από τον εισαγωγέα.
- στ) τα σχετικά έγγραφα παραγγελίας και παράδοσης είναι διαθέσιμα για επιθεώρηση στη μονάδα παρασκευής που είναι υπεύθυνη για την πιστοποίηση.
- ζ) εάν οι παρτίδες διαιρούνται και οι επιμέρους ποσότητες εισάγονται χωριστά, η αντιπαραβολή των ποσοτήτων επαληθεύεται και τεκμηριώνεται. Κάθε απόκλιση διερευνάται υπό την ευθύνη του ειδικευμένου προσώπου που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση της παρτίδας.
- η) η μονάδα παρασκευής που είναι υπεύθυνη για την πιστοποίηση διασφαλίζει ότι εφαρμόζεται διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας και ότι έχουν ληφθεί δείγματα αναφοράς και διατήρησης. Το διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας μπορεί να εφαρμόζεται στη μονάδα παρασκευής της τρίτης χώρας.
4. Η μονάδα παρασκευής που είναι υπεύθυνη για την πιστοποίηση ελέγχει την καταλληλότητα του παρασκευαστή τρίτης χώρας και διενεργεί περιοδική παρακολούθηση, μεταξύ άλλων μέσω επιτόπιων επιθεωρήσεων, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 41

Εργασίες ανασυσκευασίας

Το ειδικευμένο πρόσωπο μιας μονάδας παρασκευής που εκτελεί μόνο εργασίες ανασυσκευασίας πιστοποιεί ότι η ανασυσκευασία πραγματοποιείται σύμφωνα με τις σχετικές απαιτήσεις της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

Άρθρο 42

Χειρισμός απρόβλεπτων αποκλίσεων

Σε περίπτωση απρόβλεπτης απόκλισης που συνδέεται με τη διαδικασία παρασκευής ή τις μεθόδους αναλυτικού ελέγχου, ένα ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να επιβεβαιώσει τη συμμόρφωση ή να πιστοποιήσει την παρτίδα μόνον εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) τηρούνται οι προδιαγραφές για τις δραστικές ουσίες, τα έκδοχα, τα υλικά συσκευασίας και το τελικό προϊόν·
- β) έχει πραγματοποιηθεί εμπεριστατωμένη αξιολόγηση των επιπτώσεων της απόκλισης, η οποία υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι το περιστατικό δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του προϊόντος·
- γ) όπου αρμόζει, αξιολογήθηκε η ανάγκη συμπερίληψης της ή των επηρεαζόμενων παρτίδων στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IX

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΘΕΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ

Άρθρο 43

Απαιτήσεις για ανατεθείσες δραστηριότητες

1. Η εξωτερική ανάθεση δραστηριοτήτων που σχετίζονται με την παρασκευή ή τον έλεγχο κτηνιατρικών φαρμάκων γίνεται βάσει γραπτής σύμβασης που προβλέπει σαφή οριοθέτηση των ευθυνών κάθε μέρους.
2. Ο παρασκευαστής (στο εξής: αναθέτων) αξιολογεί την καταλληλότητα του εργολάβου (στο εξής: ανάδοχος) ως προς την εκτέλεση των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων.
3. Ο αναθέτων διασφαλίζει ότι διαβιβάζονται στον ανάδοχο επαρκείς πληροφορίες για την εκτέλεση των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων και ότι ο ανάδοχος είναι ενημερος για τυχόν προβλήματα που σχετίζονται με το προϊόν ή τις εργασίες και τα οποία ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο τους χώρους, τον εξοπλισμό, το προσωπικό, άλλα υλικά ή άλλα προϊόντα.
4. Η σύμβαση καλύπτει επίσης τις ακόλουθες πτυχές:
 - α) ο ανάδοχος συμμορφώνεται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική·
 - β) ο ανάδοχος επιτρέπει ελέγχους ή επιθεωρήσεις από τον αναθέτοντα και τις αρμόδιες αρχές σε σχέση με τις ανατεθείσες δραστηριότητες·
 - γ) όλα τα αρχεία που αφορούν τις ανατεθείσες δραστηριότητες, καθώς και τα δείγματα αναφοράς, είτε μεταβιβάζονται στον αναθέτοντα είτε, εναλλακτικά, είναι προσβάσιμα από τον αναθέτοντα·
 - δ) ο ανάδοχος δεν αναθέτει σε τρίτους μέσω υπεργολαβίας εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει στο πλαίσιο της σύμβασης, χωρίς γραπτή άδεια από τον αναθέτοντα.
5. Ο αναθέτων επανεξετάζει και αξιολογεί τα αρχεία και τα αποτελέσματα που αφορούν τις ανατεθείσες δραστηριότητες και λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα, όπου αρμόζει.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ X

ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Άρθρο 44

Ελαττώματα ποιότητας

1. Εφαρμόζεται σύστημα που διασφαλίζει ότι όλα τα παράπονα που αφορούν την ποιότητα, είτε διατυπώνονται προφορικά είτε γραπτώς, καταγράφονται και διερευνώνται διεξοδικά και ότι αναλαμβάνονται κατάλληλες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της ανάκλησης κτηνιατρικών φαρμάκων, όπου αρμόζει.
2. Το προσωπικό που είναι αρμόδιο για τον χειρισμό των παραπόνων που αφορούν την ποιότητα και για τη διερεύνηση των ελαττωμάτων ποιότητας είναι ανεξάρτητο από τα τμήματα εμπορικής προώθησης και πωλήσεων, εκτός εάν δικαιολογείται διαφορετικά. Εάν το ειδικευμένο πρόσωπο που εμπλέκεται στην πιστοποίηση των σχετικών παρτίδων δεν συμμετέχει στη διερεύνηση, ενημερώνεται εγκαίρως.
3. Αναπτύσσονται επιχειρησιακές διαδικασίες που περιγράφουν τις ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν μετά τη διατύπωση παραπόνου σχετικά με την ποιότητα. Οι εν λόγω επιχειρησιακές διαδικασίες καλύπτουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:
 - α) τον προσδιορισμό της έκτασης του ελαττώματος ποιότητας·
 - β) την εκτίμηση των κινδύνων που ενέχει το ελάττωμα ποιότητας·
 - γ) τον προσδιορισμό των πιθανών βαθύτερων αιτιών του ελαττώματος ποιότητας ή, εάν δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν τα βαθύτερα αίτια, τότε τον προσδιορισμό της πιθανότερης αιτίας·
 - δ) την ανάγκη λήψης κατάλληλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου·

- ε) την ανάγκη λήψης διορθωτικών ή προληπτικών μέτρων·
 - στ) την εκτίμηση των επιπτώσεων που τυχόν ενέργεια ανάκλησης μπορεί να έχει στη διαθεσιμότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - ζ) τις εσωτερικές και εξωτερικές κοινοποιήσεις που θα πρέπει να πραγματοποιηθούν.
4. Εάν ο χειρισμός των παραπόνων που σχετίζονται με την ποιότητα και των εικαζόμενων ελαττωμάτων ποιότητας γίνεται συγκεντρωτικά στον οργανισμό, τότε οι σχετικοί ρόλοι και οι αρμοδιότητες των εμπλεκόμενων μερών τεκμηριώνονται.
5. Εάν το κτηνιατρικό φάρμακο παρασκευάζεται από οντότητα που δεν είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, τότε ο ρόλος και οι ευθύνες του παρασκευαστή, του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και κάθε άλλου σχετικού τρίτου καθορίζονται εγγράφως.
6. 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.
7. Οι διερευνήσεις των ελαττωμάτων ποιότητας περιλαμβάνουν επανεξέταση προηγούμενων εκδόσεων περί ελαττωμάτων ποιότητας και κάθε άλλης σχετικής πληροφορίας που υποδεικνύει την ύπαρξη συγκεκριμένων ή επαναλαμβανόμενων προβλημάτων.
8. 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.
9. Τα ελαττώματα ποιότητας δηλώνονται εγκαίρως στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνονται και αυτές σε περίπτωση επιβεβαιωμένου ελαττώματος ποιότητας που μπορεί να οδηγήσει στην ανάκληση του προϊόντος ή σε μη φυσιολογικό περιορισμό της δυνατότητας προμήθειας του προϊόντος. Οι απροσχεδίαστες αποκλίσεις που περιγράφονται στο άρθρο 42 δεν χρειάζεται να κοινοποιούνται.
10. Τα μέτρα για την αντιμετώπιση των ελαττωμάτων ποιότητας είναι ανάλογα προς τους κινδύνους και προτεραιότητα είναι η προστασία των ζώων που υποβάλλονται σε αγωγή και η ασφάλεια των χρηστών. Όπου αυτό είναι δυνατόν, οι ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν συζητούνται εκ των προτέρων με τις εμπλεκόμενες αρμόδιες αρχές.

Άρθρο 45

Ανακλήσεις προϊόντων

1. Καθορίζονται διαδικασίες για την ανάκληση προϊόντων, 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. Καθορίζονται σαφώς ο ρόλος και τα καθήκοντα του παρασκευαστή και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας όσον αφορά την έναρξη και την οργάνωση των ανακλήσεων.
2. Διασφαλίζεται ότι οι ενέργειες ανάκλησης μπορούν να ξεκινήσουν εγκαίρως και ανά πάσα στιγμή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, και με σκοπό την προστασία της υγείας των καταναλωτών ή των ζώων, ενδέχεται να χρειαστεί να ανακληθούν προϊόντα προτού προσδιοριστούν τα βαθύτερα αίτια ή η πλήρης έκταση του ελαττώματος ποιότητας.
3. Η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας ανακλήσεων αξιολογείται περιοδικά, τόσο εντός όσο και εκτός ωραρίου εργασίας. Εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής εικονικών ανακλήσεων και το αποτέλεσμα αυτής της αξιολόγησης τεκμηριώνεται.
4. Τα ανακληθέντα προϊόντα επισημαίνονται και αποθηκεύονται χωριστά σε ασφαλή περιοχή μέχρις ότου αποφασιστεί η τύχη τους. Η πρόοδος της ανάκλησης καταγράφεται έως ότου περατωθεί η διαδικασία ανάκλησης και εκδοθεί τελική έκθεση, η οποία θα περιλαμβάνει αντιπαραβολή των παραδοθεισών και των ανακτηθεισών ποσοτήτων των σχετικών προϊόντων ή παρτίδων.
5. Όλες οι εμπλεκόμενες αρμόδιες αρχές ενημερώνονται πριν από την έναρξη της ανάκλησης, εκτός εάν απαιτείται επείγουσα δράση προκειμένου να προστατευτεί η υγεία των καταναλωτών ή των ζώων. Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνονται επίσης σε περιπτώσεις στις οποίες δεν προτείνεται ενέργεια ανάκλησης για μια ελαττωματική παρτίδα επειδή η παρτίδα έχει λήξει.
6. Εκτός από τις ανακλήσεις, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ανάληψης και άλλων δράσεων μείωσης του κινδύνου με σκοπό τη διαχείριση των κινδύνων που ενέχουν τα ελαττώματα ποιότητας, όπως η κοινοποίηση κατάλληλων πληροφοριών στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Οι ενέργειες αυτές συζητούνται με τις αρμόδιες αρχές και εγκρίνονται από αυτές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XI
ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 46

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 I

ΣΤΕΙΡΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΙ ΑΣΗΠΤΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΤΜΗΜΑ I

ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι πρόσθετες απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα εφαρμόζονται στην παρασκευή στείρων προϊόντων και προϊόντων για τα οποία απαιτείται άσηπτη παρασκευή.

ΤΜΗΜΑ II

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

- II.1. Η παρασκευή στείρων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων μόλυνσης από μικρόβια, σωματίδια και ενδοτοξίνες/πυρετογόνα. Εξετάζονται συγκεκριμένα οι ακόλουθες πτυχές:
- α) οι χώροι, ο εξοπλισμός και οι διεργασίες σχεδιάζονται, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους και/ή επικυρώνονται καταλλήλως και, κατά περίπτωση, υποβάλλονται σε διαρκή επαλήθευση. Η χρήση κατάλληλων τεχνολογιών (π.χ. συστήματα φραγμού περιορισμένης πρόσβασης, συστήματα απομόνωσης, ρομποτικά συστήματα, ταχείες/εναλλακτικές μέθοδοι και συστήματα συνεχούς παρακολούθησης) θεωρείται ότι αυξάνει την προστασία του προϊόντος από πιθανές εξωγενείς πηγές ενδοτοξινών/πυρετογόνων ή σωματιδιακής και μικροβιακής μόλυνσης και συμβάλλει στην ταχεία ανίχνευση δυνητικών παραγόντων μόλυνσης στο περιβάλλον και στο προϊόν·
 - β) το προσωπικό διαθέτει επαρκή προσόντα, πείρα και κατάρτιση, με ιδιαίτερη έμφαση στις αρχές που διέπουν την προστασία των στείρων προϊόντων·
 - γ) οι διεργασίες και τα συστήματα παρακολούθησης για την παρασκευή στείρων προϊόντων σχεδιάζονται, τίθενται σε χρήση, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα, παρακολουθούνται και επανεξετάζονται τακτικά από προσωπικό με τις κατάλληλες γνώσεις (μεταξύ άλλων όσον αφορά πτυχές που σχετίζονται με τη διεργασία και όσον αφορά τις σχετικές μηχανολογικές και μικροβιολογικές γνώσεις)·
 - δ) οι πρώτες ύλες και τα υλικά συσκευασίας ελέγχονται και δοκιμάζονται κατάλληλα ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα επίπεδα βιολογικού φορτίου και ενδοτοξινών/πυρετογόνων είναι ικανοποιητικά για την προβλεπόμενη χρήση·
 - ε) οι διεργασίες που συνδέονται με την τελική επεξεργασία και την αποθήκευση των στείρων προϊόντων δεν υπονομεύουν τη στειρότητα του προϊόντος. Οι πτυχές που πρέπει να εξετάζονται εν προκειμένω περιλαμβάνουν την ακεραιότητα των περιεκτών και τη διατήρηση κατάλληλων συνθηκών αποθήκευσης·
 - στ) όλες οι περιπτώσεις μη συμμόρφωσης, όπως π.χ. τυχόν αποτυχίες των δοκιμών στειρότητας, παροδικές αποκλίσεις κατά την παρακολούθηση του περιβάλλοντος ή αποκλίσεις από τις καθιερωμένες διαδικασίες, διερευνώνται επαρκώς πριν από την πιστοποίηση/αποδέσμευση της παρτίδας. Η διερεύνηση προσδιορίζει τον δυνητικό αντίκτυπο στη διεργασία και στην ποιότητα του προϊόντος και κατά πόσον ενδέχεται να επηρεάζονται άλλες διεργασίες ή παρτίδες. Ο λόγος της συμπερίληψης ή της εξαίρεσης ενός προϊόντος ή μιας παρτίδας από το πεδίο της διερεύνησης δικαιολογείται σαφώς και καταγράφεται.
- II.2. Η διαχείριση των διεργασιών, του εξοπλισμού, των χώρων και των παρασκευαστικών δραστηριοτήτων γίνεται σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης των κινδύνων για την ποιότητα, ώστε να εντοπίζονται, να αξιολογούνται και να ελέγχονται προδραστικά οι δυνητικοί κίνδυνοι για την ποιότητα. Η παρακολούθηση ή οι δοκιμές από μόνες τους δεν θεωρούνται επαρκείς για τη διασφάλιση της στειρότητας.
- II.3. Ο παρασκευαστής αναπτύσσει στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης και την εφαρμόζει στην εγκατάσταση. Η στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης αποσκοπεί στην αποφυγή της μόλυνσης εντοπίζοντας όλα τα κρίσιμα σημεία ελέγχου και αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα όλων των ελέγχων (σχεδιαστικών, διαδικαστικών, τεχνικών και οργανωτικών) και των μέτρων παρακολούθησης που εφαρμόζονται για τη διαχείριση των κινδύνων. Η αποτελεσματικότητα της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης επανεξετάζεται περιοδικά και, όπου αρμόζει, επικαιροποιείται, και προάγει επίσης τη συνεχή βελτίωση των μεθόδων παρασκευής και ελέγχου.

- II.4. Η στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης περιλαμβάνει σειρά αλληλένδετων μέτρων που συνήθως αξιολογούνται, ελέγχονται και παρακολουθούνται μεμονωμένα, αλλά η αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων αξιολογείται συνολικά.
- II.5. Η ανάπτυξη της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης απαιτεί λεπτομερείς τεχνικές γνώσεις και γνώση της σχετικής διεργασίας. Οι πιθανές πηγές μόλυνσης είναι μικροβιακά και κυτταρικά υπολείμματα (π.χ. πυρετογόνα, ενδοτοξίνες) και σωματίδια (π.χ. γυαλί και άλλα ορατά και μη ορατά σωματίδια). Τα στοιχεία που πρέπει να καλύπτονται από τη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
- σχεδιασμός μονάδας και διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της σχετικής τεκμηρίωσης·
 - χώροι και εξοπλισμός·
 - προσωπικό·
 - παροχές·
 - έλεγχοι πρώτων υλών, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία·
 - περιέκτες προϊόντων και πόματα·
 - έγκριση βασικών προμηθευτών συστατικών στοιχείων και παρόχων κρίσιμων υπηρεσιών·
 - διαχείριση των δραστηριοτήτων που ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες και διαθεσιμότητα/μεταφορά κρίσιμων πληροφοριών μεταξύ των μερών·
 - επικύρωση διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της επικύρωσης των διεργασιών αποστείρωσης·
 - προληπτική συντήρηση: συντήρηση εξοπλισμού, παροχών και χώρων (προγραμματισμένη και έκτακτη συντήρηση) ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης·
 - καθαρισμός και απολύμανση·
 - συστήματα παρακολούθησης, με αξιολόγηση της σκοπιμότητας της εισαγωγής επιστημονικά ορθών εναλλακτικών μεθόδων που βελτιστοποιούν τον εντοπισμό τυχόν περιβαλλοντικής μόλυνσης·
 - μηχανισμοί πρόληψης: ανάλυση τάσεων μεταβολής, λεπτομερής διερεύνηση, προσδιορισμός των βαθύτερων αιτιών, διορθωτικά και προληπτικά μέτρα και ανάγκη για ολοκληρωμένα εργαλεία διερεύνησης·
 - συνεχής βελτίωση με βάση τις πληροφορίες που προκύπτουν από τα ανωτέρω.
- II.6. Οι αλλαγές στα χρησιμοποιούμενα συστήματα αξιολογούνται πριν και μετά την εφαρμογή τους ως προς τις επιπτώσεις που έχουν στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης.
- II.7. Ο παρασκευαστής λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα και προφυλάξεις για να εξασφαλίσει τη στείριότητα των προϊόντων που παρασκευάζονται στις εγκαταστάσεις του. Η εξασφάλιση του αποτελέσματος αυτού δεν βασίζεται αποκλειστικά και μόνο σε μία μοναδική τελική διεργασία ή μία μοναδική δοκιμή του τελικού προϊόντος.

ΤΜΗΜΑ III

ΧΩΡΟΙ

III.1. Γενικές απαιτήσεις

- III.1.1. Η παρασκευή στείρων προϊόντων πραγματοποιείται σε κατάλληλες καθαρές αίθουσες, η είσοδος στις οποίες πραγματοποιείται μέσω αποδυτηρίων που λειτουργούν ως αεροφράκτες για το προσωπικό, και μέσω αεροφρακτών για τον εξοπλισμό και τα υλικά.
- III.1.2. Οι καθαρές αίθουσες και τα αποδυτήρια διατηρούνται στο κατάλληλο επίπεδο καθαρότητας και τροφοδοτούνται με αέρα που έχει διέλθει από φίλτρα κατάλληλης απόδοσης. Οι έλεγχοι και η παρακολούθηση δικαιολογούνται επιστημονικά και αξιολογούν αποτελεσματικά την κατάσταση των καθαρών αιθουσών, των αεροφρακτών και των θυρίδων διέλευσης από την άποψη των περιβαλλοντικών συνθηκών.

- III.1.3. Οι διάφορες εργασίες προετοιμασίας των συστατικών στοιχείων, προετοιμασίας του προϊόντος και πλήρωσης εκτελούνται με κατάλληλα τεχνικά και επιχειρησιακά μέτρα διαχωρισμού εντός της καθαρής αίθουσας ή των χώρων, ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση και η μόλυνση υλικών.
- III.1.4. Τα συστήματα φραγμού περιορισμένης πρόσβασης (RABS)⁽¹⁾ και τα συστήματα απομόνωσης μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τη μικροβιακή μόλυνση που συνδέεται με άμεσες ανθρώπινες παρεμβάσεις εντός της κρίσιμης ζώνης⁽²⁾. Ως εκ τούτου, η χρήση τους θεωρείται μέρος της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης· για τη χρήση εναλλακτικών προσεγγίσεων απαιτείται κατάλληλη δικαιολόγηση.
- III.1.5. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες βαθμίδες καθαρής αίθουσας/ζώνης:
- α) Βαθμίδα Α: για εργασίες υψηλού κινδύνου, όπως γραμμής άσηπτης επεξεργασίας, ζώνη πλήρωσης, λεκάνη τροφοδοσίας πωμάτων, ανοικτές πρωτογενείς συσκευασίες ή για άσηπτες συνδέσεις με προστασία του «πρώτου αέρα»⁽³⁾.
Οι συνθήκες της βαθμίδας Α επιτυγχάνονται συνήθως μέσω τοπικής προστασίας της ροής του αέρα, όπως σταθμοί εργασίας με μονοκατευθυντική ροή αέρα⁽⁴⁾ εντός RABS ή συστημάτων απομόνωσης. Η διατήρηση της μονοκατευθυντικής ροής αέρα αποδεικνύεται και η καταλληλότητά της ελέγχεται σε ολόκληρη την περιοχή βαθμίδας Α. Οι απευθείας παρεμβάσεις των χειριστών (π.χ. χωρίς προστασία μέσω τεχνολογίας φραγμών ή θυρίδων με ενσωματωμένα γάντια) στην περιοχή βαθμίδας Α περιορίζονται στο ελάχιστο.
 - β) Βαθμίδα Β: αυτή είναι η περιεχόμενη καθαρή αίθουσα για τη βαθμίδα Α για άσηπτη παρασκευή και πλήρωση (με εξαίρεση τα συστήματα απομόνωσης). Οι διαφορές στην πίεση του αέρα παρακολουθούνται συνεχώς. Όταν χρησιμοποιείται τεχνολογία απομόνωσης (βλ. σημείο III.3.3 του παρόντος παραρτήματος), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης καθαρών αιθουσών βαθμίδας χαμηλότερης από τη βαθμίδα Β.
 - γ) Βαθμίδες Γ και Δ: για λιγότερο κρίσιμα στάδια παρασκευής στείρων προϊόντων με άσηπτη πλήρωση ή ως περιεχόμενος χώρος συστημάτων απομόνωσης. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την προετοιμασία/πλήρωση προϊόντων που υποβάλλονται σε τελική αποστείρωση.
- III.1.6. Σε καθαρές αίθουσες και σε κρίσιμες ζώνες, όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες είναι λείες, αδιαπέραστες και συνεχείς ώστε να ελαχιστοποιείται η αποβολή ή η συσσώρευση σωματιδίων ή μικροοργανισμών.
- III.1.7. Για να μειωθεί η συσσώρευση σκόνης και να διευκολυνθεί ο καθαρισμός, δεν υπάρχουν εσοχές που είναι δύσκολο να καθαριστούν αποτελεσματικά. Ως εκ τούτου, οι μαρκίζες, τα ράφια, τα ερμάρια και κάθε εξοπλισμός που προεξέχει πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο. Οι πόρτες σχεδιάζονται έτσι ώστε να αποφεύγονται εσοχές που δεν μπορούν να καθαριστούν. Για τον λόγο αυτό, οι συρόμενες πόρτες είναι κατά κανόνα ανεπιθύμητες.
- III.1.8. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται σε καθαρές αίθουσες, τόσο για την κατασκευή της αίθουσας όσο και για τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται εντός της αίθουσας, επιλέγονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η παραγωγή σωματιδίων και να επιτρέπεται η επανειλημμένη εφαρμογή καθαριστικών, απολυμαντικών και απορρυπαντικών, όπως αρμόζει.
- III.1.9. Οι οροφές σχεδιάζονται και στεγανοποιούνται έτσι ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση από υπερκείμενους χώρους.
- III.1.10. Δεν επιτρέπεται η ύπαρξη νεροχυτών και αποχετεύσεων στις περιοχές βαθμίδας Α και Β. Σε άλλες βαθμίδες, τοποθετούνται ανοικτές αποχετεύσεις ελεύθερης εκροής (air breaks) μεταξύ του μηχανήματος ή του νεροχύτη και της αποχέτευσης. Οι αποχετεύσεις διαπέδου σε καθαρές αίθουσες κατώτερης βαθμίδας διαθέτουν παγίδες ή σιφόνια που είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να αποτρέπει η αναρροή και που καθαρίζονται, απολυμαίνονται και συντηρούνται τακτικά.

⁽¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «σύστημα φραγμού περιορισμένης πρόσβασης» νοείται ένα σύστημα που παρέχει κλειστό αλλά όχι πλήρως στεγανό περιβάλλον που πληροί καθορισμένες συνθήκες ποιότητας του αέρα και χρησιμοποιεί περίβλημα άκαμπτου τοιχώματος και ενσωματωμένα γάντια για να διαχωρίσει τον εσωτερικό του χώρο από το περιβάλλον της καθαρής αίθουσας εντός της οποίας βρίσκεται. Οι εσωτερικές επιφάνειες του RABS απολυμαίνονται και απομολύνονται με απορρυπαντικό παράγοντα. Οι χειριστές χρησιμοποιούν γάντια, ημίσωμες στολές, σύστημα/θύρες ταχείας μεταφοράς και άλλες ενσωματωμένες θύρες μεταφοράς για να εκτελούν χειρισμούς ή να εισάγουν υλικά στο εσωτερικό του RABS. Ανάλογα με τον σχεδιασμό, οι θύρες ανοίγονται σπανίως και μόνο υπό αυστηρά προκαθορισμένες συνθήκες.

⁽²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «κρίσιμη ζώνη» νοείται χώρος εντός της περιοχής άσηπτης επεξεργασίας μέσα στον οποίο το προϊόν και οι επιφάνειες κρίσιμης σημασίας είναι εκτεθειμένα στο περιβάλλον.

⁽³⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «πρώτος αέρας» νοείται ο φιλτραρισμένος αέρας του οποίου η ροή δεν έχει διακοπεί προτού έρθει σε επαφή με το εκτεθειμένο προϊόν και τις επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν.

⁽⁴⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «μονοκατευθυντική ροή αέρα» νοείται η ροή αέρα που κινείται προς μία μόνο κατεύθυνση, με ισχυρό και ομοιόμορφο τρόπο και με επαρκή ταχύτητα, ώστε να απομακρύνει αξιόπιστα τα σωματίδια από την κρίσιμη περιοχή επεξεργασίας ή δοκιμής.

- III.1.11. Οι καθαρές αΐδουσες τροφοδοτούνται με παροχή φιλτραρισμένου αέρα που διατηρεί θετική πίεση και/ή ροή αέρα σε σχέση με το περιβάλλον του περικειμένου χώρου χαμηλότερης βαθμίδας υπό όλες τις επιχειρησιακές συνθήκες και καθαρίζει αποτελεσματικά την περιοχή. Οι παρακείμενες αΐδουσες διαφορετικών βαθμίδων έχουν διαφορά πίεσης αέρα τουλάχιστον 10 Pascal (τιμή καθοδήγησης). Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην προστασία της κρίσιμης ζώνης.
- III.1.12. Οι προαναφερθείσες απαιτήσεις σχετικά με την παροχή και την πίεση του αέρα μπορούν να τροποποιηθούν, όπου απαιτείται, προκειμένου να συγκρατούνται ορισμένα υλικά (π.χ. παθογόνα, άκρως τοξικά ή ραδιενεργά προϊόντα ή ζώντα ιικά ή βακτηριακά υλικά). Η τροποποίηση μπορεί να περιλαμβάνει αεροφράκτες υπό θετική ή αρνητική πίεση που εμποδίζουν τη μόλυνση των περικείμενων περιοχών από το επικίνδυνο υλικό. Όταν απαιτείται εισροή αέρα σε κρίσιμη ζώνη για λόγους συγκράτησης, η πηγή του αέρα πρέπει να είναι περιοχή της ίδιας ή ανώτερης βαθμίδας.
- III.1.13. Ενδέχεται να απαιτείται απομόλυνση των εγκαταστάσεων [π.χ. των καθαρών αΐδουσών και των συστημάτων θέρμανσης, αερισμού και κλιματισμού (HVAC)] και επεξεργασία του αέρα που εξέρχεται από καθαρή περιοχή, στην περίπτωση ορισμένων εργασιών, βάσει εκτίμησης κινδύνου (π.χ. σε περιπτώσεις παραγωγής που περιλαμβάνει παθογόνα, άκρως τοξικά ή ραδιενεργά υλικά ή ζώντα ιικά ή βακτηριακά υλικά, όταν υπάρχει κίνδυνος εξάπλωσής τους στο περιβάλλον ή όταν έχει εντοπιστεί μόλυνση).
- III.1.14. Η μορφή της ροής του αέρα μέσα σε καθαρές αΐδουσες και ζώνες αναπαρίσταται οπτικά και αποδεικνύεται ότι δεν υπάρχει εισχώρηση από περιοχές χαμηλότερης σε περιοχές υψηλότερης βαθμίδας και ότι ο αέρας δεν μετακινείται από λιγότερο καθαρές περιοχές (π.χ. το δάπεδο), από τους χειριστές ή από τον εξοπλισμό, γεγονός που θα οδηγούσε σε μεταφορά μόλυνσης προς τις περιοχές υψηλότερης βαθμίδας. Ισχύουν ιδίως τα ακόλουθα:
- α) Όταν απαιτείται μονοκατευθυντική ροή αέρα, πραγματοποιούνται μελέτες οπτικής αναπαράστασης για να προσδιοριστεί η συμμόρφωση.
 - β) Όταν γεμισμένοι και κλεισμένοι περιέκτες προϊόντων μεταφέρονται σε παρακείμενη καθαρή αΐδουσα χαμηλότερης βαθμίδας διαμέσου ενός στενού σημείου εξόδου, οι μελέτες οπτικής αναπαράστασης της ροής του αέρα αποδεικνύουν ότι δεν εισέρχεται αέρας από τις καθαρές αΐδουσες χαμηλότερης βαθμίδας στην περιοχή βαθμίδας Β.
 - γ) Όταν διαπιστώνεται ότι η κίνηση του αέρα ενέχει κίνδυνο μόλυνσης της καθαρής περιοχής ή της κρίσιμης ζώνης, εφαρμόζονται διορθωτικά μέτρα, όπως η βελτίωση του σχεδιασμού.
 - δ) Μελέτες της μορφής της ροής αέρα εκτελούνται τόσο κατά σε κατάσταση αδράνειας όσο και κατά τη λειτουργία (π.χ. με προσομοίωση επεμβάσεων χειριστή). Διατηρούνται αρχεία βιντεοσκόπησης των μορφών ροής του αέρα. Το αποτέλεσμα των μελετών οπτικής αναπαράστασης του αέρα τεκμηριώνεται και λαμβάνεται δεόντως υπόψη κατά την κατάρτιση του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης της εγκατάστασης.
- III.1.15. Δείκτες για τις διαφορές πίεσης του αέρα εγκαθίστανται μεταξύ των καθαρών αΐδουσών και/ή μεταξύ των συστημάτων απομόνωσης και των περικείμενων χώρων τους. Τα καθορισμένα σημεία και η κρισιμότητα των διαφορών πίεσης του αέρα εξετάζονται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης. Οι διαφορές πίεσης αέρα που χαρακτηρίζονται κρίσιμες σημασίας παρακολουθούνται και καταγράφονται συνεχώς. Εγκαθίσταται σύστημα προειδοποίησης για την άμεση επισήμανση και προειδοποίηση των χειριστών για τυχόν αστοχία της παροχής αέρα ή τυχόν μείωση των διαφορών πίεσης του αέρα (κάτω από τα καθορισμένα όρια στην περίπτωση διαφορών που χαρακτηρίζονται κρίσιμες). Το προειδοποιητικό σήμα δεν παρακάμπτεται εάν δεν προηγηθεί σχετική αξιολόγηση, και υπάρχει διαδικασία που παραθέτει τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση εκπομπής του προειδοποιητικού σήματος. Όταν ρυθμίζονται καθυστερήσεις συναγερμού, αυτές αξιολογούνται και δικαιολογούνται. Άλλες διαφορές πίεσης αέρα παρακολουθούνται και καταγράφονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.
- III.1.16. Οι εγκαταστάσεις σχεδιάζονται έτσι ώστε να επιτρέπεται η παρατήρηση των δραστηριοτήτων παραγωγής από θέσεις εκτός των περιοχών βαθμίδας Α και Β (π.χ. μέσω της ύπαρξης θυρίδων ή απομακρυσμένων καμερών με πλήρη εικόνα της περιοχής, και διαδικασιών που επιτρέπουν παρατήρηση και εποπτεία χωρίς είσοδο). Η απαίτηση αυτή εκπληρώνεται κατά τον σχεδιασμό νέων εγκαταστάσεων ή κατά την ανακαίνιση υφιστάμενων εγκαταστάσεων.

III.2. Μεταφορά εξοπλισμού και υλικών και μετακίνηση προσωπικού

- III.2.1. Η μεταφορά εξοπλισμού και υλικών προς και από τις καθαρές αίθουσες και τις κρίσιμες ζώνες αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες πιθανές πηγές μόλυνσης και, για τον λόγο αυτόν, εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι. Ιδίως η μεταφορά υλικών, εξοπλισμού και συστατικών στοιχείων στις περιοχές βαθμίδας A ή B πραγματοποιείται μέσω μονοκατευθυντικής διαδικασίας. Όπου είναι δυνατόν, τα αντικείμενα αποστειρώνονται και εισέρχονται στις περιοχές αυτές μέσω διαμερών κλιβάνων αποστείρωσης (π.χ. δίδυρο αυτόκαυστο ή κλίβανος/σήραγγα αποπυρετογόνωσης) ενσωματωμένων στο τοίχωμα. Όταν δεν είναι δυνατή η αποστείρωση των αντικειμένων κατά τη μεταφορά, εφαρμόζεται επικυρωμένη διαδικασία με την οποία επιτυγχάνεται ο ίδιος στόχος της αποτροπής της εισαγωγής μόλυνσης (π.χ. με τη χρήση αποτελεσματικής διαδικασίας απολύμανσης κατά τη μεταφορά, συστημάτων ταχείας μεταφοράς για συστήματα απομόνωσης ή, στην περίπτωση αέριων ή υγρών υλικών, μικροβιοκρατούς φίλτρου). Η απομάκρυνση αντικειμένων από περιοχές βαθμίδας A και B (π.χ. υλικά, απόβλητα, δείγματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης) πραγματοποιείται μέσω χωριστής μονοκατευθυντικής διαδικασίας. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής χρονικού διαχωρισμού των κινήσεων (εισερχόμενα/εξερχόμενα υλικά) και εφαρμόζονται επαρκείς έλεγχοι για την αποφυγή πιθανής μόλυνσης.
- III.2.2. Στις περιοχές βαθμίδας A ή B μεταφέρονται μέσω αεροφράκτη ή μέσω θυρίδων διέλευσης μόνο υλικά και εξοπλισμός που έχουν συμπεριληφθεί σε εγκεκριμένο κατάλογο, ο οποίος καταρτίζεται βάσει αξιολόγησης κατά την επικύρωση της διαδικασίας μεταφοράς. Τυχόν μη εγκεκριμένα αντικείμενα που πρέπει να μεταφερθούν προεγκρίνονται κατ' εξαίρεση.
- III.2.3. Η μετακίνηση υλικών ή εξοπλισμού από περιοχή χαμηλότερης βαθμίδας ή χωρίς χαρακτηρισμό προς καθαρή περιοχή υψηλότερης βαθμίδας επιβάλλει καθαρισμό και απολύμανση ανάλογα με τους κινδύνους. Ο εξοπλισμός και τα υλικά (που προορίζονται για χρήση στην περιοχή βαθμίδας A) προστατεύονται κατά τη διέλευσή τους διαμέσου περιοχής βαθμίδας B. Εφαρμόζονται και καταγράφονται κατάλληλα μέτρα εκτίμησης και άμβλυνσης του κινδύνου, μεταξύ αυτών και ένα ειδικό πρόγραμμα απολύμανσης και παρακολούθησης εγκεκριμένο από το τμήμα που είναι αρμόδιο για τη διασφάλιση της ποιότητας.
- III.2.4. Οι αεροφράκτες σχεδιάζονται και χρησιμοποιούνται έτσι ώστε να παρέχουν φυσικό διαχωρισμό και να ελαχιστοποιούν τη μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση των διάφορων περιοχών και χρησιμοποιούνται για υλικά και προσωπικό που μετακινούνται μεταξύ διαφορετικών βαθμίδων. Όπου είναι δυνατόν, οι αεροφράκτες που χρησιμοποιούνται για την κίνηση του προσωπικού διαχωρίζονται από εκείνους που χρησιμοποιούνται για τη μετακίνηση υλικών. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, εξετάζεται το ενδεχόμενο χρονικού διαχωρισμού των κινήσεων (προσωπικού/υλικών). Ο αέρας στο εσωτερικό των αεροφρακτών αντικαθίσταται αποτελεσματικά με φιλτραρισμένο αέρα, ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση της βαθμίδας της καθαρής αίθουσας. Όταν βρίσκεται σε κατάσταση αδράνειας, το τελικό στάδιο του αεροφράκτη έχει την ίδια βαθμίδα καθαρότητας (ως προς τα βιώσιμα και τα ολικά σωματίδια) με την καθαρή αίθουσα στην οποία οδηγεί. Καλό είναι να χρησιμοποιούνται διαφορετικά αποδυτήρια για την είσοδο και την έξοδο από την περιοχή βαθμίδας B. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, εξετάζεται το ενδεχόμενο χρονικού διαχωρισμού των δραστηριοτήτων (εισόδου/εξόδου). Όταν ο κίνδυνος μόλυνσης είναι υψηλός, χρησιμοποιούνται χωριστά αποδυτήρια για την είσοδο και την έξοδο από τις περιοχές παραγωγής.
- III.2.5. Κατά τον σχεδιασμό των αεροφρακτών λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες πτυχές:
- Αεροφράκτες προσωπικού⁽⁵⁾: Γενικά, νιπτήρες χεριών παρέχονται μόνο στο πρώτο στάδιο του αποδυτηρίου και όχι στα αποδυτήρια με απευθείας πρόσβαση στην περιοχή βαθμίδας B.
 - Αεροφράκτες υλικών⁽⁶⁾: Οι αεροφράκτες και οι θυρίδες διέλευσης σχεδιάζονται έτσι ώστε να προστατεύουν το περιβάλλον υψηλότερης βαθμίδας, για παράδειγμα με αποτελεσματική αντικατάσταση του αέρα από ενεργό παροχή φιλτραρισμένου αέρα.

Στις θυρίδες διέλευσης και τους αεροφράκτες (για υλικά και προσωπικό), οι θύρες εισόδου και εξόδου δεν ανοίγουν ταυτόχρονα. Στους αεροφράκτες που οδηγούν σε περιοχές βαθμίδας A και B χρησιμοποιείται σύστημα αλληλομανδάλωσης. Στους αεροφράκτες που οδηγούν σε περιοχές βαθμίδας Γ και Δ εφαρμόζεται τουλάχιστον σύστημα οπτικής και/ή ακουστικής προειδοποίησης. Όπου αυτό είναι απαραίτητο για τη διατήρηση του διαχωρισμού της περιοχής, εφαρμόζεται χρονική καθυστέρηση μεταξύ του κλεισίματος και του ανοίγματος των θυρών με αλληλομανδάλωση.

⁽⁵⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «αεροφράκτης προσωπικού» νοείται περιοχή αυξανόμενης καθαρότητας που χρησιμοποιείται για την είσοδο προσωπικού (π.χ. από περιοχή βαθμίδας Δ σε περιοχή βαθμίδας Γ ή από περιοχή βαθμίδας Γ σε περιοχή βαθμίδας B).

⁽⁶⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «αεροφράκτης υλικών» νοείται περιοχή που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά υλικών και εξοπλισμού.

III.3. Τεχνολογίες φραγμού

III.3.1. Τα συστήματα απομόνωσης και RABS και οι συναφείς διαδικασίες σχεδιάζονται έτσι ώστε να παρέχουν προστασία μέσω του διαχωρισμού του περιβάλλοντος βαθμίδας Α από το περιβάλλον της περικείμενης αίθουσας. Οι πηγές κινδύνου από την είσοδο ή την απομάκρυνση αντικειμένων κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας ελαχιστοποιούνται με την εφαρμογή κατάλληλων τεχνολογιών ή επικυρωμένων συστημάτων.

III.3.2. Ο σχεδιασμός της τεχνολογίας και των διαδικασιών που χρησιμοποιούνται διασφαλίζει τη διατήρηση κατάλληλων συνθηκών στην κρίσιμη ζώνη για την προστασία του εκτεθειμένου προϊόντος κατά τη διάρκεια των εργασιών.

α) Απαιτήσεις για τα συστήματα απομόνωσης:

- Ο σχεδιασμός των ανοικτών συστημάτων απομόνωσης εξασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α με προστασία του «πρώτου αέρα» στην κρίσιμη ζώνη και μονοκατευθυντική ροή αέρα που κατευθύνεται πάνω και μακριά από τα εκτεθειμένα προϊόντα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.
- Ο σχεδιασμός των κλειστών συστημάτων απομόνωσης εξασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α με επαρκή προστασία για τα εκτιθέμενα προϊόντα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας. Η ροή αέρα μπορεί να μην είναι πλήρως μονοκατευθυντική σε κλειστά συστήματα απομόνωσης όπου εκτελούνται απλές εργασίες. Ωστόσο, τυχόν τυρβώδης ροή αέρα (*) δεν πρέπει να αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης του εκτεθειμένου προϊόντος. Εάν ένα κλειστό σύστημα απομόνωσης περιλαμβάνει γραμμές επεξεργασίας, οι συνθήκες βαθμίδας Α εξασφαλίζονται με προστασία του «πρώτου αέρα» στην κρίσιμη ζώνη και μονοκατευθυντική ροή αέρα που κατευθύνεται πάνω και μακριά από τα εκτεθειμένα προϊόντα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.
- Συστήματα απομόνωσης αρνητικής πίεσης χρησιμοποιούνται μόνο όταν θεωρείται απαραίτητη η συγκράτηση του προϊόντος (π.χ. στην περίπτωση ραδιοφαρμάκων) και εφαρμόζονται ειδικά μέτρα αντιμετώπισης κινδύνων ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπονομεύεται η κρίσιμη ζώνη.

β) Απαιτήσεις για τα συστήματα RABS: Ο σχεδιασμός των συστημάτων RABS εξασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α με μονοκατευθυντική ροή αέρα και προστασία «πρώτου αέρα» στην κρίσιμη ζώνη. Διατηρείται θετική ροή αέρα από την κρίσιμη ζώνη προς το περιβάλλον των περικείμενων χώρων.

III.3.3. Το περιβάλλον των περικείμενων χώρων για τα συστήματα απομόνωσης ή RABS εξασφαλίζει την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μεταφοράς μόλυνσης.

α) Απαιτήσεις για τα συστήματα απομόνωσης:

- Ο επιλεγόμενος χαρακτηρισμός των περικείμενων χώρων βασίζεται σε εκτίμηση κινδύνου και δικαιολογείται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης. Το περιβάλλον των περικείμενων χώρων για τα ανοικτά συστήματα απομόνωσης αντιστοιχεί κατά κανόνα σε βαθμίδα Γ τουλάχιστον, ενώ το περιβάλλον των περικείμενων χώρων για τα κλειστά συστήματα απομόνωσης αντιστοιχεί σε βαθμίδα Δ τουλάχιστον.
- Στις βασικές παραμέτρους που εξετάζονται κατά τη διενέργεια της εκτίμησης κινδύνου για τη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης ενός συστήματος απομόνωσης περιλαμβάνονται το πρόγραμμα απομόλυνσης από βιολογικούς παράγοντες, ο βαθμός αυτοματοποίησης, οι επιπτώσεις των χειρισμών των γαντιών που ενδέχεται να απειλήσουν την προστασία «πρώτου αέρα» των κρίσιμων σημείων διεργασίας, οι επιπτώσεις τυχόν διάσπασης της ακεραιότητας φραγμού/γαντιών, οι μηχανισμοί μεταφοράς που χρησιμοποιούνται και δραστηριότητες όπως η προετοιμασία ή η συντήρηση που ενδέχεται να απαιτούν το άνοιγμα των θυρών πριν από την τελική απομόλυνση του συστήματος απομόνωσης. Όταν εντοπίζονται πρόσθετοι κίνδυνοι διεργασίας, εφαρμόζεται υψηλότερη βαθμίδα για τον περικείμενο χώρο, εκτός εάν διαφορετική απόφαση δικαιολογείται δεόντως στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης.
- Διενεργούνται μελέτες μορφών ροής αέρα στα σημεία επαφής των ανοικτών συστημάτων απομόνωσης ώστε να αποδειχθεί η απουσία εισροής αέρα.

(*) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τυρβώδης ροή αέρα» νοείται η μη μονοκατευθυντική ροή αέρα. Ο τυρβώδης αέρας σε καθαρές αίθουσες καθαρίζει την καθαρή αίθουσα μέσω μικτής κατανομής ροής και εξασφαλίζει τη διατήρηση αποδεκτής ποιότητας αέρα.

- β) Απαιτήσεις για τα συστήματα RABS: Το περιβάλλον περιεχόμενου χώρου των συστημάτων RABS που χρησιμοποιούνται για άσηπτη επεξεργασία αντιστοιχεί σε βαθμίδα Β τουλάχιστον και διενεργούνται μελέτες μορφής ροής αέρα για να αποδειχθεί η απουσία εισροής αέρα κατά τις παρεμβάσεις, όπως π.χ. το άνοιγμα των θυρών, κατά περίπτωση.

III.3.4. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται σε συστήματα γαντιών (τόσο σε συστήματα απομόνωσης όσο και σε RABS) έχουν κατάλληλη μηχανική και χημική αντοχή. Η συχνότητα αντικατάστασης των γαντιών ορίζεται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.

- α) Απαιτήσεις για τα συστήματα απομόνωσης:

- Οι δοκιμές του συστήματος γαντιών ως προς τη διαρροή διενεργούνται με κατάλληλη μεθοδολογία και λαμβάνουν υπόψη την προβλεπόμενη χρήση και τους σχετικούς κινδύνους. Οι δοκιμές διενεργούνται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα. Κατά κανόνα, δοκιμές της ακεραιότητας των γαντιών διενεργούνται τουλάχιστον στην αρχή και στο τέλος της παραγωγής κάθε παρτίδας ή της διαδοχικής παραγωγής περιορισμένων παρτίδων. Ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετες δοκιμές ακεραιότητας των γαντιών ανάλογα με τη διάρκεια της διαδοχικής παραγωγής.

Η παρακολούθηση της ακεραιότητας των γαντιών περιλαμβάνει οπτική επιθεώρηση σε κάθε χρήση και έπειτα από κάθε χειρισμό που ενδέχεται να έχει επηρεάσει την ακεραιότητα του συστήματος.

Για τις εργασίες άσηπτης επεξεργασίας διά χειρός (όταν δηλαδή ο χειριστής αναμειγνύει, γεμίζει, τοποθετεί και/ή σφραγίζει διά χειρός έναν ανοικτό περιέκτη με αποστειρωμένο προϊόν) κατά τις οποίες παράγεται μία μόνο μονάδα ή μια παρτίδα μικρού μεγέθους, η συχνότητα επαλήθευσης της ακεραιότητας μπορεί να βασίζεται σε άλλα κριτήρια, όπως η έναρξη και το τέλος κάθε περιόδου παρασκευής.

- Δοκιμές ακεραιότητας/διαρροών του συστήματος απομόνωσης εκτελούνται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα.

- α) Απαιτήσεις για τα συστήματα RABS: Τα γάντια που χρησιμοποιούνται στην περιοχή βαθμίδας Α αποστειρώνονται πριν από την εγκατάσταση και αποστειρώνονται ή απομολύνονται αποτελεσματικά από βιολογικούς παράγοντες με επικυρωμένη μέθοδο πριν από κάθε περίοδο διαδοχικής παραγωγής περιορισμένων παρτίδων. Εάν κατά τις εργασίες σημειωθεί έκθεση στο περιβάλλον του περιεχόμενου χώρου, πραγματοποιείται απολύμανση με τη χρήση εγκεκριμένης μεθοδολογίας μετά από κάθε έκθεση. Τα γάντια εξετάζονται οπτικά σε κάθε χρήση και δοκιμές ακεραιότητας διενεργούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

III.3.5. Οι μέθοδοι απομόλυνσης (καθαρισμός και απομόλυνση από βιολογικούς παράγοντες και, κατά περίπτωση, αδρανιοποίηση βιολογικών υλικών) τεκμηριώνονται δεόντως. Η διαδικασία καθαρισμού πριν από το στάδιο της απομόλυνσης από βιολογικούς παράγοντες είναι απαραίτητη, καθώς τυχόν κατάλοιπα που παραμένουν ενδέχεται να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας απομόλυνσης. Πρέπει να αποδεικνύεται ότι οι χρησιμοποιούμενοι παράγοντες καθαρισμού και απομόλυνσης δεν έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στο προϊόν που παράγεται εντός του RABS ή του συστήματος απομόνωσης.

- α) Απαιτήσεις για τα συστήματα απομόνωσης: Η διαδικασία απομόλυνσης του εσωτερικού χώρου από βιολογικούς παράγοντες αυτοματοποιείται, επικυρώνεται και ελέγχεται εντός καθορισμένων παραμέτρων κύκλου και περιλαμβάνει σποριοκτόνο παράγοντα σε κατάλληλη μορφή (π.χ. αέρια ή ατμοποιημένη μορφή). Τα γάντια απλώνονται κατάλληλα, με τα δάχτυλα διαχωρισμένα, ώστε να εξασφαλίζεται η επαφή με τον παράγοντα. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι (καθαρισμός και απομόλυνση με σποριοκτόνο) απαλλάσσουν τις εσωτερικές επιφάνειες και την κρίσιμη ζώνη του συστήματος απομόνωσης από βιώσιμους μικροοργανισμούς.

- β) Απαιτήσεις για τα συστήματα RABS: Η απολύμανση με σποριοκτόνο περιλαμβάνει την τακτική εφαρμογή σποριοκτόνου παράγοντα με τη χρήση μεθόδου που έχει επικυρωθεί και για την οποία έχει αποδειχθεί ότι καλύπτει όλες τις περιοχές των εσωτερικών επιφανειών και εξασφαλίζει κατάλληλο περιβάλλον για άσηπτη επεξεργασία.

III.4. Έλεγχος καταλληλότητας καθαρών αιθουσών και εξοπλισμού καθαρού αέρα

III.4.1. Οι καθαρές αίθουσες και ο εξοπλισμός καθαρού αέρα, όπως μονάδες μονοκατευθυντικής ροής αέρα⁽⁸⁾, συστήματα RABS και συστήματα απομόνωσης, που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή στείρων προϊόντων και την άσηπτη παρασκευή, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα ανάλογα με τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος. Κάθε παρασκευαστική εργασία απαιτεί κατάλληλο επίπεδο περιβαλλοντικής καθαρότητας σε κατάσταση λειτουργίας, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης του προϊόντος ή των υλικών υπό χειρισμό. Διατηρούνται επίσης κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας σε κατάσταση αδράνειας και σε κατάσταση λειτουργίας.

III.4.2. Οι καθαρές αίθουσες και ο εξοπλισμός καθαρού αέρα ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους σύμφωνα με το παράρτημα V. Μέσω του ελέγχου καταλληλότητας των καθαρών αιθουσών και του εξοπλισμού καθαρού αέρα κρίνεται ο βαθμός συμμόρφωσης χαρακτηρισμένης καθαρής αίθουσας ή εξοπλισμού καθαρού αέρα ως προς τις σχετικές απαιτήσεις που αφορούν την προβλεπόμενη χρήση του⁽⁹⁾. Τα ακόλουθα αποτελούν μέρος των απαιτήσεων ελέγχου καταλληλότητας (κατά περίπτωση για τον σχεδιασμό / τη λειτουργία της εγκατάστασης):

- δοκιμές διαρροής και ακεραιότητας εγκατεστημένου συστήματος φίλτρων·
- δοκιμές ροής αέρα – όγκος και ταχύτητα·
- δοκιμή διαφοράς πίεσης αέρα·
- δοκιμή και οπτική αναπαράσταση της κατεύθυνσης της ροής αέρα·
- μικροβιακή αερομεταφερόμενη και επιφανειακή μόλυνση·
- δοκιμή μέτρησης θερμοκρασίας·
- δοκιμή σχετικής υγρασίας·
- δοκιμή ανάκτησης·
- δοκιμή συγκράτησης διαρροών.

III.4.3. Ο χαρακτηρισμός των καθαρών αιθουσών αποτελεί μέρος του ελέγχου καταλληλότητας των αιθουσών. Κατά τον χαρακτηρισμό μιας καθαρής αίθουσας, το επίπεδο καθαρότητας του αέρα αξιολογείται με μέτρηση της συγκέντρωσης ολικών σωματιδίων. Οι δραστηριότητες χαρακτηρισμού προγραμματίζονται και εκτελούνται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να αποφεύγονται τυχόν επιπτώσεις στην ποιότητα της διεργασίας ή του προϊόντος. Για παράδειγμα, ο αρχικός χαρακτηρισμός πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια προσομοιωμένων εργασιών ενώ ο επαναχαρακτηρισμός πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια προσομοιωμένων εργασιών ή προσομοιωμένης άσηπτης διεργασίας.

III.4.4. Για τον χαρακτηρισμό μιας καθαρής αίθουσας μετρείται η συνολική ποσότητα σωματιδίων μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου από 0,5 και 5 μm. Η μέτρηση αυτή εκτελείται τόσο σε κατάσταση αδράνειας όσο και κατά την προσομοίωση εργασιών σύμφωνα με τα όρια που καθορίζονται στον πίνακα 1.

- Η «κατάσταση αδράνειας» είναι η κατάσταση κατά την οποία έχουν εγκατασταθεί πλήρως όλες οι παροχές, συμπεριλαμβανομένου τυχόν λειτουργικού συστήματος HVAC, με τον κύριο εξοπλισμό παρασκευής εγκατεστημένο όπως ορίζεται αλλά όχι σε λειτουργία και χωρίς να υπάρχει προσωπικό στην αίθουσα.
- Τα συνολικά όρια σωματιδίων που αναφέρονται στον πίνακα 1 για την κατάσταση αδράνειας επιτυγχάνονται μετά από περίοδο καθαρισμού μετά την ολοκλήρωση των εργασιών και των δραστηριοτήτων εκκαθάρισης/καθαρισμού της γραμμής. Η περίοδος καθαρισμού (τιμή καθοδήγησης: μικρότερη από 20 λεπτά) προσδιορίζεται κατά τον χαρακτηρισμό των αιθουσών, τεκμηριώνεται και τηρείται κατά τις διαδικασίες για την αποκατάσταση της κατάλληλης κατάστασης καθαρότητας σε περίπτωση διαταραχής κατά τις εργασίες.

⁽⁸⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «μονάδα μονοκατευθυντικής ροής αέρα» νοείται θάλαμος που τροφοδοτείται με φιλτραρισμένη μονοκατευθυντική ροή αέρα. Η έννοια είναι αντίστοιχη της «μονάδας στρωτής ροής αέρα».

⁽⁹⁾ Σημειώνεται ότι ο έλεγχος καταλληλότητας των καθαρών αιθουσών είναι διαφορετική διαδικασία από την περιβαλλοντική παρακολούθηση.

- Η «κατάσταση λειτουργίας» είναι η κατάσταση κατά την οποία η εγκατάσταση της καθαρής αίθουσας είναι πλήρης, το σύστημα HVAC είναι πλήρως λειτουργικό, ο εξοπλισμός έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί με τον καθορισμένο από τον κατασκευαστή τρόπο λειτουργίας, και ο μέγιστος αριθμός μελών του προσωπικού παρίσταται και επιτελεί ή προσομοιώνει συνήθεις επιχειρησιακές εργασίες.

Πίνακας 1

Ανώτατη επιτρεπόμενη συγκέντρωση ολικών σωματιδίων για τον χαρακτηρισμό

Βαθμίδα	Ανώτατα όρια για τα ολικά σωματίδια $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Ανώτατα όρια για τα ολικά σωματίδια $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	σε αδράνεια	σε λειτουργία	σε αδράνεια	σε λειτουργία
A	3 520	3 520	Δεν προσδιορίζεται ⁽¹⁾	Δεν προσδιορίζεται ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Δεν προσδιορίζεται ⁽¹⁾	2 930
Γ	352 000	3 520 000	2 930	29 300
Δ	3 520 000	Δεν προκαθορίζεται ⁽²⁾	29 300	Δεν προκαθορίζεται ⁽²⁾

⁽¹⁾ Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χαρακτηρισμού που περιλαμβάνει σωματίδια των 5 μm , κατά περίπτωση, σύμφωνα με τη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης ή τις ιστορικές τάσεις.

⁽²⁾ Δεν προκαθορίζονται όρια σε κατάσταση λειτουργίας για τη βαθμίδα Δ. Ο παρασκευαστής καθορίζει σχετικά όρια για την κατάσταση λειτουργίας βάσει εκτίμησης κινδύνου και δεδομένων ρουτίνας, κατά περίπτωση.

- III.4.5. Για τον χαρακτηρισμό της καθαρής αίθουσας τηρείται ο ελάχιστος αριθμός και η θέση σημείων δειγματοληψίας όπως ορίζονται στο πρότυπο ISO 14644 μέρος 1. Για την περιοχή άσηπτης επεξεργασίας και το περιβάλλον περικείμενου χώρου (περιοχές βαθμίδας A και B αντίστοιχα), εξετάζεται το ενδεχόμενο καθορισμού πρόσθετων σημείων δειγματοληψίας όπως αρμόζει λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων, και αξιολογούνται όλες οι κρίσιμες περιοχές επεξεργασίας, όπως το σημείο πλήρωσης και οι λεκάνες τροφοδοσίας πωμάτων περιεκτών. Οι κρίσιμες θέσεις επεξεργασίας καθορίζονται βάσει τεκμηριωμένης εκτίμησης κινδύνου και γνώσης της διεργασίας και των εργασιών που θα εκτελούνται στην περιοχή.

- III.4.6. Η ταχύτητα του αέρα που παρέχεται από τα συστήματα μονοκατευθυντικής ροής αέρα δικαιολογείται σαφώς στο πρωτόκολλο ελέγχου καταλληλότητας, όπως και η θέση μέτρησης της ταχύτητας του αέρα. Η ταχύτητα του αέρα ρυθμίζεται, μετριέται και διατηρείται ώστε να διασφαλίζεται ότι η κατάλληλη μονοκατευθυντική κίνηση του αέρα παρέχει προστασία για το προϊόν και τα ανοικτά συστατικά στοιχεία στη θέση εργασίας (π.χ. όταν πραγματοποιούνται εργασίες υψηλού κινδύνου και όπου το προϊόν και/ή τα συστατικά στοιχεία είναι εκτεθειμένα). Τα συστήματα μονοκατευθυντικής ροής αέρα παρέχουν ομοιογενή ταχύτητα αέρα μεταξύ 0,36–0,54 m/s (τιμή καθοδήγησης) στη θέση εργασίας, εκτός εάν διαφορετική τιμή δικαιολογείται επιστημονικά στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης. Οι μελέτες οπτικής αναπαράστασης της ροής του αέρα συσχετίζονται με τη μέτρηση της ταχύτητας του αέρα.

- III.4.7. Το επίπεδο μικροβιακής μόλυνσης των καθαρών αιθουσών προσδιορίζεται στο πλαίσιο του ελέγχου καταλληλότητας της αίθουσας. Ο αριθμός των θέσεων δειγματοληψίας βασίζεται σε τεκμηριωμένη εκτίμηση κινδύνου και στα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον χαρακτηρισμό των αιθουσών, τις μελέτες οπτικής αναπαράστασης του αέρα και τις γνώσεις σχετικά με τη διεργασία και τις εργασίες που εκτελούνται στην εκάστοτε περιοχή. Τα ανώτατα όρια μικροβιακής μόλυνσης κατά τον έλεγχο καταλληλότητας για κάθε βαθμίδα παρατίθενται στον πίνακα 2. Ο έλεγχος καταλληλότητας συμπεριλαμβάνει τόσο την κατάσταση αδράνειας όσο και την κατάσταση λειτουργίας.

Πίνακας 2

Ανώτατο επιτρεπόμενο επίπεδο μικροβιακής μόλυνσης κατά τον έλεγχο καταλληλότητας

Βαθμίδα	CFU (°) /m ³ δείγματος αέρα	Τρυβλία καθίζησης (διάμετρος 90 mm) CFU/4 ώρες (°)	Τρυβλία επαφής (διάμετρος 55 mm) CFU/τρυβλίο
A	Καθόλου ανάπτυξη		
B	10	5	5
Γ	100	50	25
Δ	200	100	50

(°) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «μονάδα σχηματισμού αποικιών» ή «CFU» νοείται μία ανιχνεύσιμη αποικία που προέρχεται από έναν ή περισσότερους μικροοργανισμούς. Οι μονάδες σχηματισμού αποικιών εκφράζονται συνήθως ως CFU ανά ml για υγρά δείγματα, CFU ανά m³ για δείγματα αέρα και CFU ανά δείγμα για δείγματα που λαμβάνονται σε στερεό μέσο, όπως τρυβλία καθίζησης ή επαφής.

(°) Τα τρυβλία καθίζησης παραμένουν εκτεθειμένα καθ' όλη τη διάρκεια των εργασιών και αλλάζονται ανάλογα με τις ανάγκες μετά από 4 ώρες κατ' ανώτατο όριο. Ο χρόνος έκθεσης βασίζεται σε μελέτες ανάκτησης και δεν είναι τέτοιος ώστε να προκαλείται αποξήρανση του χρησιμοποιούμενου θρεπτικού υλικού.

Σημείωση 1: Για τον έλεγχο καταλληλότητας της περιοχής μιας συγκεκριμένης βαθμίδας χρησιμοποιούνται όλες οι μέθοδοι που αναφέρονται στον πίνακα για τη συγκεκριμένη βαθμίδα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί κάποια από τις μεθόδους που παρατίθενται στον πίνακα ή εάν χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές μέθοδοι, η προσέγγιση που ακολουθείται δικαιολογείται δεόντως.

Σημείωση 2: Τα όρια εφαρμόζονται βάσει τιμών CFU σε ολόκληρο το έγγραφο. Εάν χρησιμοποιούνται διαφορετικές ή νέες τεχνολογίες που παρουσιάζουν αποτελέσματα με τρόπο άλλον από τις CFU, ο παρασκευαστής δικαιολογεί επιστημονικά τα εφαρμοζόμενα όρια και, όπου είναι δυνατόν, τα συσχετίζει με τις CFU.

Σημείωση 3: Για τον έλεγχο καταλληλότητας του ιματισμού του προσωπικού, ισχύουν τα όρια που προβλέπονται στον πίνακα 6 για τα τρυβλία επαφής και τα αποτυπώματα γαντιών.

Σημείωση 4: Οι μέθοδοι δειγματοληψίας δεν ενέχουν κίνδυνο μόλυνσης των εργασιών παρασκευής.

III.4.8. Επανελέγχος καταλληλότητας των καθαρών αιθουσών και του εξοπλισμού καθαρού αέρα πραγματοποιείται κατά περιόδους σύμφωνα με καθορισμένες διαδικασίες. Ο επανελέγχος καταλληλότητας περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

- χαρακτηρισμός καθαρής αιθουσας (συγκέντρωση ολικών σωματιδίων)·
- δοκιμή ακεραιότητας τελικών φίλτρων·
- μέτρηση όγκου ροής αέρα·
- επαλήθευση διαφοράς πίεσης αέρα μεταξύ αιθουσών·
- δοκιμή ταχύτητας αέρα: η δοκιμή αυτή απαιτείται για τις ζώνες πλήρωσης που τροφοδοτούνται με μονοκατευθυντική ροή αέρα (π.χ. κατά την πλήρωση προϊόντων με τελική αποστείρωση ή για περικλειμένους χώρους βαθμίδας A και RABS). Στην περίπτωση περιοχών βαθμίδων B, Γ και Δ, η διεξαγωγή της δοκιμής ταχύτητας του αέρα βασίζεται σε εκτίμηση κινδύνου, η οποία τεκμηριώνεται στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης. Τέλος, για βαθμίδες με μη μονοκατευθυντική ροή αέρα, η δοκιμή ταχύτητας αέρα αντικαθίσταται από δοκιμή μέτρησης ανάκτησης.

III.4.9. Το ανώτατο χρονικό διάστημα για τον επανελέγχος καταλληλότητας των περιοχών βαθμίδας A και B είναι 6 μήνες, ενώ για τις περιοχές βαθμίδας Γ και Δ το ανώτατο χρονικό διάστημα για επανελέγχος καταλληλότητας είναι 12 μήνες.

Επιπλέον, μετά την ολοκλήρωση κάθε διορθωτικού μέτρου που εφαρμόζεται για την αποκατάσταση της συμμόρφωσης του εξοπλισμού ή των χώρων ή, κατά περίπτωση, μετά από αλλαγές στον εξοπλισμό, στους χώρους ή στις διεργασίες διενεργείται και πάλι ενδεδειγμένος επανελέγχος καταλληλότητας που συνίσταται τουλάχιστον στις ανωτέρω δοκιμές. Παραδείγματα αλλαγών που απαιτούν επανελέγχος καταλληλότητας είναι μια διακοπή της κίνησης του αέρα που επηρεάζει τη λειτουργία της εγκατάστασης, μια αλλαγή στον σχεδιασμό της καθαρής αιθουσας ή των παραμέτρων ρύθμισης λειτουργίας του συστήματος HVAC, ή οι δραστηριότητες συντήρησης που επηρεάζουν τη λειτουργία της εγκατάστασης (π.χ. αλλαγή τελικών φίλτρων).

III.5. Απολύμανση

- III.5.1. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην απολύμανση των καθαρών αιθουσών. Συγκεκριμένα, οι καθαρές αίθουσες καθαρίζονται και απολυμαίνονται επιμελώς σύμφωνα με γραπτό πρόγραμμα. Χρησιμοποιούνται περισσότεροι του ενός τύποι απολυμαντικού για να εξασφαλίζεται ότι, όταν αυτοί έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης, η συνδυασμένη χρήση τους είναι αποτελεσματική κατά των βακτηρίων και των μυκήτων. Η απολύμανση περιλαμβάνει την περιοδική χρήση σποριοκτόνου παράγοντα. Διενεργείται τακτικά παρακολούθηση για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος απολύμανσης και για τον εντοπισμό μεταβολών στα είδη μικροβιακής χλωρίδας (π.χ. μικροοργανισμοί ανθεκτικοί στο σχήμα απολύμανσης που χρησιμοποιείται κατά τον χρόνο εκείνο).

Για να είναι αποτελεσματική η απολύμανση, απαιτείται προηγούμενος καθαρισμός για την εξάλειψη της επιφανειακής μόλυνσης. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόζεται διαδικασία καθαρισμού για την αποτελεσματική απομάκρυνση των υπολειμμάτων του απολυμαντικού.

- III.5.2. Η διαδικασία απολύμανσης επικυρώνεται. Μελέτες επικύρωσης καταδεικνύουν την καταλληλότητα και την αποτελεσματικότητα των απολυμαντικών όταν χρησιμοποιούνται με τον συγκεκριμένο τρόπο και πάνω στο συγκεκριμένο υλικό επιφάνειας, ή αντιπροσωπευτικό υλικό εφόσον αυτό δικαιολογείται, και επιβεβαιώνουν την καθορισμένη διάρκεια ζωής των παρασκευασμένων διαλυμάτων κατά τη χρήση.

- III.5.3. Τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται σε περιοχές βαθμίδας Α και Β είναι στείρα πριν από τη χρήση. Τα απολυμαντικά που χρησιμοποιούνται σε περιοχές βαθμίδας Γ και Δ ενδεχομένως πρέπει να είναι και αυτά στείρα, όταν αυτό κρίνεται σκόπιμο βάσει της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης. Όταν τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά αραιώνονται/παρασκευάζονται από τον παρασκευαστή του στείρου προϊόντος, αυτό γίνεται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να αποτρέπεται η μόλυνση, ενώ η μικροβιακή μόλυνση παρακολουθείται. Τα αραιωμένα διαλύματα φυλάσσονται μέσα σε περιέκτες που έχουν προηγουμένως καθαριστεί (και αποστειρωθεί, κατά περίπτωση) και αποθηκεύονται μόνο για το σχετικό καθορισμένο χρονικό διάστημα. Εάν τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά παρέχονται έτοιμα προς χρήση, τα αποτελέσματα που παρέχονται στα πιστοποιητικά ανάλυσης ή συμμόρφωσης μπορούν να γίνουν δεκτά με την επιφύλαξη της επιτυχούς ολοκλήρωσης του ενδεδειγμένου ελέγχου καταλληλότητας του προμηθευτή.

- III.5.4. Όταν χρησιμοποιείται υποκαπνισμός ή απολύμανση με ατμούς (π.χ. υπεροξείδιο του υδρογόνου σε φάση ατμού) καθαρών αιθουσών και των σχετικών επιφανειών, εξετάζεται και επικυρώνεται η αποτελεσματικότητα του παράγοντα υποκαπνισμού και του χρησιμοποιούμενου συστήματος διασποράς.

ΤΜΗΜΑ IV

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

- IV.1. Διατίθεται γραπτή και λεπτομερής περιγραφή του εξοπλισμού (συμπεριλαμβανομένων διαγραμμάτων διεργασίας και οργάνων, όπου αρμόζει). Η περιγραφή αυτή αποτελεί μέρος της δέσμης εγγράφων του αρχικού ελέγχου καταλληλότητας και διατηρείται επικαιροποιημένη.

- IV.2. Καθορίζονται απαιτήσεις παρακολούθησης του εξοπλισμού στο πλαίσιο του ελέγχου καταλληλότητας. Τα περιστατικά συναγερμού που αφορούν διεργασίες και εξοπλισμό αναγνωρίζονται και αξιολογούνται ως προς τις τάσεις μεταβολής. Η συχνότητα με την οποία αξιολογούνται οι συναγερμοί βασίζεται στην κρισιμότητά τους (οι κρίσιμοι συναγερμοί εξετάζονται αμέσως).

- IV.3. Στο μέτρο του δυνατού, ο εξοπλισμός, τα εξαρτήματα και οι υπηρεσίες σχεδιάζονται και εγκαθίστανται κατά τρόπο ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να μπορούν να πραγματοποιούνται εκτός της καθαρής αίθουσας. Εάν χρειάζεται συντήρηση εντός της καθαρής αίθουσας και δεν μπορούν να τηρηθούν τα απαιτούμενα πρότυπα καθαρότητας και/ή ασηψίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο λήψης προφυλάξεων όπως ο περιορισμός της πρόσβασης στον χώρο εργασίας σε συγκεκριμένο προσωπικό ή η κατάρτιση σαφώς καθορισμένων πρωτοκόλλων εργασίας και διαδικασιών συντήρησης. Εξετάζεται επίσης το ενδεχόμενο επιπρόσθετου καθαρισμού, απολύμανσης και περιβαλλοντικής παρακολούθησης. Εάν απαιτείται αποστείρωση εξοπλισμού, αυτή πραγματοποιείται μετά από πλήρη επανασυναρμολόγηση, εφόσον είναι δυνατόν.

- IV.4. Επικυρώνεται η ικανότητα της διαδικασίας καθαρισμού να απομακρύνει τυχόν υπολείμματα ή ρύπους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την αποτελεσματικότητα του χρησιμοποιούμενου απολυμαντικού παράγοντα και να περιορίζει στο ελάχιστο τη χημική, μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση του προϊόντος κατά τη διεργασία και πριν από την απολύμανση.

- IV.5. Για τις άσηπτες διεργασίες, τα μέρη που έρχονται σε άμεση και έμμεση επαφή με το προϊόν αποστειρώνονται. Για τους σκοπούς της συμμόρφωσης με την απαίτηση αυτή, ως «μέρη που έρχονται σε άμεση επαφή με το προϊόν» νοούνται τα μέρη του εξοπλισμού από τα οποία διέρχεται το προϊόν, όπως βελόνες ή αντλίες πλήρωσης, ενώ ως «μέρη που έρχονται σε έμμεση επαφή με το προϊόν» νοούνται τα μέρη του εξοπλισμού που δεν έρχονται σε επαφή με το προϊόν αλλά ενδέχεται να έρθουν σε επαφή με άλλες αποστειρωμένες επιφάνειες που είναι κρίσιμες για τη συνολική στεριότητα του προϊόντος (π.χ. αποστειρωμένα αντικείμενα όπως λεκάνες και οδηγοί πωμάτων και αποστειρωμένα συστατικά στοιχεία).
- IV.6. Όλος ο εξοπλισμός, όπως οι κλίβανοι αποστείρωσης, τα συστήματα εξαερισμού (συμπεριλαμβανομένων των φίλτρων αέρα) και τα συστήματα νερού υπόκεινται σε έλεγχο καταλληλότητας, παρακολούθηση και προγραμματισμένη συντήρηση. Η επαναφορά τους σε χρήση μετά την ολοκλήρωση της συντήρησης υπόκειται σε έγκριση.
- IV.7. Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί έκτακτη συντήρηση εξοπλισμού που είναι κρίσιμης σημασίας για τη στεριότητα του προϊόντος, διενεργείται και καταγράφεται εκτίμηση των πιθανών επιπτώσεων της στη στεριότητα του προϊόντος.
- IV.8. Δεν επιτρέπεται η διέλευση ιμάντων μεταφοράς διαμέσου διαχωριστικών μεταξύ μιας περιοχής βαθμίδας Α ή Β και μιας περιοχής επεξεργασίας χαμηλότερης καθαρότητας αέρα, εκτός εάν ο ίδιος ο ιμάντας αποστειρώνεται συνεχώς (π.χ. μέσα σε σήραγγα αποστείρωσης).
- IV.9. Οι μετρητές σωματιδίων, συμπεριλαμβανομένων των σωλήνων δειγματοληψίας, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους. Λαμβάνονται υπόψη οι προδιαγραφές που συνιστά ο κατασκευαστής για τη διάμετρο και την ακτίνα καμπής του σωλήνα. Το μήκος του σωλήνα δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνει το 1 m, εκτός εάν δικαιολογείται η επιλογή διαφορετικού μήκους, και ο αριθμός των καμπών περιορίζεται στο ελάχιστο. Για σκοπούς χαρακτηρισμού χρησιμοποιούνται φορητοί μετρητές σωματιδίων με μικρό μήκος σωλήνα δειγματοληψίας. Σε μονοκατευθυντικά συστήματα ροής αέρα χρησιμοποιούνται κεφαλές ισοκινητικής δειγματοληψίας⁽¹⁰⁾. Οι κεφαλές αυτές προσανατολίζονται κατάλληλα και τοποθετούνται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στην κρίσιμη θέση, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα δείγματα είναι αντιπροσωπευτικά.

ΤΜΗΜΑ V

ΠΑΡΟΧΕΣ

- V.1. **Γενικές απαιτήσεις**
- V.1.1. Η φύση και η έκταση των ελέγχων που εφαρμόζονται στα συστήματα παροχών είναι ανάλογες με τον κίνδυνο που παρουσιάζει η παροχή για την ποιότητα του προϊόντος. Ο αντίκτυπος της παροχής στην ποιότητα του προϊόντος προσδιορίζεται μέσω εκτίμησης κινδύνου και τεκμηριώνεται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.
- Γενικά θεωρείται ότι οι ακόλουθες παροχές συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο:
- παροχές που έρχονται σε άμεση επαφή με το προϊόν, π.χ. νερό για πλύση και έκπλυση, αέρια και ατμός για αποστείρωση·
 - υλικά που έρχονται σε επαφή και θα αποτελέσουν τελικά μέρος του προϊόντος·
 - επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν·
 - παροχές που επηρεάζουν άμεσα το προϊόν κατ' άλλον τρόπο.
- V.1.2. Οι παροχές σχεδιάζονται, εγκαθίστανται, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα, λειτουργούν, συντηρούνται και παρακολουθούνται κατά τρόπο που διασφαλίζει ότι το σύστημα παροχής λειτουργεί όπως αναμένεται.
- V.1.3. Τα αποτελέσματα για κρίσιμες παραμέτρους και κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας των παροχών που συνδέονται με υψηλό κίνδυνο υπόκεινται σε τακτική ανάλυση τάσεων μεταβολής ώστε να διασφαλίζεται ότι οι δυνατότητες του συστήματος παραμένουν κατάλληλες.

⁽¹⁰⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «κεφαλή ισοκινητικής δειγματοληψίας» νοείται μια κεφαλή δειγματοληψίας που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να διαταράσσει όσο το δυνατόν λιγότερο τον αέρα και να εισέρχονται στο ακροφύσιο τα ίδια σωματίδια που θα διέρχονταν από την περιοχή εάν το ακροφύσιο δεν υπήρχε [δηλαδή συνθήκες δειγματοληψίας υπό τις οποίες η μέση ταχύτητα του αέρα που εισέρχεται στο στόμιο εισόδου του σωλήνα δειγματοληψίας είναι σχεδόν η ίδια ($\pm 20\%$) με τη μέση ταχύτητα ροής του αέρα στη συγκεκριμένη θέση].

V.1.4. Τηρούνται αρχεία της εγκατάστασης του συστήματος παροχής καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του συστήματος παροχής, με σχέδια και διαγράμματα, υλικά κατασκευής και προδιαγραφές του συστήματος. Στις σημαντικές πληροφορίες που τηρούνται περιλαμβάνονται οι εξής:

- κατεύθυνση ροής, κλίση, διάμετρος και μήκος αγωγών·
- λεπτομερή στοιχεία για δεξαμενές και δοχεία·
- βαλβίδες, φίλτρα, αποχετεύσεις, σημεία δειγματοληψίας και σημεία χρήσης.

V.1.5. Δεν πρέπει να υπάρχουν σωλήνες, αγωγοί ή άλλες παροχές στις καθαρές αίθουσες. Εάν η παρουσία τους είναι αναπόφευκτη, τότε αυτά τοποθετούνται έτσι ώστε να μη δημιουργούνται εσοχές, ασφράγιστα ανοίγματα ή επιφάνειες που καθαρίζονται δύσκολα. Επιπλέον, η εγκατάσταση γίνεται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να επιτρέπει τον καθαρισμό και την απολύμανση της εξωτερικής επιφάνειας των σωλήνων.

V.2. **Συστήματα παροχής νερού** ⁽¹⁾

V.2.1. Οι μονάδες επεξεργασίας και τα συστήματα διανομής νερού σχεδιάζονται, κατασκευάζονται, εγκαθίστανται, τίθενται σε χρήση, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα, παρακολουθούνται και συντηρούνται κατά τρόπο ώστε να αποτρέπεται η μικροβιολογική μόλυνση και να εξασφαλίζεται αξιόπιστη πηγή νερού κατάλληλης ποιότητας. Λαμβάνονται ιδίως μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου παρουσίας σωματιδίων, μικροβιακής μόλυνσης / διάδοσης μικροβίων και παρουσίας ενδοτοξινών/πυρετογόνων (π.χ. κλίση σωληνώσεων τέτοια ώστε να εξασφαλίζεται πλήρης αποστράγγιση, αποφυγή τμημάτων σωληνώσεων με στάσιμο νερό ⁽¹²⁾). Όταν το σύστημα περιλαμβάνει φίλτρα, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση και τη συντήρησή τους.

V.2.2. Τα συστήματα παροχής νερού ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα και επικυρώνονται ώστε να διατηρούν τα κατάλληλα επίπεδα φυσικού, χημικού και μικροβιακού ελέγχου, λαμβανομένης υπόψη της επίδρασης των εποχικών διακυμάνσεων.

V.2.3. Η ροή του νερού πρέπει να παραμένει τυρβώδης μέσα στους σωλήνες των συστημάτων διανομής νερού, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος προσκόλλησης μικροβίων και επακόλουθου σχηματισμού βιομεμβράνης. Ο ρυθμός ροής προσδιορίζεται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας και παρακολουθείται τακτικά.

V.2.4. Ύδωρ για ενέσιμα παράγεται από νερό που πληροί τις προδιαγραφές που ορίζονται κατά τη διαδικασία ελέγχου καταλληλότητας και αποθηκεύεται και διανέμεται κατά τρόπο που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβίων (π.χ. μέσω διαρκούς κυκλοφορίας σε θερμοκρασία άνω των 70 °C). Επιπλέον, ύδωρ για ενέσιμα παράγεται με απόσταξη ή με διαδικασία καθαρισμού ισοδύναμη με την απόσταξη, όπως η αντίστροφη ώσμωση σε συνδυασμό με άλλες κατάλληλες τεχνικές, όπως ο ηλεκτροαπιονισμός (EDI), η υπερδιήθηση ή η νανοδιήθηση.

V.2.5. Όταν οι δεξαμενές αποθήκευσης ύδατος για ενέσιμα είναι εξοπλισμένες με υδρόφοβα μικροβιοκρατή φίλτρα εξαερισμού, τα φίλτρα δεν αποτελούν πηγή μόλυνσης και η ακεραιότητα του φίλτρου ελέγχεται πριν από την εγκατάσταση και μετά τη χρήση. Εφαρμόζονται έλεγχοι για την πρόληψη του σχηματισμού συμπυκνώματος στο φίλτρο (π.χ. με θέρμανση).

V.2.6. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σχηματισμού βιομεμβράνης πραγματοποιείται αποστείρωση, απολύμανση ή αναγέννηση των συστημάτων παροχής νερού σύμφωνα με προκαθορισμένο χρονοδιάγραμμα, αλλά και ως διορθωτική ενέργεια στην περίπτωση που προκύψουν αποτελέσματα εκτός ορίων ή εκτός προδιαγραφών. Όταν χρησιμοποιούνται χημικά προϊόντα για την απολύμανση ενός συστήματος παροχής νερού, στη συνέχεια εκτελείται επικυρωμένη διαδικασία έκπλυσης. Επιπλέον, το νερό αναλύεται μετά την απολύμανση/αναγέννηση. Τα αποτελέσματα των χημικών αναλύσεων ελέγχονται πριν από την επαναφορά του συστήματος παροχής νερού σε χρήση και επαληθεύεται ότι τα αποτελέσματα της μικροβιολογικής ανάλυσης / ανάλυσης ενδοτοξινών πληρούν τις προδιαγραφές προτού εξεταστεί το ενδεχόμενο πιστοποίησης/αποδέσμευσης των παρτίδων που έχουν παρασκευαστεί με χρήση νερού από το σύστημα.

⁽¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «σύστημα παροχής νερού» νοείται ένα σύστημα για την παραγωγή, αποθήκευση και διανομή νερού, το οποίο συνήθως συμμορφώνεται με συγκεκριμένη ποιότητα φαρμακοποιίας (π.χ. κεκαθαρισμένο ύδωρ και ύδωρ για ενέσιμα).

⁽¹²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τμήμα σωληνώσεως με στάσιμο νερό» νοείται ένα τμήμα σωλήνα όπου δεν κυκλοφορεί υγρό (και όπου το υγρό μπορεί να παραμείνει στάσιμο), μήκους μεγαλύτερου από το τριπλάσιο της εσωτερικής διαμέτρου του σωλήνα.

- V.2.7. Διενεργείται τακτική και διαρκής χημική και μικροβιακή παρακολούθηση των συστημάτων παροχής νερού, έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι το νερό εξακολουθεί να πληροί τις απαιτήσεις της φαρμακοποιίας. Επίπεδα συναγερμού ορίζονται με βάση στοιχεία από τον αρχικό έλεγχο καταλληλότητας και κατόπιν επαναξιολογούνται περιοδικά με βάση τα στοιχεία που λαμβάνονται κατά τους επακόλουθους επανελέγχους καταλληλότητας, τη συνήθη παρακολούθηση και τις διερευνήσεις. Διενεργείται επανεξέταση των δεδομένων διαρκούς παρακολούθησης για τον εντοπισμό τυχόν δυσμενών τάσεων μεταβολής των επιδόσεων του συστήματος. Τα προγράμματα δειγματοληψίας βασίζονται σε στοιχεία από τον έλεγχο καταλληλότητας και λαμβάνουν υπόψη τις πιθανές τοποθεσίες δειγματοληψίας χείριστης περίπτωσης, διασφαλίζοντας ότι λαμβάνεται καθημερινά τουλάχιστον ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του νερού που χρησιμοποιείται για τις διεργασίες παρασκευής, καθώς και κάθε άλλη πρόσθετη απαίτηση που είναι ενδεχομένως αναγκαία σύμφωνα με τη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης. Για να διασφαλίζεται ότι λαμβάνονται αντιπροσωπευτικά δείγματα νερού για ανάλυση σε τακτική βάση, τα προγράμματα δειγματοληψίας καλύπτουν όλα τα σημεία εκροής και τα σημεία χρήσης ανά καθορισμένα διαστήματα.
- V.2.8. Τυχόν παροδικές αποκλίσεις πάνω από τα επίπεδα συναγερμού τεκμηριώνονται και επανεξετάζονται, και οδηγούν στη διενέργεια διερεύνησης προκειμένου να προσδιοριστεί αν η απόκλιση αποτελούσε ένα μόνο (μεμονωμένο) συμβάν ή εάν τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά δυσμενούς τάσης μεταβολής ή υποβάθμισης του συστήματος. Όλες οι παροδικές αποκλίσεις πάνω από τα όρια ανάλυσης δράσης διερευνώνται προκειμένου να προσδιοριστούν τα πιθανά βαθύτερα αίτια και τυχόν δυνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα των προϊόντων και στις παρασκευαστικές διεργασίες.
- V.2.9. Τα συστήματα ύδατος για ενέσιμα περιλαμβάνουν συστήματα διαρκούς παρακολούθησης παραμέτρων όπως ο ολικός οργανικός άνθρακας (TOC) και η αγωγιμότητα, καθώς οι παράμετροι αυτές συχνά αποτελούν καλύτερους δείκτες των συνολικών επιδόσεων του συστήματος απ' ό,τι η λήψη μεμονωμένων δειγμάτων. Οι θέσεις των αισθητήρων επιλέγονται βάσει του κινδύνου.
- V.2.10. Το νερό που χρησιμοποιείται στην παραγωγή συμμορφώνεται με την εκάστοτε ισχύουσα μονογραφία της σχετικής φαρμακοποιίας.
- V.3. **Χρήση ατμού ως μέσου άμεσης αποστείρωσης**
- V.3.1. Το νερό τροφοδοσίας προς τις ατμογεννήτριες καθαρού ατμού υποβάλλεται σε κατάλληλο καθαρισμό. Οι ατμογεννήτριες καθαρού ατμού σχεδιάζονται, ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα και χρησιμοποιούνται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να εξασφαλίζεται ότι η ποιότητα του παραγόμενου ατμού ανταποκρίνεται στα καθορισμένα επίπεδα χημικών ουσιών και ενδοτοξινών.
- V.3.2. Ο ατμός που χρησιμοποιείται ως μέσο άμεσης αποστείρωσης είναι κατάλληλης ποιότητας και δεν περιέχει πρόσθετα σε επίπεδο τέτοιο που να μπορεί να προκαλέσει μόλυνση προϊόντων ή εξοπλισμού. Στην περίπτωση ατμογεννητριών που προμηθεύουν καθαρό ατμό για την άμεση αποστείρωση υλικών ή επιφανειών που έρχονται σε επαφή με το προϊόν (π.χ. φορτία ειδών από σκληρά πορώδη υλικά προς αποστείρωση), το συμπύκνωμα ατμού πληροί τις απαιτήσεις της εκάστοτε ισχύουσας μονογραφίας της σχετικής φαρμακοποιίας για το ύδωρ για ενέσιμα (η μικροβιακή δοκιμή δεν είναι υποχρεωτική για τα συμπυκνώματα ατμού). Εφαρμόζεται επίσης κατάλληλο πρόγραμμα δειγματοληψίας ώστε να εξασφαλίζεται ότι λαμβάνεται αντιπροσωπευτικός καθαρός ατμός για ανάλυση σε τακτική βάση. Άλλες πτυχές της ποιότητας του καθαρού ατμού που χρησιμοποιείται για αποστείρωση αξιολογούνται περιοδικά ως προς επικυρωμένες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων –εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά– των αερίων που δεν σχηματίζουν συμπυκνώματα, της τιμής ξηρότητας (κλάσμα ξηρότητας) και της υπερθέρμανσης.
- V.4. **Αέρια και συστήματα κενού**
- V.4.1. Τα αέρια που έρχονται σε άμεση επαφή με το προϊόν ή με επιφάνειες του πρωτογενούς περιέκτη έχουν την κατάλληλη χημική, σωματιδιακή και μικροβιακή ποιότητα. Όλες οι σχετικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένης της περιεκτικότητας σε έλαια και νερό, προσδιορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση και τον τύπο του αερίου και τον σχεδιασμό του συστήματος παραγωγής του αερίου και, κατά περίπτωση, συμμορφώνονται με την εκάστοτε ισχύουσα μονογραφία της σχετικής φαρμακοποιίας ή τις απαιτήσεις ποιότητας του προϊόντος.

- V.4.2. Τα αέρια που χρησιμοποιούνται σε άσηπτες διεργασίες διηθούνται διαμέσου φίλτρου ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση⁽¹³⁾ (με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μm κατ' ανώτατο όριο) στο σημείο χρήσης. Όταν το φίλτρο χρησιμοποιείται κατά παρτίδες (π.χ. για τη διήθηση αερίου που χρησιμοποιείται ως υπερκείμενο προϊόντων για άσηπτη πλήρωση) ή ως φίλτρο αερισμού δοχείων προϊόντος, τα αποτελέσματα της δοκιμής ακεραιότητας επανεξετάζονται στο πλαίσιο της διαδικασίας πιστοποίησης/αποδέσμευσης παρτίδας. Τυχόν αγωγοί ή σωληνώσεις μεταφοράς που βρίσκονται μετά το τελικό φίλτρο αποστείρωσης αποστειρώνονται. Όταν χρησιμοποιούνται αέρια στη διεργασία, πραγματοποιείται περιοδικά μικροβιακή παρακολούθηση του αερίου στο σημείο χρήσης.
- V.4.3. Όταν το ενδεχόμενο αναρροής από συστήματα κενού ή πίεσης ενέχει δυνητικό κίνδυνο για το προϊόν, τοποθετούνται μηχανισμοί αποτροπής της αναρροής κατά τη διακοπή της λειτουργίας του συστήματος κενού ή πίεσης.
- V.5. **Συστήματα θέρμανσης και ψύξης και υδραυλικά συστήματα**
- V.5.1. Ο βασικός εξοπλισμός που σχετίζεται με υδραυλικά συστήματα ή συστήματα θέρμανσης και ψύξης τοποθετείται εκτός της αίθουσας πλήρωσης, όπου αυτό είναι δυνατόν. Εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι για τη συγκράτηση τυχόν διαφυγής ή διασταυρούμενης μόλυνσης που συνδέεται με τα ρευστά των συστημάτων αυτών.
- V.5.2. Εφαρμόζονται κατάλληλα συστήματα για να εξασφαλίζεται ότι ανιχνεύεται κάθε διαρροή από τα συστήματα αυτά, η οποία θα μπορούσε να συνιστά κίνδυνο για το προϊόν (π.χ. σύστημα ένδειξης διαρροής).

ΤΜΗΜΑ VI

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

- VI.1. Ο παρασκευαστής εξασφαλίζει ότι υπάρχει επαρκές προσωπικό, κατάλληλα ειδικευμένο, εκπαιδευμένο και πεπειραμένο στην παρασκευή και τις δοκιμές στείρων προϊόντων και σε όλες τις ειδικές τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στις εργασίες παρασκευής της εγκατάστασης.
- VI.2. Στις καθαρές αίθουσες εισέρχεται μόνο το ελάχιστο απαιτούμενο προσωπικό. Ο ανώτατος αριθμός χειριστών μέσα στις καθαρές αίθουσες καθορίζεται και τεκμηριώνεται. Κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων όπως ο αρχικός έλεγχος καταλληλότητας και η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας λαμβάνεται δεόντως υπόψη ο ανώτατος αριθμός χειριστών που επιτρέπεται να βρίσκονται στην καθαρή αίθουσα, ώστε να μην απειλείται η διασφάλιση της στεριότητας.
- VI.3. Όλο το προσωπικό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ασχολούνται με τον καθαρισμό, τη συντήρηση και την παρακολούθηση και εκείνων που έχουν πρόσβαση σε καθαρές αίθουσες, εκπαιδεύεται τακτικά σε πτυχές που αφορούν την παραγωγή στείρων προϊόντων και την άσηπτη παρασκευή, μεταξύ άλλων όσον αφορά την ένδυση και όσον αφορά βασικά στοιχεία μικροβιολογίας και υγιεινής, με ιδιαίτερη έμφαση στις πρακτικές καθαρής αίθουσας, την αντιμετώπιση των μολύνσεων, τις άσηπτες τεχνικές και την προστασία των στείρων προϊόντων (για τους χειριστές που εισέρχονται σε καθαρές αίθουσες βαθμίδας Β και/ή που παρεμβαίνουν στη βαθμίδα Α), και τις συνέπειες για τα ζώα που υποβάλλονται σε θεραπεία σε περίπτωση που το προϊόν δεν είναι στείρο ή δεν πληροί τις απαιτούμενες προδιαγραφές ποιότητας. Το επίπεδο της εκπαίδευσης εξαρτάται από την κρίσιμότητα της εργασίας και της περιοχής όπου εργάζεται το προσωπικό.
- VI.4. Το προσωπικό που έχει πρόσβαση σε περιοχές βαθμίδας Α και Β εκπαιδεύεται στην άσηπτη ένδυση και την άσηπτη συμπεριφορά. Η συμμόρφωση με τις διαδικασίες άσηπτης ένδυσης επιβεβαιώνεται μέσω αξιολόγησης πριν από την έναρξη των εργασιών τους και επαναξιολογείται περιοδικά (τουλάχιστον ετησίως). Η διαδικασία αξιολόγησης περιλαμβάνει τόσο οπτική όσο και μικροβιακή αξιολόγηση με τη χρήση θέσεων παρακολούθησης, όπως δάχτυλα με φορεμένα γάντια, πηγείς, θώρακας και κάλυμμα κεφαλής (μάσκα προσώπου/μέτωπο).

⁽¹³⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση» νοείται ένα φίλτρο το οποίο, όταν έχει επικυρωθεί κατάλληλα, είναι ικανό να απομακρύνει καθορισμένο προστιθέμενο μικροβιακό φορτίο από ένα υγρό ή αέριο, αποδίδοντας στείρο ρευστό εκροής. Τέτοια φίλτρα έχουν συνήθως μέγεθος πόρων ίσο ή μικρότερο από 0,22 μm.

- VI.5. Η χωρίς επίβλεψη πρόσβαση στις περιοχές βαθμίδας Α και Β όπου πραγματοποιούνται ή πρόκειται να πραγματοποιηθούν άσηπτες εργασίες περιορίζεται στο προσωπικό με τα κατάλληλα προσόντα, το οποίο έχει ολοκληρώσει επιτυχώς την αξιολόγηση άσηπτης ένδυσης και έχει συμμετάσχει σε επιτυχή προσομοίωση άσηπτης διεργασίας.

Το μη ειδικευμένο προσωπικό δεν επιτρέπεται να εισέρχεται σε καθαρές αίθουσες βαθμίδας Β ή βαθμίδας Α σε λειτουργία. Εάν χρειαστεί, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, οι παρασκευαστές θεσπίζουν γραπτές διαδικασίες που περιγράφουν πώς μπορεί μη ειδικευμένο προσωπικό να εισέλθει σε περιοχές βαθμίδας Β και Α. Εξουσιοδοτημένο πρόσωπο του παρασκευαστή επιβλέπει το μη ειδικευμένο προσωπικό κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων του και αξιολογεί τις επιπτώσεις που έχουν οι δραστηριότητες αυτές στην καθαρότητα της περιοχής. Η πρόσβαση των προσώπων αυτών αξιολογείται και καταγράφεται.

- VI.6. Εφαρμόζεται διαδικασία για τον αποκλεισμό μελών του προσωπικού με βάση πτυχές της διαρκούς αξιολόγησης και/ή τον εντοπισμό δυσμενούς τάσης μεταβολής από το πρόγραμμα παρακολούθησης του προσωπικού και/ή σε περίπτωση συμμετοχής σε αποτυχημένη προσομοίωση άσηπτης διεργασίας. Μετά τον αποκλεισμό, πραγματοποιείται επανεκπαίδευση και επανέλεγχος καταλληλότητας προτού επιτραπεί στον χειριστή να συμμετάσχει εκ νέου σε άσηπτες πρακτικές. Για τους χειριστές που εισέρχονται σε καθαρές αίθουσες βαθμίδας Β ή παρεμβαίνουν σε περιοχές βαθμίδας Α, συνιστάται ο επανέλεγχος καταλληλότητας να περιλαμβάνει τη συμμετοχή σε επιτυχή προσομοίωση άσηπτης διεργασίας.

- VI.7. Τα υψηλά πρότυπα ατομικής υγιεινής και καθαρότητας είναι ουσιώδους σημασίας. Εάν δηλωθεί από το σχετικό προσωπικό ή διαπιστωθεί κατ' άλλον τρόπο ότι υφίσταται ιατρική πάθηση που ενδέχεται να εισαγάγει αδικαιολόγητο μικροβιολογικό κίνδυνο, η πρόσβαση στην καθαρή αίθουσα απαγορεύεται. Οι ιατρικές παθήσεις και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για το προσωπικό που μπορεί να εισαγάγει μικροβιολογικό μικροβιακό κίνδυνο τεκμηριώνονται στις σχετικές διαδικασίες.

- VI.8. Το προσωπικό που ασχολείται με τον χειρισμό / την επεξεργασία υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή καλλιιεργειών μικροοργανισμών, εκτός εκείνων που χρησιμοποιούνται στην ήδη χρησιμοποιούμενη διεργασία παρασκευής, ή σε άλλες δραστηριότητες που ενδέχεται να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα (π.χ. μικροβιακή μόλυνση) δεν εισέρχεται σε καθαρές αίθουσες, εκτός εάν τηρηθούν και τεκμηριωθούν σαφώς καθορισμένες και αποτελεσματικές διαδικασίες απομόλυνσης και εισόδου.

- VI.9. Απαγορεύεται να εισάγονται στις καθαρές περιοχές ρολόγια χεριού, μακιγιάζ, κοσμήματα, άλλα προσωπικά αντικείμενα όπως κινητά τηλέφωνα και οποιοδήποτε άλλο περιττό αντικείμενο. Οι ηλεκτρονικές συσκευές που χρησιμοποιούνται σε καθαρές αίθουσες, π.χ. κινητά τηλέφωνα και ταμπλέτες, οι οποίες παρέχονται από τον παρασκευαστή αποκλειστικά για χρήση στις καθαρές αίθουσες, είναι αποδεκτές εφόσον είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να μπορούν να καθαρίζονται και να απολυμαίνονται κατάλληλα για τη βαθμίδα μέσα στην οποία χρησιμοποιούνται. Η χρήση και η απολύμανση τέτοιου εξοπλισμού περιλαμβάνονται στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης.

- VI.10. Η ένδυση και το πλύσιμο των χεριών για την είσοδο στις καθαρές αίθουσες πραγματοποιούνται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες σχεδιασμένες έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η μόλυνση των ενδυμάτων καθαρής αίθουσας και/ή η μεταφορά παραγόντων μόλυνσης στις καθαρές περιοχές.

- VI.11. Το είδος και η ποιότητα του ιματισμού είναι κατάλληλα για τη βαθμίδα της περιοχής εργασίας και τη διεργασία που εκτελείται εκεί. Ο ιματισμός φοριέται κατά τρόπο ώστε το προϊόν να προστατεύεται από τη μόλυνση. Όταν ο απαιτούμενος τύπος ιματισμού πρέπει να προστατεύει τον χειριστή από το προϊόν, διασφαλίζεται ότι δεν υπονομεύεται η προστασία του προϊόντος από μόλυνση.

Τα μάτια ελέγχονται οπτικά ως προς την καθαριότητα και την ακεραιότητά τους ακριβώς πριν και μετά την ένδυση. Η ακεραιότητα του ιματισμού ελέγχεται και κατά την έξοδο. Πριν από τη χρήση αποστειρωμένων ιματίων και καλυμμάτων οφθαλμών, επιβεβαιώνεται ότι αυτά έχουν υποβληθεί στη διαδικασία αποστείρωσης, ότι βρίσκονται εντός του καθορισμένου χρόνου διατήρησης και ότι η συσκευασία τους δεν έχει παραβιαστεί. Τα επαναχρησιμοποιήσιμα μάτια (συμπεριλαμβανομένων των καλυμμάτων οφθαλμών) αντικαθίστανται εάν εντοπιστεί βλάβη ή με καθορισμένη συχνότητα η οποία καθορίζεται κατά τις μελέτες ελέγχου καταλληλότητας. Για τον έλεγχο καταλληλότητας των ιματίων λαμβάνονται υπόψη τυχόν αναγκαίες απαιτήσεις δοκιμών ιματίων, συμπεριλαμβανομένης της φθοράς των ενδυμάτων που ενδέχεται να μην εντοπίζεται με οπτική μόνο επιθεώρηση.

VI.12. Ακολουθεί περιγραφή των ιματίων που απαιτούνται συνήθως, για κάθε βαθμίδα καθαρότητας:

α) Βαθμίδα Β (με πρόσβαση/παρέμβαση σε βαθμίδα Α):

- πριν από την ποδιά φοριούνται κατάλληλα ενδύματα που προορίζονται για χρήση κάτω από αποστειρωμένη στολή·
- κατά το ντύσιμο με αποστειρωμένα ιμάτια φοριούνται γάντια από λατέξ ή πλαστικό, κατάλληλα αποστειρωμένα, χωρίς ταλκ·
- τα αποστειρωμένα καλύμματα κεφαλής καλύπτουν όλα τα μαλλιά (συμπεριλαμβανομένης της τριχοφυΐας προσώπου) και, εάν δεν αποτελούν μέρος της στολής, χώνονται στον αυχένα της αποστειρωμένης στολής·
- φοριούνται αποστειρωμένες μάσκες προσώπου και αποστειρωμένα καλύμματα οφθαλμών (π.χ. γυαλιά) που καλύπτουν και περιβάλλουν όλο το δέρμα του προσώπου και αποτρέπουν την αποβολή σταγονιδίων και σωματιδίων·
- φοριούνται κατάλληλα αποστειρωμένα υποδήματα (π.χ. ψηλά ποδονάρια)·
- τα μπατζάκια του παντελονιού χώνονται μέσα στα υποδήματα και τα μανίκια του ιματίου χώνονται μέσα σε ένα δεύτερο ζευγάρι αποστειρωμένων γαντιών που φοριούνται πάνω από το ζευγάρι που φορέθηκε κατά το ντύσιμο με τη στολή·
- ο προστατευτικός ιματισμός ελαχιστοποιεί την αποβολή ινών ή σωματιδίων και συγκρατεί τα σωματίδια που αποβάλλονται από το σώμα. Η αποβολή σωματιδίων και η απόδοση των ιματίων ως προς τη συγκράτηση σωματιδίων αξιολογούνται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας του ιματίου·
- τα ιμάτια συσκευάζονται και διπλώνονται κατά τρόπο ώστε οι χειριστές να μπορούν να φορέσουν τη στολή χωρίς να αγγίξουν την εξωτερική επιφάνεια του ιματίου και χωρίς το ιμάτιο να αγγίξει το δάπεδο.

β) Βαθμίδα Γ:

- τα μαλλιά, τα γένια και τα μουστάκια καλύπτονται·
- φοριέται μονοκόμματη στολή ή χιτώνιο και παντελόνι, με ελαστικά περικάρπια και ψηλό λαιμό, και καταλλήλως αποστειρωμένα υποδήματα ή ποδονάρια· τα ιμάτια αυτά ελαχιστοποιούν την αποβολή ινών και σωματιδίων·
- ενδέχεται να απαιτείται χρήση και άλλων ιματίων, όπως γάντια και μάσκες προσώπου, σε περιοχές βαθμίδας Γ κατά την εκτέλεση δραστηριοτήτων που ενέχουν κίνδυνο μόλυνσης.

γ) Βαθμίδα Δ:

- τα μαλλιά, τα γένια και τα μουστάκια καλύπτονται·
- φοριούνται γενικές προστατευτικές στολές και καταλλήλως απολυμασμένα υποδήματα ή ποδονάρια·
- λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή της εισχώρησης παραγόντων μόλυνσης στην καθαρή αίθουσα από τον περιεχόμενο χώρο·
- ενδέχεται να απαιτείται χρήση και άλλων ιματίων, όπως γάντια και μάσκες προσώπου, σε περιοχές βαθμίδας Δ κατά την εκτέλεση δραστηριοτήτων που ενέχουν κίνδυνο μόλυνσης.

VI.13. Η ένδυση για τις καθαρές αίθουσες γίνεται σε αποδυτήρια κατάλληλου βαθμού καθαριότητας, ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση της καθαριότητας της στολής. Τα ενδύματα που έχουν φορεθεί σε εξωτερικούς χώρους, συμπεριλαμβανομένων των καλτσών (αλλά όχι των εσωρούχων), δεν επιτρέπεται να εισέρχονται σε αποδυτήρια που οδηγούν απευθείας σε περιοχές βαθμίδας Β και Γ. Επιπλέον, πριν από την είσοδο σε αποδυτήρια βαθμίδας Β και Γ φοριούνται μονοκόμματες στολές ή χιτώνια και παντελόνια με μακριά μανίκια και μπατζάκια, καθώς και κάλτσες που καλύπτουν τα πόδια, ειδικά για χρήση στους εσωτερικούς χώρους της εγκατάστασης. Οι ειδικές για την εγκατάσταση στολές και κάλτσες δεν παρουσιάζουν κίνδυνο μόλυνσης των αποδυτηρίων ή των διεργασιών.

- VI.14. Κάθε χειριστής φορά καθαρά, αποστειρωμένα προστατευτικά ιμάτια (με κάλυμμα οφθαλμών και μάσκα) κατάλληλου μεγέθους κάθε φορά που εισέρχεται σε περιοχές βαθμίδας Β ή Α. Το ανώτατο χρονικό διάστημα επί το οποίο μπορεί να φοριέται η αποστειρωμένη στολή προτού αντικατασταθεί κατά τη διάρκεια μιας βάρδιας ορίζεται στο πλαίσιο του ελέγχου καταλληλότητας του ιματίου.
- VI.15. Τα γάντια απολυμαίνονται τακτικά κατά τη διάρκεια των εργασιών. Τα ιμάτια και τα γάντια αλλάζονται αμέσως εάν φθαρουν κατά τρόπο ώστε να παρουσιάζουν κίνδυνο μόλυνσης του προϊόντος.
- VI.16. Τα επαναχρησιμοποιήσιμα ιμάτια καθαρής αΐθουσας καθαρίζονται σε πλυντήριο κατάλληλα χωρισμένο από τις εργασίες παραγωγής, με τη χρήση ελεγχμένης διαδικασίας που διασφαλίζει ότι ο ιματισμός δεν φθείρεται και δεν μολύνεται από ίνες ή σωματίδια κατά την επανειλημμένη πλύση. Τα χρησιμοποιούμενα πλυντήρια δεν δημιουργούν κίνδυνο μόλυνσης ή διασταυρούμενης μόλυνσης. Μετά το πλύσιμο και πριν από τη συσκευασία, τα ιμάτια επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν φθορές και ως προς την καθαριότητα. Οι διαδικασίες διαχείρισης ιματίων θεσπίζονται στο πλαίσιο του προγράμματος ελέγχου καταλληλότητας των ιματίων και καθορίζουν τον ανώτατο αριθμό κύκλων πλύσης και αποστείρωσης.
- VI.17. Οι δραστηριότητες που διεξάγονται σε καθαρές περιοχές και δεν είναι κρίσιμες για τις διεργασίες παραγωγής περιορίζονται στο ελάχιστο, ιδίως ενόσω διενεργούνται άσηπτες εργασίες. Προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική απόρριψη σωματιδίων και μικροοργανισμών, οι μετακινήσεις του προσωπικού πρέπει να γίνονται αργά, ελεγχόμενα και μεθοδικά. Οι χειριστές που εκτελούν άσηπτες εργασίες εφαρμόζουν διαρκώς άσηπτη τεχνική ώστε να αποφεύγονται οι διαταραχές στα ρεύματα αέρα, που ενδέχεται να εισαγάγουν αέρα χαμηλότερης ποιότητας στην κρίσιμη ζώνη. Επιπλέον, οι μετακινήσεις δίπλα στην κρίσιμη ζώνη περιορίζονται και η παρεμπόδιση της διαδρομής της μονοκατευθυντικής ροής (πρώτου) αέρα αποφεύγεται.

ΤΜΗΜΑ VII

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ

VII.1. Προϊόντα για τελική αποστείρωση ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Η προετοιμασία των συστατικών στοιχείων και των υλικών πραγματοποιείται σε καθαρή αΐθουσα βαθμίδας Δ τουλάχιστον, ώστε να περιορίζεται ο κίνδυνος μόλυνσης από μικρόβια, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα και σωματίδια και το προϊόν να είναι κατάλληλο για αποστείρωση. Ωστόσο, όταν το προϊόν διατρέχει υψηλό ή ασυνήθιστο κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης (π.χ. το προϊόν προάγει την ανάπτυξη μικροβίων, χρειάζεται να αφείλει μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από την πλήρωση του προϊόντος, ή το προϊόν δεν υποβάλλεται σε επεξεργασία κατά κύριο λόγο μέσα σε κλειστά δοχεία), τότε η παρασκευή πραγματοποιείται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ τουλάχιστον. Η παρασκευή αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πραγματοποιείται και αυτή σε περιβάλλον βαθμίδας Γ τουλάχιστον, πριν από την τελική αποστείρωση.

Κατά παρέκκλιση από το περιβάλλον βαθμίδας Γ όπως προβλέπεται ανωτέρω, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, π.χ. όταν η διαδικασία παρασκευής περιλαμβάνει την παραγωγή σκόνης ή κονιάματος που δεν μπορεί να αποτραπεί με εύλογα μέσα, η παρασκευή προϊόντων προς τελική αποστείρωση μπορεί να εκτελείται σε περιβάλλον βαθμίδας Δ. Για την εξασφάλιση βαθμίδας Δ σε αυτή την εξαιρετική περίπτωση, ο παρασκευαστής υποχρεούται να διενεργήσει εκτίμηση κινδύνου και να εφαρμόσει κατάλληλα μέτρα για να διασφαλίσει ότι δεν υπάρχει αρνητικός αντίκτυπος στην ποιότητα του προϊόντος. Αυτό τεκμηριώνεται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.

- VII.1.2. Οι περιέκτες και τα συστατικά στοιχεία πρωτογενούς συσκευασίας καθαρίζονται με επικυρωμένες διεργασίες ώστε να διασφαλίζεται κατάλληλος έλεγχος της μόλυνσης από σωματίδια, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα και βιολογικό φορτίο.

⁽¹⁴⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τελική αποστείρωση» νοείται η εφαρμογή θανατηφόρου παράγοντα ή συνθηκών αποστείρωσης σε ένα προϊόν που βρίσκεται μέσα στον τελικό περιέκτη του, ώστε να επιτευχθεί ένα προκαθορισμένο επίπεδο διασφάλισης στεριότητας 10^{-6} ή χαμηλότερο (η θεωρητική πιθανότητα παρουσίας ενός βιώσιμου μικροοργανισμού επάνω ή μέσα σε αποστειρωμένη μονάδα είναι ίση ή μικρότερη από 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Η πλήρωση των προϊόντων για τελική αποστείρωση πραγματοποιείται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ τουλάχιστον. Ωστόσο, εάν το προϊόν διατρέχει ασυνήθιστο κίνδυνο μόλυνσης από το περιβάλλον (εάν, για παράδειγμα, η εργασία πλήρωσης είναι αργή ή οι περιέκτες έχουν φαρδύ λαιμό ή παραμένουν αναγκαστικά εκτεθειμένοι για χρόνο μεγαλύτερο από μερικά δευτερόλεπτα πριν από το κλείσιμο), τότε το προϊόν γεμίζεται σε περιοχή βαθμίδας Α με περικείμενο χώρο βαθμίδας Γ τουλάχιστον, εκτός εάν εφαρμόζονται πρόσθετα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία αρνητικών επιπτώσεων στην ποιότητα του προϊόντος, οπότε η πλήρωση πραγματοποιείται μέσα σε περιβάλλον βαθμίδας Δ τουλάχιστον.
- VII.1.4. Για να μειωθεί το επίπεδο βιολογικού φορτίου και σωματιδίων πριν από το γέμισμα του τελικού περιέκτη του προϊόντος, η επεξεργασία του χύδην διαλύματος περιλαμβάνει, όπου είναι δυνατόν, ένα στάδιο διήθησης με μικροβιοκρατές φίλτρο και καθορίζεται ανώτατος χρόνος μεταξύ της παρασκευής και της πλήρωσης.
- VII.1.5. Παραδείγματα εργασιών που πρέπει να εκτελούνται στις διάφορες βαθμίδες παρατίθενται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3

Παραδείγματα εργασιών και βαθμίδων για τις εργασίες παρασκευής και επεξεργασίας τελικής αποστείρωσης

Βαθμίδα Α	Πλήρωση προϊόντων όταν υπάρχει ασυνήθης/υψηλός κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης, εκτός εάν μπορεί να δικαιολογηθεί χαμηλότερη βαθμίδα σύμφωνα με το τμήμα VII.1.3.
Βαθμίδα Γ	Προετοιμασία διαλυμάτων όταν υπάρχει ασυνήθης/υψηλός κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης, εκτός εάν μπορεί να δικαιολογηθεί βαθμίδα Δ σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο του τμήματος VII.1.1. Πλήρωση προϊόντων (εκτός από τις περιπτώσεις όπου απαιτείται βαθμίδα Α), εκτός εάν μπορεί να δικαιολογηθεί βαθμίδα Δ σύμφωνα με το τμήμα VII.1.3.
Βαθμίδα Δ	Προετοιμασία διαλυμάτων και συστατικών στοιχείων για μετέπειτα πλήρωση.

VII.2. Άσηπτη παρασκευή και επεξεργασία

- VII.2.1. Η άσηπτη διεργασία τεκμηριώνεται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης. Συγκεκριμένα, προσδιορίζονται και αξιολογούνται οι κίνδυνοι που συνδέονται με την άσηπτη διεργασία και τυχόν συναφείς απαιτήσεις, και προσδιορίζονται κατάλληλοι έλεγχοι, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων αποδοχής, των απαιτήσεων παρακολούθησης και της επανεξέτασης της αποτελεσματικότητας των εν λόγω ελέγχων. Οι μέθοδοι και οι διαδικασίες για τον έλεγχο των κινδύνων αυτών περιγράφονται και εφαρμόζονται με σαφήνεια. Οι αποδεκτοί υπολειπόμενοι κίνδυνοι τεκμηριώνονται επίσημα.
- VII.2.2. Οι προφυλάξεις για την ελαχιστοποίηση της μόλυνσης από μικρόβια, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα και σωματίδια στην εγκατάσταση περιγράφονται στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης και εφαρμόζονται κατά την προετοιμασία του άσηπτου περιβάλλοντος, σε όλα τα στάδια επεξεργασίας (συμπεριλαμβανομένων των σταδίων πριν και μετά την αποστείρωση χύδην προϊόντος) και μέχρι το προϊόν να σφραγιστεί μέσα στον τελικό του περιέκτη. Η παρουσία υλικών που ενδέχεται να παράγουν σωματίδια και ίνες μέσα στις καθαρές αίθουσες ελαχιστοποιείται.
- VII.2.3. Όπου είναι δυνατόν, χρησιμοποιείται εξοπλισμός όπως RABS, συστήματα απομόνωσης ή άλλα συστήματα προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη για κρίσιμες παρεμβάσεις ⁽¹⁵⁾ σε χώρους βαθμίδας Α και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μόλυνσης. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ρομποτικών συστημάτων και αυτοματοποίησης των διεργασιών προκειμένου να καταργηθεί η ανάγκη για άμεσες κρίσιμες παρεμβάσεις από ανθρώπους (π.χ. σήραγγα ξηρής θερμότητας, αυτοματοποιημένη φόρτωση λυοφιλοποιητή, αποστείρωση επί τόπου).
- VII.2.4. Παραδείγματα εργασιών που πρέπει να εκτελούνται στις διάφορες περιβαλλοντικές βαθμίδες παρατίθενται στον πίνακα 4.

⁽¹⁵⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «κρίσιμη παρέμβαση» νοείται η παρέμβαση στην κρίσιμη ζώνη.

Πίνακας 4

Παραδείγματα εργασιών και βαθμίδων για τις εργασίες άσηπτης παρασκευής και επεξεργασίας

Βαθμίδα Α	— Άσηπτη συναρμολόγηση εξοπλισμού πλήρωσης. — Πραγματοποίηση συνδέσεων υπό άσηπτες συνθήκες (όπου εκτίθενται αποστειρωμένες επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν) μετά το τελικό φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση. Οι συνδέσεις αυτές αποστειρώνονται με ατμό επί τόπου, όπου είναι δυνατόν. — Άσηπτη παρασκευαστική ή άλλη ανάμιξη. — Αναπλήρωση στειρών χύδην προϊόντων, περιεκτών και πωμάτων. — Αφαίρεση και ψύξη απροστάτευτων αντικειμένων (π.χ. χωρίς συσκευασία) από κλιβάνους αποστείρωσης. — Τοποθέτηση και μεταφορά αποστειρωμένων συστατικών στοιχείων πρωτογενούς συσκευασίας στη γραμμή άσηπτης πλήρωσης χωρίς περιτύλιξη. — Άσηπτη πλήρωση, σφράγιση περιεκτών όπως φύσιγγες, κλείσιμο φιαλιδίων, μεταφορά ανοιχτών ή μερικώς πωματισμένων φιαλιδίων. — Φόρτωση λυοφιλοποιητή.
Βαθμίδα Β	— Υποστήριξη περικείμενου χώρου για τη βαθμίδα Α (σε θέσεις εκτός συστημάτων απομόνωσης). — Μεταφορά ή τοποθέτηση εξοπλισμού, συστατικών στοιχείων και βοηθητικών ειδών σε ιμάντα για εισαγωγή στην κατηγορία Α, υπό προστασία από το περιβάλλον.
Βαθμίδα Γ	— Παρασκευή διαλυμάτων προς διήθηση, συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας και της διανομής.
Βαθμίδα Δ	— Καθαρισμός εξοπλισμού. — Χειρισμός συστατικών στοιχείων, εξοπλισμού και παρελκομένων μετά τον καθαρισμό. — Συναρμολόγηση καθαρισμένων συστατικών στοιχείων, εξοπλισμού και παρελκομένων, υπό ροή αέρα φιλτραρισμένου σε HEPA, πριν από την αποστείρωση. — Συναρμολόγηση κλειστών και αποστειρωμένων συστημάτων μίας χρήσης με χρήση συσκευών εγγενούς στείρας σύνδεσης ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «συσκευή εγγενούς στείρας σύνδεσης» νοείται συσκευή που μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης κατά τη διαδικασία σύνδεσης· αυτό μπορεί να επιτυγχάνεται με μηχανική σφράγιση ή σφράγιση με σύντηξη.

VII.2.5. Για τα προϊόντα των οποίων το τελικό σκεύασμα δεν είναι δυνατόν να φιλτραριστεί, θεωρούνται κατάλληλα τα ακόλουθα μέτρα:

- όλος ο εξοπλισμός που έρχεται σε επαφή με το προϊόν και τα συστατικά στοιχεία αποστειρώνεται πριν από τη χρήση·
- όλες οι πρώτες ύλες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα αποστειρώνονται και προστίθενται με άσηπτη τεχνική·
- τα χύδην διαλύματα ή ενδιάμεσα προϊόντα αποστειρώνονται.

VII.2.6. Η αποσυσκευασία, η συναρμολόγηση και η προετοιμασία αποστειρωμένου εξοπλισμού, συστατικών στοιχείων και βοηθητικών ειδών που έρχονται σε άμεση ή έμμεση επαφή με το προϊόν αντιμετωπίζονται ως άσηπτη διεργασία και εκτελούνται σε χώρο βαθμίδας Α με περικείμενο χώρο βαθμίδας Β. Η προετοιμασία της γραμμής πλήρωσης και η πλήρωση του προϊόντος αντιμετωπίζονται ως άσηπτες διεργασίες και εκτελούνται σε χώρο βαθμίδας Α με περικείμενο χώρο βαθμίδας Β. Όταν χρησιμοποιείται σύστημα απομόνωσης, ο περικείμενος χώρος συμμορφώνεται με το τμήμα III.3.3 του παρόντος παραρτήματος.

VII.2.7. Η παρασκευή και η πλήρωση προϊόντων όπως αλοιφές, κρέμες, εναιωρήματα και γαλακτώματα πραγματοποιούνται στη βαθμίδα Α με περικείμενο χώρο βαθμίδας Β όταν το προϊόν και τα συστατικά στοιχεία εκτίθενται στο περιβάλλον και το προϊόν δεν διηθείται αργότερα (διαμέσου φίλτρου ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση) ή δεν υφίσταται τελική αποστείρωση. Όταν χρησιμοποιείται σύστημα απομόνωσης ή RABS, ο περικείμενος χώρος συμμορφώνεται με το τμήμα III.3.3 του παρόντος παραρτήματος.

VII.2.8. Οι άσηπτες συνδέσεις πραγματοποιούνται εντός βαθμίδας Α με περικείμενο χώρο βαθμίδας Β, εκτός εάν αποστειρώνονται επί τόπου στη συνέχεια ή αν πραγματοποιούνται με συσκευές εγγενούς στείρας σύνδεσης που ελαχιστοποιούν κάθε πιθανή μόλυνση από το άμεσο περιβάλλον. Οι συσκευές εγγενούς στείρας σύνδεσης σχεδιάζονται έτσι ώστε να μετριαζεται ο κίνδυνος μόλυνσης. Όταν χρησιμοποιείται σύστημα απομόνωσης, ο περικείμενος χώρος συμμορφώνεται με το τμήμα III.3.3 του παρόντος παραρτήματος.

Οι άσηπτες συνδέσεις αξιολογούνται δεόντως και η αποτελεσματικότητά τους επαληθεύεται.

VII.2.9. Οι άσηπτοι χειρισμοί (συμπεριλαμβανομένων των συσκευών που δεν είναι συσκευές εγγενούς στείρας σύνδεσης) ελαχιστοποιούνται μέσω της χρήσης λύσεων τεχνικού σχεδιασμού, όπως η χρήση προσυναρμολογημένου και αποστειρωμένου εξοπλισμού. Όποτε είναι εφικτό, οι σωληνώσεις και ο εξοπλισμός που έρχονται σε επαφή με το προϊόν προσυναρμολογούνται και αποστειρώνονται επί τόπου.

VII.2.10. Καταρτίζεται κατάλογος των επιτρεπόμενων και των εγκεκριμένων παρεμβάσεων, τόσο εγγενών⁽¹⁶⁾ όσο και διορθωτικών, που ενδέχεται να προκύψουν κατά την παραγωγή. Το είδος των εγγενών και διορθωτικών παρεμβάσεων, καθώς και ο τρόπος εκτέλεσής τους, αξιολογούνται πρώτα σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα και το αποτέλεσμα της προσομοίωσης της άσηπτης διεργασίας και επικαιροποιούνται.

Οι παρεμβάσεις σχεδιάζονται προσεκτικά ώστε να διασφαλίζεται ότι ελαχιστοποιείται αποτελεσματικά ο κίνδυνος μόλυνσης του περιβάλλοντος, της διεργασίας και του προϊόντος, με μελέτη των επιπτώσεων που ενδεχομένως θα έχουν στις ροές αέρα και στις κρίσιμες επιφάνειες⁽¹⁷⁾ και προϊόντα. Όπου είναι δυνατόν, χρησιμοποιούνται τεχνικές λύσεις για την ελαχιστοποίηση της εισόδου χειριστών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Ακολουθείται διαρκώς άσηπτη τεχνική, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αποστειρωμένων εργαλείων για χειρισμούς.

Μη εγκεκριμένες / μη ελεγμένες παρεμβάσεις πραγματοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιστάσεις, με δέουσα συνεκτίμηση των κινδύνων που συνδέονται με την παρέμβαση και αφού δοθεί έγκριση από τη μονάδα ποιότητας. Επιπλέον, λεπτομερείς πληροφορίες για τη διενεργούμενη παρέμβαση καταγράφονται, αξιολογούνται διεξοδικά από το τμήμα ποιότητας και λαμβάνονται δεόντως υπόψη κατά την αποδέσμευση των παρτίδων.

VII.2.11. Οι παρεμβάσεις και οι διακοπές καταγράφονται στο αρχείο παρτίδας. Κάθε διακοπή ή παρέμβαση στη γραμμή τεκμηριώνεται επαρκώς σε αρχεία παρτίδας, με την ώρα και τη διάρκεια του συμβάντος και τους εμπλεκόμενους χειριστές.

VII.2.12. Η διάρκεια κάθε πτυχής της άσηπτης προετοιμασίας και επεξεργασίας ελαχιστοποιείται στο μέτρο του δυνατού και καθορίζονται επικυρωμένοι ανώτατοι χρόνοι, μεταξύ αυτών:

- χρόνος διατήρησης μεταξύ καθαρισμού, στεγνώματος και αποστείρωσης εξοπλισμού, συστατικών στοιχείων και περιεκτών·
- χρόνος διατήρησης για αποστειρωμένο εξοπλισμό, συστατικά στοιχεία και περιέκτες πριν από τη χρήση και κατά τη διάρκεια της πλήρωσης/συναρμολόγησης·
- χρόνος διατήρησης για απολυμασμένο περιβάλλον, όπως το RABS ή το σύστημα απομόνωσης πριν από τη χρήση·
- χρόνος μεταξύ της έναρξης της παρασκευής ενός προϊόντος και της αποστείρωσης ή διήθησής του διαμέσου μικροβιοκρατούς φίλτρου (κατά περίπτωση), έως το τέλος της διεργασίας άσηπτης πλήρωσης. Καθορίζεται μέγιστος επιτρεπόμενος χρόνος για κάθε προϊόν, λαμβανομένης υπόψη της σύνθεσης και της μεθόδου αποθήκευσης του προϊόντος·
- χρόνος διατήρησης για το αποστειρωμένο προϊόν πριν από την πλήρωση·
- χρόνο άσηπτης επεξεργασίας· και
- χρόνο πλήρωσης.

⁽¹⁶⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «εγγενείς παρεμβάσεις» νοούνται οι παρεμβάσεις που αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της άσηπτης διεργασίας και είναι απαραίτητες για την προετοιμασία, για τη συνήθη λειτουργία ή για την παρακολούθηση (π.χ. άσηπτη συναρμολόγηση, τροφοδοσία με περιέκτες, περιβαλλοντική δειγματοληψία) και οι οποίες προβλέπονται στις σχετικές τυποποιημένες διαδικασίες / οδηγίες εργασίας.

⁽¹⁷⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «κρίσιμη επιφάνεια» νοείται μια επιφάνεια η οποία μπορεί να έρθει σε άμεση επαφή ή να επηρεάσει άμεσα με άλλον τρόπο τη στεριότητα ή την απουσία μόλυνσης ενός προϊόντος ή των περιεκτών ή των πωμάτων του.

VII.2.1.3. Οι άσηπτες εργασίες (συμπεριλαμβανομένης της προσομοίωσης άσηπτων διεργασιών) παρακολουθούνται σε τακτική βάση από προσωπικό με ειδική εμπειρογνώση στην άσηπτη επεξεργασία, ώστε να επαληθεύεται η ορθή εκτέλεση των εργασιών, συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοράς του χειριστή εντός της καθαρής αίθουσας, και να διορθώνονται τυχόν ακατάλληλες πρακτικές, εάν εντοπιστούν.

VII.3. Δραστηριότητες τελικής επεξεργασίας

VII.3.1. Οι ανοικτοί περιέκτες πρωτογενούς συσκευασίας διατηρούνται υπό συνθήκες βαθμίδας A με περικείμενο χώρο κατάλληλο για την τεχνολογία που περιγράφεται στο τμήμα III.3.3. Για τα μερικώς πωματισμένα φιαλίδια και τις προγεμισμένες σύριγγες ισχύουν επίσης οι πρόσθετες παρατηρήσεις του τμήματος VII.7.6.

VII.3.2. Οι τελικοί περιέκτες κλείνονται με κατάλληλα επικυρωμένες μεθόδους.

VII.3.3. Όταν οι τελικοί περιέκτες κλείνονται με σύντηξη, π.χ. τεχνικές Blow-Fill-Seal και Form-Fill-Seal, παρεντερικοί ασκοί μικρού και μεγάλου όγκου, και γυάλινες ή πλαστικές φύσιγγες, οι κρίσιμες παράμετροι και μεταβλητές που επηρεάζουν την ακεραιότητα της σφράγισης ρυθμίζονται και ελέγχονται και παρακολουθούνται αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια των εργασιών.

Οι γυάλινες φύσιγγες, οι μονάδες Blow-Fill-Seal και οι περιέκτες μικρού όγκου (≤ 100 ml) που κλείνονται με σύντηξη υποβάλλονται σε δοκιμή ακεραιότητας σε ποσοστό 100 % με τη χρήση επικυρωμένων μεθόδων. Για περιέκτες μεγάλου όγκου (> 100 ml) που κλείνονται με σύντηξη, η μειωμένη δειγματοληψία μπορεί να είναι αποδεκτή όταν δικαιολογείται επιστημονικά και βασίζεται σε δεδομένα που αποδεικνύουν τη σταθερότητα της χρησιμοποιούμενης διεργασίας και υψηλό επίπεδο ελέγχου της διεργασίας. Η οπτική επιθεώρηση δεν αποτελεί αποδεκτή μέθοδο δοκιμής της ακεραιότητας.

VII.3.4. Για τα προϊόντα που χρησιμοποιούν άλλα συστήματα εκτός της σύντηξης, δείγματα λαμβάνονται και ελέγχονται ως προς την ακεραιότητα με χρήση επικυρωμένων μεθόδων. Η συχνότητα των ελέγχων βασίζεται στις γνώσεις και την πείρα στη χρήση των εκάστοτε χρησιμοποιούμενων συστημάτων περιέκτη και κλεισίματος. Το σχέδιο δειγματοληψίας δικαιολογείται επιστημονικά και βασίζεται σε πληροφορίες όπως η διαχείριση του προμηθευτή, οι προδιαγραφές των συστατικών στοιχείων συσκευασίας και οι γνώσεις σχετικά με τη διαδικασία.

VII.3.5. Οι περιέκτες που σφραγίζονται υπό κενό υποβάλλονται σε δοκιμή ως προς τη διατήρηση του κενού μετά από κατάλληλη προκαθορισμένη περίοδο πριν από την πιστοποίηση/αποδέσμευση και καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους.

VII.3.6. Κατά την επικύρωση της ακεραιότητας του κλεισίματος των περιεκτών λαμβάνονται υπόψη τυχόν απαιτήσεις μεταφοράς ή αποστολής που ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την ακεραιότητα του περιέκτη (π.χ. λόγω αποσυμπίεσης ή ακραίων θερμοκρασιών).

VII.3.7. Όταν ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τη σφράγιση των κυathίων των φιαλιδίων μπορεί να παράγει μεγάλες ποσότητες μη βιώσιμων σωματιδίων, λαμβάνονται μέτρα για την πρόληψη της μόλυνσης από σωματίδια, όπως η τοποθέτηση του εξοπλισμού σε χωριστό σταθμό με ικανοποιητική εξαγωγή αέρα.

VII.3.8. Η τοποθέτηση κυathίων στα φιαλίδια των άσηπτα γεμισμένων προϊόντων μπορεί να πραγματοποιείται ως άσηπτη διεργασία με τη χρήση αποστειρωμένων κυathίων ή ως καθαρή διεργασία εκτός της περιοχής άσηπτης επεξεργασίας. Όταν επιλέγεται η δεύτερη προσέγγιση, τα φιαλίδια προστατεύονται με συνθήκες βαθμίδας A μέχρι το σημείο εξόδου από την περιοχή άσηπτης επεξεργασίας και, στη συνέχεια, τα πωματισμένα φιαλίδια προστατεύονται μέσω τροφοδοσίας αέρα βαθμίδας A⁽¹⁸⁾ έως ότου σφραγιστεί το κύathιο. Το υποστηρικτικό περιβάλλον περικείμενου χώρου της τροφοδοσίας αέρα βαθμίδας A πληροί τις απαιτήσεις βαθμίδας Δ τουλάχιστον.

Όταν η τοποθέτηση κυathίων γίνεται διά χειρός, εκτελείται υπό συνθήκες βαθμίδας A είτε σε κατάλληλα σχεδιασμένο σύστημα απομόνωσης είτε εντός χώρου βαθμίδας A με περικείμενο χώρο βαθμίδας B.

⁽¹⁸⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τροφοδοσία αέρα βαθμίδας A» νοείται ο αέρας που έχει διέλθει από φίλτρο που έχει χαρακτηριστεί ικανό να αποδίδει αέρα με ποιότητα βαθμίδας A ως προς τα ολικά σωματίδια, αλλά για τον οποίο δεν υπάρχει απαίτηση συνεχούς παρακολούθησης των ολικών σωματιδίων ή τήρησης ορίων παρακολούθησης βαθμίδας A ως προς τα βιώσιμα σωματίδια.

- VII.3.9. Όταν η τοποθέτηση κυαθίων σε άσηπτα γεμισμένο προϊόν διεξάγεται ως καθαρή διεργασία με προστασία μέσω τροφοδοσίας αέρα βαθμίδας A, τα φιαλίδια με απόντα ή μετατοπισμένα πώματα απορρίπτονται πριν από την τοποθέτηση του κυαθίου. Εφαρμόζονται αυτοματοποιημένες και κατάλληλα ελεγμένες μέθοδοι ανίχνευσης του ύψους των πωμάτων.
- VII.3.10. Όταν απαιτείται ανθρώπινη παρέμβαση στον σταθμό σφράγισης, χρησιμοποιούνται κατάλληλα τεχνολογικά και οργανωτικά μέτρα για να αποφευχθεί η άμεση επαφή με τα φιαλίδια και να ελαχιστοποιηθεί η μόλυνση. Η χρήση συστημάτων RABS και συστημάτων απομόνωσης μπορεί να συμβάλει στη διασφάλιση των απαιτούμενων συνθηκών.
- VII.3.11. Όλοι οι γεμισμένοι περιέκτες παρεντερικών προϊόντων επιθεωρούνται μεμονωμένα για να εντοπιστεί τυχόν εξωγενής μόλυνση ή άλλα ελαττώματα. Η ταξινόμηση ελαττωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της κρισιμότητάς τους, προσδιορίζεται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και βασίζεται σε γνώσεις σχετικά με τους κινδύνους και σε ιστορικές πληροφορίες. Στους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, οι πιθανές επιπτώσεις του ελαττώματος στο υπό θεραπεία ζώο και η οδός χορήγησης. Για την κατάρτιση του προσωπικού παραγωγής και διασφάλισης της ποιότητας δημιουργείται βιβλιοθήκη ελαττωμάτων η οποία αποτυπώνει όλους τους γνωστούς τύπους ελαττωμάτων.

Τα κρίσιμα ελαττώματα προσδιορίζονται εκ των προτέρων και όχι κατά την επακόλουθη δειγματοληψία και επιθεώρηση των περιεκτών αποδεκτής ποιότητας. Κάθε κρίσιμο ελάττωμα που διαπιστώνεται κατόπιν επισύρει διερεύνηση, καθώς υποδεικνύει πιθανή αποτυχία της αρχικής διαδικασίας επιθεώρησης.

Οι παρτίδες με ασυνήθιστο αριθμό ελαττωμάτων σε σύγκριση με τους συνηθισμένους αριθμούς ελαττωμάτων της διεργασίας (βάσει δεδομένων ρουτίνας και τάσεων μεταβολής) διερευνώνται.

- VII.3.12. Όταν οι επιθεωρήσεις διενεργούνται διά χειρός, εξασφαλίζονται κατάλληλες και ελεγχόμενες συνθήκες φωτισμού και περικλειμένου χώρου. Οι συχνότητες επιθεώρησης ελέγχονται όπως αρμόζει, μεταξύ άλλων ως προς την καταλληλότητά τους. Οι χειριστές που διενεργούν την επιθεώρηση υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας οπτικής επιθεώρησης (ενώ φορούν διορθωτικούς φακούς, εάν τους χρειάζονται) τουλάχιστον ετησίως. Ο έλεγχος καταλληλότητας πραγματοποιείται με τη χρήση κατάλληλων δειγμάτων από τα σύνολα της βιβλιοθήκης ελαττωμάτων του παρασκευαστή και λαμβανομένων υπόψη των χειριστών περιπτώσεων (π.χ. χρόνος επιθεώρησης, ταχύτητα γραμμής μεταφοράς του προϊόντος προς τον χειριστή μέσω συστήματος ιμάντων μεταφοράς, μέγεθος περιέκτη, κόπωση) και περιλαμβάνει επίσης ελέγχους όρασης. Οι συνθήκες εργασίας είναι κατάλληλες ώστε να περιορίζονται οι περισπασμοί και οι χειριστές κάνουν συχνά διαλείμματα κατάλληλης διάρκειας ώστε να ελαχιστοποιείται η κόπωσή τους.
- VII.3.13. Όταν χρησιμοποιούνται αυτοματοποιημένες μέθοδοι επιθεώρησης, η διαδικασία επικυρώνεται ως προς τον εντοπισμό γνωστών ελαττωμάτων (τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλεια του προϊόντος). Οι επιδόσεις των αυτοματοποιημένων μεθόδων επιθεώρησης είναι ίσες ή καλύτερες από τις επιδόσεις των μεθόδων διά χειρός. Οι επιδόσεις του εξοπλισμού δοκιμάζονται με τη χρήση αντιπροσωπευτικών ελαττωμάτων πριν από την έναρξη παραγωγής και σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια παραγωγής της παρτίδας.
- VII.3.14. Τα αποτελέσματα της επιθεώρησης καταγράφονται και προσδιορίζονται οι τάσεις μεταβολής του είδους και του αριθμού των ελαττωμάτων. Προσδιορίζονται επίσης οι τάσεις μεταβολής των ποσοστών απόρριψης για τους διάφορους τύπους ελαττωμάτων, βάσει στατιστικών αρχών. Όταν παρατηρούνται δυσμενείς τάσεις, αξιολογείται ο αντίκτυπός τους για τις παρτίδες που έχουν διατεθεί στην αγορά.

VII.4. Αποστείρωση

VII.4.1. Γενικές απαιτήσεις

- VII.4.1.1. Όπου είναι δυνατόν, τα τελικά προϊόντα υποβάλλονται σε τελική αποστείρωση με τη χρήση επικυρωμένης και ελεγχόμενης διαδικασίας αποστείρωσης, καθώς αυτή παρέχει καλύτερη διασφάλιση στεριότητας σε σχέση με την επικυρωμένη και ελεγχόμενη διαδικασία στείρας διήθησης και/ή άσηπτης επεξεργασίας. Όταν ένα προϊόν δεν είναι δυνατόν να υποβληθεί σε τελική αποστείρωση, εξετάζεται το ενδεχόμενο να χρησιμοποιηθεί τελική θερμική επεξεργασία μετά την άσηπτη επεξεργασία⁽¹⁹⁾ σε συνδυασμό με άσηπτη διεργασία, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη διασφάλιση στεριότητας.

⁽¹⁹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τελική θερμική επεξεργασία μετά την άσηπτη επεξεργασία» νοείται η τελική διεργασία με υγρή θερμότητα που χρησιμοποιείται μετά από άσηπτη επεξεργασία και η οποία έχει αποδειχθεί ότι παρέχει επίπεδο διασφάλισης αποστείρωσης $\leq 10^{-6}$ αλλά δεν ικανοποιεί οι απαιτήσεις αποστείρωσης με ατμό (για παράδειγμα $F_0 \geq 8$ min). Η επεξεργασία αυτή μπορεί επίσης να βοηθά στην καταστροφή ιών που δεν απομακρύνονται με τη διήθηση.

- VII.4.1.2. Η επιλογή, ο σχεδιασμός και η θέση του εξοπλισμού και ο κύκλος / το πρόγραμμα που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση βασίζονται σε επιστημονικές αρχές και δεδομένα που αποδεικνύουν την επαναληψιμότητα και την αξιοπιστία της διαδικασίας αποστείρωσης. Όλες οι παράμετροι ορίζονται και οι κρίσιμες παράμετροι ελέγχονται, παρακολουθούνται και καταγράφονται.
- VII.4.1.3. Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης επικυρώνονται. Οι μελέτες επικύρωσης λαμβάνουν υπόψη τη σύνθεση του προϊόντος, τις συνθήκες αποθήκευσης και το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της παρασκευής ενός προϊόντος ή υλικού προς αποστείρωση και της αποστείρωσής του. Πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε διαδικασίας αποστείρωσης, η καταλληλότητα της για το προϊόν και τον εξοπλισμό και η αποτελεσματικότητα της όσον αφορά τη σταθερή επίτευξη των επιθυμητών συνθηκών αποστείρωσης σε όλα τα μέρη κάθε τύπου φορτίου προς επεξεργασία επικυρώνονται με φυσικές μετρήσεις και, κατά περίπτωση, με βιολογικούς δείκτες ⁽²⁰⁾. Για αποτελεσματική αποστείρωση, η διαδικασία σχεδιάζεται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι ολόκληρο το προϊόν, καθώς και οι επιφάνειες του εξοπλισμού και των συστατικών στοιχείων, υποβάλλονται στην απαιτούμενη επεξεργασία.
- VII.4.1.4. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται όταν η επιλεγμένη μέθοδος αποστείρωσης του προϊόντος δεν περιγράφεται στην ισχύουσα έκδοση της Φαρμακοποιίας ή όταν χρησιμοποιείται για προϊόν που δεν είναι απλό υδατικό διάλυμα. Όπου είναι δυνατόν, η θερμική αποστείρωση είναι η μέθοδος πρώτης επιλογής.
- VII.4.1.5. Επικυρωμένες διαρρυθμίσεις φόρτωσης καθορίζονται για όλες τις διαδικασίες αποστείρωσης και υποβάλλονται σε περιοδική επανεπικύρωση. Τα ανώτατα και τα κατώτατα φορτία εξετάζονται και αυτά στο πλαίσιο της συνολικής στρατηγικής επικύρωσης φορτίου.
- VII.4.1.6. Η εγκυρότητα της διαδικασίας αποστείρωσης επανεξετάζεται σε προγραμματισμένα χρονικά διαστήματα με βάση τον κίνδυνο. Οι κύκλοι θερμικής αποστείρωσης επανεπικυρώνονται τουλάχιστον ετησίως για διαρρυθμίσεις φορτίου που θεωρούνται φορτία χείριστης περίπτωσης. Άλλες διαρρυθμίσεις φορτίου επικυρώνονται με κατάλληλη συχνότητα, η οποία δικαιολογείται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.
- VII.4.1.7. Καθορίζονται και τηρούνται συνήθεις παράμετροι λειτουργίας για όλες τις διαδικασίες αποστείρωσης, π.χ. φυσικές παράμετροι και διαρρυθμίσεις φόρτωσης.
- VII.4.1.8. Θεσπίζονται μηχανισμοί ώστε να διαπιστώνεται αν ένας κύκλος αποστείρωσης δεν συμμορφώνεται με τις επικυρωμένες παραμέτρους. Διερευνάται κάθε αποτυχημένη αποστείρωση ή αποστείρωση που αποκλίνει από την επικυρωμένη διεργασία (π.χ. περιλαμβάνει φάσεις, όπως κύκλους θέρμανσης, με μεγαλύτερη ή μικρότερη διάρκεια).
- VII.4.1.9. Η τοποθέτηση κατάλληλων βιολογικών δεικτών σε κατάλληλες τοποθεσίες θεωρείται πρόσθετη μέθοδος για την υποστήριξη της επικύρωσης της διαδικασίας αποστείρωσης. Οι βιολογικοί δείκτες αποθηκεύονται και χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Όταν χρησιμοποιούνται βιολογικοί δείκτες για την υποστήριξη της επικύρωσης και/ή για την παρακολούθηση μιας διαδικασίας αποστείρωσης (π.χ. με αιθυλενοξείδιο), υποβάλλονται σε δοκιμή θετικοί μάρτυρες για κάθε κύκλο αποστείρωσης. Επιπλέον, εάν χρησιμοποιούνται βιολογικοί δείκτες, λαμβάνονται αυστηρές προφυλάξεις ώστε να αποφευχθεί η μεταφορά μικροβιακής μόλυνσης στις διεργασίες παρασκευής ή σε άλλες δοκιμές. Τα αποτελέσματα των βιολογικών δεικτών μεμονωμένα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράκαμψη άλλων κρίσιμων παραμέτρων και στοιχείων σχεδιασμού διεργασιών.
- VII.4.1.10. Η αξιοπιστία των βιολογικών δεικτών είναι σημαντική. Ως εκ τούτου, η καταλληλότητα των προμηθευτών ελέγχεται και οι συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης ελέγχονται ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπονομεύεται η ποιότητά τους. Πριν από τη χρήση νέας παρτίδας βιολογικών δεικτών, επαληθεύεται ο πληθυσμός, η καθαρότητα και η ταυτότητα του οργανισμού-δείκτη της παρτίδας. Για άλλες κρίσιμες παραμέτρους, π.χ. τιμή D ⁽²¹⁾ ή τιμή Z ⁽²²⁾, μπορεί συνήθως να χρησιμοποιηθεί το πιστοποιητικό παρτίδας που παρέχεται από τον ελεγμένο προμηθευτή.

⁽²⁰⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «βιολογικοί δείκτες» νοούνται οι πληθυσμοί μικροοργανισμών που ενοφθαλμίζονται σε κατάλληλο μέσο (π.χ. διάλυμα, περιέκτη ή πώμα) και τοποθετούνται εντός κλιβάνου αποστείρωσης ή σε σημεία του φορτίου ή της αιθουσας ώστε να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του κύκλου αποστείρωσης ή απολύμανσης μιας φυσικής ή χημικής διεργασίας. Ο μικροοργανισμός πρόκλησης επιλέγεται και επικυρώνεται με βάση την αντοχή του στη δεδομένη διεργασία. Η τιμή D, ο μικροβιολογικός αριθμός και η καθαρότητα της εισερχόμενης παρτίδας καθορίζουν την ποιότητα του βιολογικού δείκτη.

⁽²¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τιμή D» νοείται η τιμή μιας παραμέτρου αποστείρωσης (διάρκεια ή απορροφούμενη δόση) που απαιτείται για τη μείωση του αριθμού των βιώσιμων μικροοργανισμών στο 10 % του αρχικού αριθμού.

⁽²²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τιμή Z» νοείται η διαφορά θερμοκρασίας που οδηγεί σε 10πλάσια μεταβολή της τιμής D των βιολογικών δεικτών.

- VII.4.1.11. Τα προϊόντα, ο εξοπλισμός και τα συστατικά στοιχεία που δεν έχουν υποβληθεί στη διαδικασία αποστείρωσης διακρίνονται σαφώς και με κατάλληλα μέσα από εκείνα που έχουν υποβληθεί σ' αυτήν. Εξοπλισμός όπως καλάθια ή δίσκοι που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά προϊόντων, άλλου εξοπλισμού και/ή συστατικών στοιχείων φέρουν σαφή επισήμανση (ή παρακολουθούνται ηλεκτρονικά) με την ονομασία του προϊόντος και τον αριθμό παρτίδας, καθώς και μια ένδειξη του κατά πόσον έχουν αποστειρωθεί ή όχι. Μπορούν να χρησιμοποιούνται δείκτες όπως μάρτυρες αποστείρωσης με ατμό ή δείκτες ακτινοβόλησης, όπου αρμόζει, για να υποδεικνύεται κατά πόσον μια παρτίδα (ή υλικό υποπαρτίδας, συστατικό στοιχείο ή εξοπλισμός) έχει περάσει από διαδικασία αποστείρωσης. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι δείκτες αυτοί δείχνουν μόνο ότι έχει λάβει χώρα η διαδικασία αποστείρωσης, χωρίς να αποδεικνύουν τη στεριότητα του προϊόντος ή την επίτευξη του απαιτούμενου επιπέδου διασφάλισης στεριότητας.
- VII.4.1.12. Διατίθενται αρχεία αποστείρωσης για κάθε διενέργεια αποστείρωσης. Σε κάθε κύκλο αντιστοιχεί μοναδικός αναγνωριστικός κωδικός. Τα αρχεία αυτά επανεξετάζονται και θεωρούνται μέρος της διαδικασίας πιστοποίησης/αποδέσμευσης παρτίδων.
- VII.4.1.13. Όπου απαιτείται, τα υλικά, ο εξοπλισμός και τα συστατικά στοιχεία αποστειρώνονται με επικυρωμένες μεθόδους κατάλληλες για το συγκεκριμένο υλικό. Μετά την αποστείρωση παρέχεται κατάλληλη προστασία ώστε να αποτρέπεται η εκ νέου μόλυνση.
- Εάν τα αποστειρωμένα αντικείμενα δεν χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την αποστείρωση, αυτά αποθηκεύονται σε κατάλληλα σφραγισμένη συσκευασία και καθορίζεται μέγιστος χρόνος διατήρησης. Όπου αυτό δικαιολογείται, τα συστατικά στοιχεία που έχουν συσκευαστεί με πολλαπλά στρώματα αποστειρωμένης συσκευασίας δεν χρειάζεται να αποθηκεύονται σε καθαρή αίθουσα, εφόσον η ακεραιότητα και η διαμόρφωση της αποστειρωμένης συσκευασίας επιτρέπουν την εύκολη απολύμανση των αντικειμένων κατά τη μεταφορά τους από τους χειριστές σε χώρο βαθμίδας Α (π.χ. με τη χρήση πολλαπλών αποστειρωμένων καλυμμάτων που μπορούν να αφαιρεθούν σε κάθε μεταφορά από χαμηλότερη σε υψηλότερη βαθμίδα). Όταν η προστασία επιτυγχάνεται με εγκλεισμό σε σφραγισμένη συσκευασία, η συσκευασία πραγματοποιείται πριν από την αποστείρωση.
- VII.4.1.14. Η μεταφορά αποστειρωμένων υλικών, εξοπλισμού, συστατικών στοιχείων και βοηθητικών ειδών μέσα σε σφραγισμένες συσκευασίες προς χώρο βαθμίδας Α πραγματοποιείται με τη χρήση κατάλληλων επικυρωμένων μεθόδων (π.χ. αεροφράκτες ή θυρίδες διέλευσης) με παράλληλη απολύμανση του εξωτερικού της σφραγισμένης συσκευασίας. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης τεχνολογίας θυρών ταχείας μεταφοράς⁽²³⁾. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται πρέπει να παρέχουν αποδεδειγμένα αποτελεσματικό έλεγχο του πιθανού κινδύνου μόλυνσης των περιοχών βαθμίδας Α και Β και, ομοίως, η διαδικασία απολύμανσης είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματική στη μείωση τυχόν μόλυνσης της συσκευασίας σε επίπεδα αποδεκτά για την είσοδο του αντικειμένου στις περιοχές βαθμίδας Β και Α.
- VII.4.1.15. Όταν υλικά, εξοπλισμός, συστατικά στοιχεία και βοηθητικά είδη αποστειρώνονται μέσα σε σφραγισμένες συσκευασίες ή περιέκτες, η συσκευασία κρίνεται κατάλληλη για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης από σωματίδια, μικρόβια, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα ή χημικές ουσίες, καθώς και ως προς τη συμβατότητα με την επιλεγμένη μέθοδο αποστείρωσης. Η διαδικασία σφράγισης της συσκευασίας επικυρώνεται. Κατά την επικύρωση λαμβάνεται υπόψη η ακεραιότητα του συστήματος αποστειρωμένου προστατευτικού φραγμού, ο μέγιστος χρόνος διατήρησης πριν από την αποστείρωση και η μέγιστη διάρκεια ζωής που αποδίδεται στα αποστειρωμένα είδη. Η ακεραιότητα του συστήματος αποστειρωμένου προστατευτικού φραγμού για καθένα από τα αποστειρωμένα είδη ελέγχεται πριν από τη χρήση.
- VII.4.1.16. Για υλικά, εξοπλισμό, συστατικά στοιχεία και βοηθητικά είδη που δεν έρχονται σε άμεση ή έμμεση επαφή με το προϊόν και είναι απαραίτητα για την άσηπτη επεξεργασία αλλά δεν μπορούν να αποστειρωθούν, εφαρμόζεται αποτελεσματική και επικυρωμένη διαδικασία απολύμανσης και μεταφοράς. Αφού απολυμανθούν, τα αντικείμενα αυτά προστατεύονται ώστε να αποτρέπεται η εκ νέου μόλυνση. Τα αντικείμενα αυτά, καθώς και άλλα αντικείμενα που αποτελούν πιθανές οδούς μόλυνσης, περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης.
- VII.4.2. **Θερμική αποστείρωση**
- VII.4.2.1. Κάθε κύκλος θερμικής αποστείρωσης καταγράφεται είτε ηλεκτρονικά είτε εντύπως, με τη χρήση εξοπλισμού με κατάλληλη ορθότητα και ακρίβεια. Το χρησιμοποιούμενο σύστημα διαθέτει μηχανισμούς ασφαλείας και/ή εφεδρείας για τα όργανα ελέγχου και παρακολούθησης (π.χ. με τη χρήση διπλών αισθητήρων συνδεδεμένων με ανεξάρτητα συστήματα ελέγχου και παρακολούθησης), ώστε να διαπιστώνεται εάν τυχόν ένας κύκλος δεν συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις των επικυρωμένων παραμέτρων κύκλου και να διακόπτεται ή να επισημαίνεται ως αποτυχημένος ένας τέτοιος κύκλος.

⁽²³⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «σύστημα/θύρα ταχείας μεταφοράς» νοείται ένα σύστημα που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά αντικειμένων σε RABS ή σε συστήματα απομόνωσης και το οποίο ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο για την κρίσιμη ζώνη. Παράδειγμα τέτοιου συστήματος είναι τα κιβώτια ταχείας μεταφοράς με θύρα (θύρα β) ή οποία εφαρμόζει σε σταθερή θύρα του συστήματος απομόνωσης (θύρα α).

- VII.4.2.2. Η θέση των αισθητήρων θερμοκρασίας που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και/ή την καταγραφή καθορίζεται κατά την επικύρωση, αφού ληφθεί υπόψη ο σχεδιασμός του συστήματος και με σκοπό την ορθή καταγραφή και αναπαράσταση των συνθηκών του συνήθους κύκλου. Οι μελέτες επικύρωσης αποδεικνύουν την καταλληλότητα των θέσεων των αισθητήρων ελέγχου και καταγραφής του συστήματος και περιλαμβάνουν την επαλήθευση της λειτουργίας και της θέσης των αισθητήρων αυτών με χρήση ανεξάρτητου αισθητήρα παρακολούθησης που τοποθετείται στην ίδια θέση κατά την επικύρωση.
- VII.4.2.3. Ολόκληρο το φορτίο πρέπει να φθάνει στην απαιτούμενη θερμοκρασία προτού ξεκινήσει η μέτρηση του χρόνου αποστείρωσης. Για κύκλους αποστείρωσης που ελέγχονται με τη χρήση αισθητήρα αναφοράς εντός του φορτίου, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να διασφαλίζεται ότι η θερμοκρασία του αισθητήρα του φορτίου ελέγχεται εντός καθορισμένου εύρους θερμοκρασίας πριν από την έναρξη του κύκλου.
- VII.4.2.4. Μετά την ολοκλήρωση της φάσης υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου θερμικής αποστείρωσης, λαμβάνονται προφυλάξεις κατά της μόλυνσης του αποστειρωμένου φορτίου κατά τη διάρκεια της ψύξης. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο που έρχεται σε επαφή με το προϊόν ή το αποστειρωμένο υλικό αποστειρώνεται. Πρόσθετες απαιτήσεις για τις περιπτώσεις όπου έχει εγκριθεί η παραμετρική αποδόσμευση καθορίζονται στο παράρτημα IX.
- VII.4.3. *Αποστείρωση με υγρή θερμότητα*
- VII.4.3.1. Η αποστείρωση με υγρή θερμότητα μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση ατμού (με άμεση ή έμμεση επαφή) ή με άλλα συστήματα, όπως συστήματα υπέρθερμου νερού (κύκλοι καταιονισμού ή κύκλοι εμβάπτισης) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για περιέκτες που ενδέχεται να υποστούν βλάβη αν χρησιμοποιηθούν άλλα είδη κύκλων αποστείρωσης (π.χ. περιέκτες Blow-Fill-Seal, πλαστικοί ασκοί).
- VII.4.3.2. Τα προς αποστείρωση αντικείμενα, εκτός από τα προϊόντα σε σφραγισμένους περιέκτες, στεγνώνονται και συσκευάζονται σε προστατευτικό σύστημα φραγμού που επιτρέπει την αφαίρεση του αέρα και τη διείσδυση του ατμού και αποτρέπει την εκ νέου μόλυνση μετά την αποστείρωση. Όλα τα φορτωμένα αντικείμενα πρέπει να είναι στεγνά κατά την απομάκρυνσή τους από τον κλίβανο αποστείρωσης. Επιβεβαιώνεται ότι το φορτίο είναι στεγνό, με οπτική επιθεώρηση στο πλαίσιο της αποδοχής της διαδικασίας αποστείρωσης.
- VII.4.3.3. Για τους κύκλους για πορώδη υλικά (σκληρά είδη), οι τιμές χρόνου, θερμοκρασίας και πίεσης χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της διεργασίας και καταγράφονται. Κάθε αποστειρωμένο αντικείμενο επιθεωρείται για τυχόν βλάβη, παραβίαση της ακεραιότητας του υλικού συσκευασίας και παρουσία υγρασίας κατά την απομάκρυνσή του από το αυτόκαυστο. Κάθε αντικείμενο που κρίνεται ακατάλληλο για τον σκοπό για τον οποίο προορίζεται απομακρύνεται από τον χώρο παρασκευής και διενεργείται διερεύνηση.
- VII.4.3.4. Για αυτόκαυστα ικανά να εκτελέσουν κύκλους αποστείρωσης με προκατεργασία κενού, καταγράφεται η θερμοκρασία στο στόμιο αποστράγγισης του θαλάμου καθ' όλη τη διάρκεια της αποστείρωσης. Όπου αρμόζει, μπορούν επίσης να χρησιμοποιούνται αισθητήρες φορτίου, αλλά το σύστημα ελέγχου θα εξακολουθεί να συνδέεται με την επικύρωση φορτίου. Για τα συστήματα επιτόπιας εφαρμογής ατμού, η θερμοκρασία καταγράφεται σε κατάλληλες θέσεις αποστράγγισης συμπτυνώματος καθ' όλη τη διάρκεια της αποστείρωσης. Η επικύρωση κύκλων για πορώδη υλικά περιλαμβάνει υπολογισμό του χρόνου εξισορρόπησης⁽²⁴⁾, του χρόνου έκθεσης, της συσχέτισης πίεσης και θερμοκρασίας και του εύρους ελάχιστης/μέγιστης θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της έκθεσης. Η επικύρωση των κύκλων ρευστού περιλαμβάνει τη θερμοκρασία, τον χρόνο και/ή την τιμή F_0 ⁽²⁵⁾. Οι κρίσιμες παράμετροι επεξεργασίας υπόκεινται σε καθορισμένα όρια (με κατάλληλες ανοχές) και επιβεβαιώνονται στο πλαίσιο της επικύρωσης της αποστείρωσης και των κριτηρίων αποδοχής του συνήθους κύκλου.
- VII.4.3.5. Δοκιμές διαρροής του κλιβάνου αποστείρωσης διεξάγονται κατά διαστήματα (συνήθως εβδομαδιαία) όταν ο κύκλος περιλαμβάνει φάση προκατεργασίας κενού και όταν το σύστημα επανέρχεται, μετά την αποστείρωση, σε πίεση χαμηλότερη από το περιβάλλον.

⁽²⁴⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «χρόνος εξισορρόπησης» νοείται ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της επίτευξης της θερμοκρασίας αποστείρωσης στο σημείο μέτρησης αναφοράς και της επίτευξης της θερμοκρασίας αποστείρωσης σε όλα τα σημεία του φορτίου.

⁽²⁵⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τιμή F_0 » νοείται η θανατηφόρος ικανότητα, εκφραζόμενη ως ισοδύναμος χρόνος σε λεπτά στη θερμοκρασία αναφοράς, που εφαρμόζει η διεργασία στο φορτίο αποστείρωσης, αναφερόμενη σε μικροοργανισμούς με τη σχετική θεωρητική τιμή Z.

- VII.4.3.6. Όταν η διαδικασία αποστείρωσης περιλαμβάνει εκκαθάριση του αέρα (π.χ. φορτία πορωδών υλικών σε αυτόκαυστο, θάλαμοι λυοφιλοποίηση), εξασφαλίζεται επαρκώς η αφαίρεση του αέρα πριν από την αποστείρωση και κατά τη διάρκεια της. Για τα αυτόκαυστα, αυτό περιλαμβάνει έναν κύκλο δοκιμής αφαίρεσης του αέρα (συνήθως σε καθημερινή βάση) ή τη χρήση συστήματος ανιχνευτή αέρα. Τα προς αποστείρωση φορτία σχεδιάζονται έτσι ώστε να υποστηρίζουν την αποτελεσματική αφαίρεση του αέρα και να αποστραγγίζονται ελεύθερα ώστε να αποτρέπεται η συσσώρευση συμπυκνωμάτων.
- VII.4.3.7. Η παραμόρφωση και η βλάβη των μη άκαμπτων περιεκτών που υφίστανται τελική αποστείρωση, όπως οι περιέκτες που παράγονται με τεχνολογίες Blow-Fill-Seal ή Form-Fill Seal, αποτρέπονται με κατάλληλο σχεδιασμό και έλεγχο του κύκλου (για παράδειγμα, με τον καθορισμό κατάλληλων ρυθμών μεταβολής της πίεσης, της θέρμανσης και της ψύξης και κατάλληλων διαρρυθμίσεων φόρτωσης).
- VII.4.3.8. Όταν χρησιμοποιούνται συστήματα επιτόπιας εφαρμογής ατμού για αποστείρωση (π.χ. για σταθερές σωληνώσεις, δοχεία και θάλαμους λυοφιλοποίηση), το σύστημα σχεδιάζεται και επικυρώνεται κατάλληλα ώστε να εξασφαλίζεται ότι όλα τα μέρη του συστήματος υποβάλλονται στην απαιτούμενη επεξεργασία. Το σύστημα παρακολουθείται ως προς τη θερμοκρασία, την πίεση και τον χρόνο σε κατάλληλα σημεία κατά τη συνήθη χρήση, ώστε να διασφαλίζεται ότι όλες οι περιοχές αποστειρώνονται αποτελεσματικά και αναπαραγώγιμα. Κατά την αρχική και την τακτική επικύρωση εξακριβώνεται ότι οι θέσεις αυτές είναι αντιπροσωπευτικές των θέσεων που παρουσιάζουν την πιο βραδεία θέρμανση, και συσχετίζονται με αυτές. Αφού ένα σύστημα αποστειρωθεί με επιτόπια εφαρμογή ατμού, παραμένει ενιαίο και, εφόσον αυτό απαιτείται από τις σχετικές εργασίες, διατηρείται υπό θετική πίεση ή, διαφορετικά, τοποθετείται φίλτρο αποστείρωσης στα ανοίγματα αερισμού πριν από τη χρήση του συστήματος.
- VII.4.3.9. Σε κύκλους φορτίου υγρών όπου χρησιμοποιείται υπέρθερμο νερό ως μέσο μεταφοράς θερμότητας, το θερμό νερό πρέπει να φθάνει πάντοτε σε όλα τα απαιτούμενα σημεία επαφής. Οι μελέτες αρχικού ελέγχου καταλληλότητας περιλαμβάνουν χαρτογράφηση της θερμοκρασίας ολόκληρου του φορτίου. Διενεργούνται τακτικοί έλεγχοι στον εξοπλισμό για να διασφαλίζεται ότι τα ακροφύσια (από τα οποία εισάγεται το νερό) δεν έχουν αποφραχθεί και ότι τα ανοίγματα αποστράγγισης είναι απαλλαγμένα από υπολείμματα.
- VII.4.3.10. Η επικύρωση της αποστείρωσης φορτίων υγρών σε αυτόκαυστο υπέρθερμου νερού περιλαμβάνει χαρτογράφηση της θερμοκρασίας ολόκληρου του φορτίου και μελέτες αναπαραγωγιμότητας και διεύθυνσης της θερμότητας. Όλα τα μέρη του φορτίου θερμαίνονται ομοιόμορφα και φθάνουν στην επιθυμητή θερμοκρασία για τον καθορισμένο χρόνο. Οι αισθητήρες τακτικής παρακολούθησης της θερμοκρασίας συσχετίζονται με τις θέσεις χειρίστης περίπτωσης που εντοπίζονται κατά τη διαδικασία ελέγχου καταλληλότητας.
- VII.4.4. *Αποστείρωση με ξηρή θερμότητα*
- VII.4.4.1. Για την αποστείρωση με ξηρή θερμότητα χρησιμοποιούνται υψηλές θερμοκρασίες αέρα ή αερίου για την αποστείρωση προϊόντος ή αντικειμένου. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη θερμική απομάκρυνση παραγόντων μόλυνσης ανθεκτικών στη θερμότητα, όπως οι ενδοτοξίνες ή τα πυρετογόνα, που είναι δύσκολο να εξαλειφθούν. Ο συνδυασμός χρόνου και θερμοκρασίας στον οποίο εκτίθενται το προϊόν, τα συστατικά στοιχεία ή ο εξοπλισμός παράγει επαρκές και αναπαραγώγιμο επίπεδο θανατηφόρου ικανότητας και/ή αδρανοποίησης/απομάκρυνσης ενδοτοξινών/πυρετογόνων όταν λειτουργεί συστηματικά εντός των καθορισμένων ορίων. Η διεργασία μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα σε κλίβανο ή ως συνεχή διεργασία σε σήραγγα, π.χ. για την αποστείρωση και την αποπυρετογόνωση γυάλινων δοχείων.
- VII.4.4.2. Οι σήραγγες αποστείρωσης/αποπυρετογόνωσης με ξηρή θερμότητα διαμορφώνονται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι η ροή αέρα προστατεύει την ακεραιότητα και τις επιδόσεις της ζώνης αποστείρωσης βαθμίδας Α, διατηρώντας κατάλληλη διαφορά πίεσης και ροή αέρα εντός της σήραγγας. Αξιολογείται το προφίλ των διαφορών στην πίεση του αέρα. Η επίδραση οποιασδήποτε μεταβολής στη ροή αέρα αξιολογείται ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση του προφίλ θέρμανσης. Όλος ο αέρας που τροφοδοτείται στη σήραγγα διέρχεται τουλάχιστον από φίλτρο HEPA και εκτελούνται περιοδικές δοκιμές (τουλάχιστον δύο φορές ετησίως) για να αποδειχθεί η ακεραιότητα του φίλτρου αέρα. Επιπλέον, όλα τα μέρη της σήραγγας που έρχονται σε επαφή με αποστειρωμένα συστατικά στοιχεία αποστειρώνονται ή απολυμαίνονται κατάλληλα.
- Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας που εξετάζονται κατά την επικύρωση και/ή τη συνήθη επεξεργασία περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις εξής:
- ταχύτητα κίνησης ιμάντα ή χρόνος παραμονής εντός της ζώνης αποστείρωσης·
 - θερμοκρασία: ελάχιστη και μέγιστη θερμοκρασία·

- διεύθυνση θερμότητας στο υλικό/αντικείμενο·
 - κατανομή/ομοιομορφία θερμότητας·
 - ροές αέρα που προσδιορίζονται από τα προφίλ διαφορών πίεσης αέρα, σε συσχέτιση με τις μελέτες κατανομής και διεύθυνσης θερμότητας.
- VII.4.4.3. Όταν χρησιμοποιείται θερμική διεργασία στο πλαίσιο της διεργασίας αποπυρετογόνωσης οποιουδήποτε συστατικού στοιχείου ή εξοπλισμού/υλικού που έρχεται σε επαφή με το προϊόν, διενεργούνται μελέτες επικύρωσης ώστε να καταδειχθεί ότι η διεργασία επιτυγχάνει κατάλληλη τιμή F_h ⁽²⁶⁾ και οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης ενδοτοξινών κατά $3 \log_{10}$ τουλάχιστον. Εφόσον αυτό επιτυγχάνεται, δεν υπάρχουν άλλες απαιτήσεις για να αποδειχθεί η αποστείρωση.
- VII.4.4.4. Κατά την επικύρωση χρησιμοποιούνται περιέκτες εμβολιασμένοι με ενδοτοξίνη και πραγματοποιείται πλήρης αντιπαραβολή. Οι περιέκτες είναι αντιπροσωπευτικοί των υλικών που υποβάλλονται συνήθως σε επεξεργασία (όσον αφορά τη σύνθεση των υλικών συσκευασίας, το πορώδες, τις διαστάσεις και τον ονομαστικό όγκο). Καταδεικνύεται επίσης ο ποσοτικός προσδιορισμός και η απόδοση ανάκτησης ενδοτοξινών.
- VII.4.4.5. Κλίβανοι ξηρής θερμότητας χρησιμοποιούνται συνήθως για την αποστείρωση ή την αποπυρετογόνωση συστατικών στοιχείων πρωτογενών συσκευασιών, αρχικών υλικών ή δραστικών ουσιών, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για άλλες διεργασίες. Διατηρούνται σε θετική πίεση σε σχέση με τις καθαρές περιοχές χαμηλότερης βαθμίδας καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης και διατήρησης μετά την αποστείρωση, εκτός εάν διατηρείται η ακεραιότητα της συσκευασίας. Όλη η ποσότητα αέρα που εισέρχεται στον κλίβανο διέρχεται από φίλτρο HEPA. Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας που εξετάζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και/ή τη συνήθη επεξεργασία περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις εξής:
- θερμοκρασία·
 - περίοδος/χρόνος έκθεσης·
 - πίεση θαλάμου (για τη διατήρηση της υπερπίεσης)·
 - ταχύτητα ροής αέρα·
 - ποιότητα του αέρα εντός του κλιβάνου·
 - διεύθυνση της θερμότητας στο υλικό/αντικείμενο (σημεία που θερμαίνονται αργά)·
 - κατανομή/ομοιομορφία θερμότητας·
 - διαρρύθμιση φορτίου και διαμόρφωση των αντικειμένων προς αποστείρωση/αποπυρετογόνωση, συμπεριλαμβανομένων του ανώτατου και του κατώτατου φορτίου.
- VII.4.5. *Αποστείρωση με ακτινοβολία*
- VII.4.5.1. Η αποστείρωση με ακτινοβολία χρησιμοποιείται κυρίως για την αποστείρωση θερμοευαίσθητων υλικών και προϊόντων. Η ακτινοβολία με υπεριώδη ακτινοβολία δεν είναι αποδεκτή μέθοδος αποστείρωσης. Ειδικές απαιτήσεις σχετικά με τη χρήση μεθόδων αποστείρωσης με ιοντίζουσα ακτινοβολία καθορίζονται στο παράρτημα VII.
- VII.4.5.2. Οι διαδικασίες επικύρωσης διασφαλίζουν ότι λαμβάνονται υπόψη οι επιπτώσεις τυχόν ανομοιογενούς πυκνότητας του προϊόντος και των συσκευασιών.
- VII.4.6. *Αποστείρωση με αιθυλενοξειδίο*
- VII.4.6.1. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν είναι πρακτικώς εφικτή η χρήση καμίας άλλης μεθόδου. Κατά την επικύρωση της διεργασίας αποδεικνύεται ότι δεν προκαλείται επιβλαβής επίδραση στο προϊόν και ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που προβλέπονται για την απαέρωση είναι κατάλληλα για τη μείωση του εναπομένου αερίου αιθυλενοξειδίου και των προϊόντων αντίδρασης σε καθορισμένα αποδεκτά όρια για το συγκεκριμένο προϊόν ή υλικό.

⁽²⁶⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τιμή F_h » νοείται η θανατηφόρος ικανότητα, εκφραζόμενη ως ισοδύναμος χρόνος σε λεπτά στη θερμοκρασία αναφοράς, που εφαρμόζει η διεργασία στο φορτίο αποστείρωσης, αναφερόμενη σε μικροοργανισμούς με τη σχετική θεωρητική τιμή Z .

- VII.4.6.2. Απαιτείται άμεση επαφή μεταξύ του αερίου και των μικροβιακών κυττάρων. Ως εκ τούτου, λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να αποφεύγεται η παρουσία μικροοργανισμών που ενδέχεται να περικλείονται σε υλικά όπως κρύσταλλοι ή αποξηραμένες πρωτεΐνες. Η φύση, το πορώδες και η ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν επίσης να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία.
- VII.4.6.3. Πριν από την έκθεση στο αέριο, τα υλικά φέρονται σε ισορροπία με την υγρασία και τη θερμοκρασία που απαιτούνται από τη διεργασία. Όταν χρησιμοποιείται ατμός για την προετοιμασία του φορτίου προς αποστείρωση, ο ατμός είναι κατάλληλης ποιότητας. Ο χρόνος που απαιτείται για την εργασία αυτή σταθμίζεται έναντι της ανάγκης ελαχιστοποίησης του χρόνου πριν από την αποστείρωση.
- VII.4.6.4. Κάθε κύκλος αποστείρωσης παρακολουθείται με κατάλληλους βιολογικούς δείκτες, με κατάλληλο αριθμό μονάδων δοκιμής κατανεμμένων σε όλη την έκταση του φορτίου, σε καθορισμένες θέσεις για τις οποίες έχει αποδειχθεί, κατά την επικύρωση, ότι αποτελούν θέσεις χείριστης περίπτωσης.
- VII.4.6.5. Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας που εξετάζονται κατά την επικύρωση και την τακτική παρακολούθηση της διεργασίας αποστείρωσης περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις εξής:
- συγκέντρωση του αερίου αιθυλενοξειδίου·
 - πίεση·
 - ποσότητα αερίου αιθυλενοξειδίου που χρησιμοποιείται·
 - σχετική υγρασία·
 - θερμοκρασία·
 - χρόνος έκθεσης.
- VII.4.6.6. Μετά την αποστείρωση, το φορτίο αερίζεται ώστε το αέριο αιθυλενοξείδιο και/ή τα προϊόντα αντίδρασής του να αποπροσοφθούν από το συσκευασμένο προϊόν μέχρι ένα προκαθορισμένο επίπεδο. Ο αερισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί σε θάλαμο κλιβάνου αποστείρωσης και/ή σε χωριστό θάλαμο ή αίθουσα αερισμού. Η φάση αερισμού επικυρώνεται στο πλαίσιο της συνολικής διαδικασίας αποστείρωσης με αιθυλενοξείδιο.
- VII.4.7. *Αποστείρωση με φίλτρο για προϊόντα που δεν μπορούν να αποστειρωθούν εντός του τελικού περιέκτη*
- VII.4.7.1. Διαλύματα ή υγρά που δεν μπορούν να αποστειρωθούν εντός του τελικού περιέκτη τους αποστειρώνονται με διήθηση μέσω φίλτρου ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση (με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μm κατ' ανώτατο όριο, που έχει επικυρωθεί κατάλληλα ως προς την παραγωγή στείρου διηθήματος) και στη συνέχεια γεμίζονται άσπιστα σε περιέκτη που έχει προηγουμένως αποστειρωθεί. Εξασφαλίζεται ότι το επιλεγμένο φίλτρο είναι συμβατό με το προϊόν και συμμορφώνεται με την άδεια κυκλοφορίας.
- VII.4.7.2. Σε πολλά σημεία της διαδικασίας παρασκευής μπορούν να χρησιμοποιούνται κατάλληλα προφίλτρα μείωσης του βιολογικού φορτίου και/ή φίλτρα ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση, ώστε να εξασφαλίζεται χαμηλό και ελεγχόμενο βιολογικό φορτίο στο υγρό πριν από το τελικό φίλτρο αποστείρωσης. Λόγω των δυνητικών πρόσθετων κινδύνων που παρουσιάζει η διαδικασία στείρας διήθησης, σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αποστείρωσης, εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας πρόσθετης διήθησης μέσω στείρου φίλτρου ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση, όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο πλήρωσης, ως μέρος μιας συνολικής στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.
- VII.4.7.3. Η επιλογή των συστατικών στοιχείων για το σύστημα διήθησης και η διασύνδεση και η διάταξή τους εντός του συστήματος διήθησης, συμπεριλαμβανομένων των προφίλτρων, βασίζονται στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος, δικαιολογούνται και τεκμηριώνονται. Το σύστημα διήθησης ελαχιστοποιεί την παραγωγή ινών και σωματιδίων, δεν προκαλεί ή δεν συμβάλλει στην εμφάνιση απαράδεκτου επιπέδου προσμείξεων, ούτε έχει χαρακτηριστικά που αλλοιώνουν με άλλον τρόπο την ποιότητα ή την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Ομοίως, τα χαρακτηριστικά του φίλτρου είναι συμβατά με το ρευστό και δεν επηρεάζονται αρνητικά από το προς διήθηση προϊόν. Αξιολογείται η προσρόφηση των συστατικών στοιχείων του προϊόντος και η εκχύλιση/απόπλυση των συστατικών στοιχείων του φίλτρου.
- VII.4.7.4. Το σύστημα διήθησης σχεδιάζεται έτσι ώστε:
- να επιτρέπεται η λειτουργία του εντός επικυρωμένων παραμέτρων διεργασίας·
 - να διατηρείται η στείρωση του διηθήματος·

- να ελαχιστοποιείται ο αριθμός των απαιτούμενων άσηπτων συνδέσεων μεταξύ του τελικού φίλτρου ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση και της τελικής πλήρωσης του προϊόντος·
 - να επιτρέπεται η διεξαγωγή διαδικασιών καθαρισμού όπως χρειάζεται·
 - να επιτρέπεται η διεξαγωγή διαδικασιών αποστείρωσης, συμπεριλαμβανομένης της αποστείρωσης επί τόπου, όπως χρειάζεται·
 - να επιτρέπεται η επί τόπου δοκιμή ακεραιότητας του τελικού φίλτρου των 0,22 μm, ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση, κατά προτίμηση ως κλειστό σύστημα, τόσο πριν όσο και μετά τη διήθηση, όπως χρειάζεται. Προτιμώνται οι μέθοδοι δοκιμής ακεραιότητας που εκτελούνται επί τόπου, για την αποφυγή δυσμενών επιπτώσεων στην ποιότητα του προϊόντος.
- VII.4.7.5. Η αποστείρωση υγρών με διήθηση επικυρώνεται σύμφωνα με τις σχετικές απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας. Η επικύρωση μπορεί να ομαδοποιηθεί κατά περιεκτικότητες ή τροποποιημένες μορφές ενός προϊόντος, αλλά πρέπει να πραγματοποιείται υπό συνθήκες χείριστης περίπτωσης. Το σκεπτικό της ομαδοποίησης δικαιολογείται και τεκμηριώνεται.
- VII.4.7.6. Όπου αυτό είναι δυνατόν κατά την επικύρωση του φίλτρου, για δοκιμές κατακράτησης βακτηρίων ⁽²⁷⁾ του φίλτρου ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση χρησιμοποιείται το προς διήθηση προϊόν. Όταν το προς διήθηση προϊόν δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε δοκιμές κατακράτησης βακτηρίων, δικαιολογείται η χρήση κατάλληλου υποκατάστατου προϊόντος στη δοκιμή. Δικαιολογείται επίσης η επιλογή του μικροοργανισμού πρόκλησης που χρησιμοποιείται στη δοκιμή κατακράτησης βακτηρίων.
- VII.4.7.7. Οι παράμετροι διήθησης που εξετάζονται και καθορίζονται κατά την επικύρωση περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις εξής:
- α) Το ρευστό διαβροχής που χρησιμοποιείται για τις δοκιμές ακεραιότητας του φίλτρου:
 - βασίζεται στη σύσταση του κατασκευαστή του φίλτρου ή στο προς διήθηση ρευστό. Καθορίζονται οι κατάλληλες προδιαγραφές της τιμής δοκιμής ακεραιότητας·
 - εάν το σύστημα εκπλυθεί ή υποβληθεί σε επιτόπια δοκιμή ακεραιότητας με ρευστό διαφορετικό από το προϊόν, λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή επιβλαβών επιπτώσεων στην ποιότητα του προϊόντος.
 - β) Συνθήκες της διεργασίας διήθησης, μεταξύ των οποίων:
 - χρόνος διατήρησης πριν από τη διήθηση του ρευστού και επίδραση στο βιολογικό φορτίο·
 - προετοιμασία του φίλτρου, με ρευστό, εάν χρειάζεται·
 - μέγιστος χρόνος διήθησης / συνολικός χρόνος επαφής του φίλτρου με το ρευστό·
 - ανώτατη πίεση λειτουργίας·
 - ρυθμός ροής·
 - ανώτατος όγκος διήθησης·
 - θερμοκρασία·
 - χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση γνωστού όγκου διαλύματος χύδην και διαφορά πίεσης που πρέπει να αναπτύσσεται εκατέρωθεν του φίλτρου.

⁽²⁷⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «δοκιμή κατακράτησης βακτηρίων» νοείται η δοκιμή που διενεργείται για να επικυρωθεί η ικανότητα ενός φίλτρου να απομακρύνει βακτήρια από αέριο ή υγρό. Η δοκιμή εκτελείται συνήθως με χρήσης ενός τυπικού μικροοργανισμού, π.χ. *Brevundimonas diminuta*, σε ελάχιστη συγκέντρωση 10⁷ CFU/cm².

VII.4.7.8. Εφαρμόζονται συνήθεις έλεγχοι διεργασίας ώστε να διασφαλίζεται η τήρηση επικυρωμένων παραμέτρων διήθησης. Τα αποτελέσματα των κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας περιλαμβάνονται στο αρχείο παρτίδας, συμπεριλαμβανομένου, μεταξύ άλλων, του ελάχιστου χρόνου που απαιτείται για τη διήθηση γνωστού όγκου διαλύματος χύδην και της διαφοράς πίεσης εκατέρωθεν του φίλτρου. Κάθε σημαντική διαφορά από κρίσιμες παραμέτρους κατά την παρασκευή τεκμηριώνεται και διερευνάται.

VII.4.7.9. Η ακεραιότητα του αποστειρωμένου συγκροτήματος φίλτρου επαληθεύεται με δοκιμή ακεραιότητας πριν από τη χρήση (δοκιμή ακεραιότητας μετά την αποστείρωση και πριν από τη χρήση: PUPSIT), ώστε να εντοπίζεται τυχόν βλάβη και απώλεια ακεραιότητας από την προετοιμασία του φίλτρου πριν από τη χρήση. Ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι ενδέχεται να μην είναι πάντα δυνατή η διενέργεια PUPSIT μετά την αποστείρωση, λόγω περιορισμών της διεργασίας (π.χ. διήθηση πολύ μικρών όγκων διαλύματος). Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να υιοθετηθεί εναλλακτική προσέγγιση υπό την προϋπόθεση ότι έχει διενεργηθεί διεξοδική εκτίμηση κινδύνου και ότι η συμμόρφωση επιτυγχάνεται με την εφαρμογή κατάλληλων ελέγχων για τον μετριασμό του κινδύνου χρήσης μη ακέραιου συστήματος διήθησης.

Στα σημεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην εν λόγω εκτίμηση κινδύνου περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, τα εξής:

- εις βάθος γνώση και έλεγχος της διαδικασίας αποστείρωσης του φίλτρου, ώστε να διασφαλίζεται ότι ελαχιστοποιείται η πιθανότητα βλάβης του φίλτρου·
- εις βάθος γνώση και έλεγχος της αλυσίδας εφοδιασμού, συμπεριλαμβανομένων των συμβεβλημένων εγκαταστάσεων αποστείρωσης, των καθορισμένων συνθηκών μεταφοράς και της συσκευασίας του αποστειρωμένου φίλτρου (για την πρόληψη της πρόκλησης βλάβης στο φίλτρο κατά τη μεταφορά και την αποθήκευση)·
- εις βάθος γνώση της εκάστοτε διεργασίας, όπως ο συγκεκριμένος τύπος προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του σωματιδιακού φορτίου και του κατά πόσον υπάρχει κίνδυνος επιπτώσεων στις τιμές ακεραιότητας του φίλτρου (όπως η δυνατότητα τροποποίησης των τιμών δοκιμής ακεραιότητας και, ως εκ τούτου, αδυναμίας ανίχνευσης τυχόν απώλειας ακεραιότητας του φίλτρου κατά τη δοκιμή ακεραιότητας μετά τη χρήση), και η εφαρμογή σταδίων προδιήθησης ή επεξεργασίας πριν από το τελικό φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση, με τα οποία αφαιρείται σωματιδιακό φορτίο πριν από τη στείρα διήθηση.

Επιπλέον, φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση ρευστού υποβάλλεται σε μη καταστροφική δοκιμή ακεραιότητας μετά τη χρήση και πριν από την αφαίρεση του φίλτρου από το περιβλήμα του. Η διαδικασία δοκιμής ακεραιότητας επικυρώνεται και τα αποτελέσματα των δοκιμών συσχετίζονται με την ικανότητα κατακράτησης μικροβίων του φίλτρου, όπως καθορίστηκε κατά την επικύρωση. Παραδείγματα δοκιμών που χρησιμοποιούνται είναι οι δοκιμές σημείου εμφάνισης φυσαλίδων, διάχυτης ροής, διείσδυσης νερού ή διατήρησης πίεσης.

VII.4.7.10. Η ακεραιότητα των κρίσιμων στείρων φίλτρων εξαερισμού για αέρια ή αέρα (που συνδέονται άμεσα με τη στεριότητα του προϊόντος) επαληθεύεται με δοκιμή μετά τη χρήση, ενώ το φίλτρο παραμένει μέσα στο συγκρότημα ή το περιβλήμα του.

VII.4.7.11. Η ακεραιότητα των μη κρίσιμων φίλτρων εξαερισμού για αέρα ή αέρια επιβεβαιώνεται και καταγράφεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα. Όταν τα φίλτρα αερίων παραμένουν στη θέση τους για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, διενεργούνται δοκιμές ακεραιότητας κατά την εγκατάσταση και πριν από την αντικατάσταση. Η μέγιστη διάρκεια χρήσης προσδιορίζεται και παρακολουθείται με βάση τον κίνδυνο (π.χ. λαμβανομένου υπόψη του ανώτατου αριθμού χρήσεων και επιτρεπόμενων κύκλων θερμικής επεξεργασίας/αποστείρωσης, κατά περίπτωση).

VII.4.7.12. Για τη διήθηση αερίων, αποφεύγεται η ακούσια ύγρανση ή διαβροχή του φίλτρου ή του εξοπλισμού διήθησης.

VII.4.7.13. Εάν η διαδικασία διήθησης αποστείρωσης έχει επικυρωθεί ως σύστημα αποτελούμενο από πολλαπλά φίλτρα για την επίτευξη της στεριότητας ενός ορισμένου ρευστού, το σύστημα διήθησης θεωρείται ενιαία μονάδα αποστείρωσης και όλα τα φίλτρα εντός του συστήματος περνούν με ικανοποιητικό αποτέλεσμα τις δοκιμές ακεραιότητας μετά τη χρήση.

VII.4.7.14. Στην περίπτωση συστημάτων διήθησης με πλεονάζουσα δυναμικότητα (που διαθέτουν ως εφεδρεία δεύτερο πλεονάζον φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση αλλά η επικυρωμένη διαδικασία αποστείρωσης χρειάζεται μόνο ένα φίλτρο), εκτελείται δοκιμή ακεραιότητας του κύριου φίλτρου αποστείρωσης μετά τη χρήση και, εφόσον διαπιστωθεί ότι είναι ακέραιο, δεν απαιτείται δοκιμή ακεραιότητας του πλεονάζοντος (εφεδρικού) φίλτρου μετά τη χρήση. Ωστόσο, σε περίπτωση αποτυχίας της δοκιμής ακεραιότητας του κύριου φίλτρου μετά τη χρήση, διενεργείται δοκιμή ακεραιότητας μετά τη χρήση στο δευτερεύον (πλεονάζον) φίλτρο, σε συνδυασμό με διερεύνηση και εκτίμηση κινδύνου για τον προσδιορισμό της αιτίας της αποτυχίας της δοκιμής του κύριου φίλτρου.

- VII.4.7.15. Λαμβάνονται δείγματα βιολογικού φορτίου από το χύδην προϊόν ακριβώς πριν από την τελική στείρα διήθηση. Εάν χρησιμοποιείται διάταξη διήθησης με πλεονάζουσα δυναμικότητα, τα δείγματα λαμβάνονται πριν από το πρώτο φίλτρο. Οι διαδικασίες δειγματοληψίας σχεδιάζονται έτσι ώστε να μην προκαλούν μόλυνση.
- VII.4.7.16. Τα φίλτρα υγρών ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση απορρίπτονται μετά την επεξεργασία μίας μοναδικής παρτίδας και το ίδιο φίλτρο δεν χρησιμοποιείται συνεχώς για περισσότερες από μία εργάσιμες ημέρες, εκτός εάν η χρήση αυτή έχει επικυρωθεί.
- VII.4.7.17. Όταν η διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων ενός προϊόντος έχει δικαιολογηθεί δεόντως στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης και έχει επικυρωθεί, ο παρασκευαστής:
- α) αξιολογεί και τεκμηριώνει τους κινδύνους που συνδέονται με τη διάρκεια της χρήσης του φίλτρου για τη στείρα διήθηση ενός ορισμένου ρευστού·
 - β) διεξάγει και τεκμηριώνει αποτελεσματικές μελέτες επικύρωσης και ελέγχου καταλληλότητας για να αποδείξει ότι η διάρκεια της χρήσης του φίλτρου για μια ορισμένη διαδικασία στείρας διήθησης και για ένα ορισμένο ρευστό δεν υπονομεύει τις επιδόσεις του τελικού φίλτρου αποστείρωσης ή την ποιότητα του διηθημένου·
 - γ) τεκμηριώνει την ανώτατη επικυρωμένη διάρκεια χρήσης του φίλτρου και εφαρμόζει ελέγχους ώστε να διασφαλίζεται ότι τα φίλτρα δεν χρησιμοποιούνται πέραν της επικυρωμένης ανώτατης διάρκειας. Τηρούνται αρχεία των ελέγχων αυτών·
 - δ) εφαρμόζει ελέγχους για να διασφαλίζεται ότι τα φίλτρα που έχουν μολυνθεί από κατάλοιπα υγρών ή καθαριστικών υλικών ή που θεωρούνται ελαττωματικά για άλλους λόγους τίθενται εκτός χρήσης.

VII.5. **Form-Fill-Seal (μορφοποίηση-πλήρωση-σφράγιση) ⁽²⁸⁾**

- VII.5.1. Τα μηχανήματα Form-Fill-Seal που χρησιμοποιούνται για προϊόντα που υποβάλλονται σε τελική αποστείρωση συμμορφώνονται με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις που ορίζονται στο τμήμα VII.1.3 του παρόντος παραρτήματος, ενώ τα μηχανήματα Form-Fill-Seal που χρησιμοποιούνται στην άσηπτη παρασκευή συμμορφώνονται με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις που καθορίζονται στον πίνακα 4 του παρόντος παραρτήματος.
- VII.5.2. Η μόλυνση των μεμβρανών συσκευασίας που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο Form-Fill-Seal ελαχιστοποιείται με την εφαρμογή κατάλληλων ελέγχων όσον αφορά τα συστατικά στοιχεία, την τροφοδοσία και τον χειρισμό. Λόγω της κρίσιμης σημασίας των μεμβρανών συσκευασίας, εφαρμόζονται διαδικασίες που διασφαλίζουν ότι οι παρεχόμενες μεμβράνες πληρούν καθορισμένες προδιαγραφές και είναι κατάλληλης ποιότητας, συμπεριλαμβανομένων του πάχους και της αντοχής του υλικού, του επιπέδου μικροβιακής και σωματιδιακής μόλυνσης, της ακεραιότητας των έντυπων πληροφοριών και του σχεδιασμού της συσκευασίας, κατά περίπτωση. Η συχνότητα δειγματοληψίας, τα επίπεδα βιολογικού φορτίου και, κατά περίπτωση, τα επίπεδα ενδοτοξινών/πυρετογόνων στις μεμβράνες συσκευασίας και στα σχετικά συστατικά στοιχεία εξετάζονται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.
- VII.5.3. Η λειτουργία του εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών προετοιμασίας, πλήρωσης, σφράγισης και κοπής, αξιολογείται έτσι ώστε οι κρίσιμες παράμετροι της διεργασίας να προσδιορίζονται, να επικυρώνονται, να ελέγχονται και να παρακολουθούνται κατάλληλα.
- VII.5.4. Όλα τα αέρια που έρχονται σε επαφή με το προϊόν (π.χ. αέρια που χρησιμοποιούνται για τη διόγκωση του περιέκτη ή ως υπερκείμενο προϊόντος) διηθούνται κατάλληλα, όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο χρήσης. Η ποιότητα των χρησιμοποιούμενων αερίων και η αποτελεσματικότητα των συστημάτων διήθησης αερίων επαληθεύονται κατά διαστήματα σύμφωνα με το τμήμα V.4 του παρόντος παραρτήματος.
- VII.5.5. Οι έλεγχοι που προσδιορίζονται για τον έλεγχο καταλληλότητας της μεθόδου Form-Fill-Seal, οι οποίοι αποτελούν μέρος της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης, περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
- καθορισμός των ορίων της κρίσιμης ζώνης·
 - περιβαλλοντικός έλεγχος και παρακολούθηση, τόσο του μηχανήματος όσο και του περιεχόμενου χώρου στον οποίο έχει τοποθετηθεί·

⁽²⁸⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «Form-Fill-Seal» (μορφοποίηση-πλήρωση-σφράγιση) νοείται μια αυτοματοποιημένη διαδικασία πλήρωσης, η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για τελικώς αποστερωμένα προϊόντα, η οποία κατασκευάζει τον στοιχειώδη περιέκτη από έναν συνεχή κύλινδρο επίπεδης μεμβράνης συσκευασίας, ενώ ταυτόχρονα γεμίζει τον σχηματιζόμενο περιέκτη με προϊόν και σφραγίζει τους γεμισμένους περιέκτες με μια συνεχή διαδικασία. Οι διεργασίες Form-Fill-Seal μπορούν να χρησιμοποιούν ένα σύστημα μονού ιστού (όπου ένας μοναδικός κύλινδρος επίπεδης μεμβράνης τυλίγεται γύρω από τον εαυτό του για να σχηματίσει μια κοιλότητα) ή ένα σύστημα διπλού ιστού (όπου δύο κύλινδροι επίπεδης μεμβράνης συνδυάζονται για να σχηματίσουν μια κοιλότητα), συχνά με τη βοήθεια καλουπιών κενού ή αερίων υπό πίεση. Η σχηματιζόμενη κοιλότητα γεμίζεται, σφραγίζεται και κόβεται σε τμήματα. Οι μεμβράνες αποτελούνται συνήθως από πολυμερές, από μεταλλικό φύλλο επικαλυμμένο με πολυμερές, ή από άλλο κατάλληλο υλικό.

- απαιτήσεις για την ένδυση του προσωπικού·
 - δοκιμή ακεραιότητας των γραμμών πλήρωσης του προϊόντος και των συστημάτων διήθησης (κατά περίπτωση)·
 - διάρκεια της πλήρωσης της παρτίδας ή των διαδοχικά παραγόμενων περιορισμένων παρτίδων·
 - έλεγχος των μεμβρανών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων τυχόν απαιτήσεων απολύμανσης ή αποστείρωσης των μεμβρανών·
 - επιτόπιος καθαρισμός και αποστείρωση του εξοπλισμού, ανάλογα με τις ανάγκες·
 - λειτουργία, ρυθμίσεις και διαχείριση συναγερμών μηχανήματος (κατά περίπτωση).
- VII.5.6. Κρίσιμες παράμετροι διεργασίας για τη μέθοδο Form-Fill-Seal καθορίζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας του εξοπλισμού και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
- ρυθμίσεις για ομοιόμορφες διαστάσεις συσκευασίας και κοπή σύμφωνα με επικυρωμένες παραμέτρους·
 - ρύθμιση, διατήρηση και παρακολούθηση επικυρωμένων θερμοκρασιών (συμπεριλαμβανομένης της προθέρμανσης και της ψύξης), χρόνων και πιέσεων μορφοποίησης, ανάλογα με την περίπτωση·
 - ρύθμιση, διατήρηση και παρακολούθηση επικυρωμένων θερμοκρασιών σφράγισης, ομοιομορφία της θερμοκρασίας σφράγισης σε όλο το μήκος της σφράγισης, χρόνοι και πιέσεις σφράγισης, ανάλογα με την περίπτωση·
 - θερμοκρασία περιβάλλοντος και προϊόντος·
 - ανά παρτίδα δοκιμές αντοχής και ομοιομορφίας της σφράγισης των συσκευασιών·
 - ρυθμίσεις για ορθό όγκο, ταχύτητα και ομοιομορφία πλήρωσης·
 - ρυθμίσεις για κάθε πρόσθετη εκτύπωση (κωδικούς παρτίδων) ή ανάγλυφη ή χαραγμένη επιγραφή, ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν απειλείται η ακεραιότητα της μονάδας·
 - μέθοδοι και παράμετροι για τον έλεγχο της ακεραιότητας των γεμισμένων περιεκτών.
- VII.5.7. Κατά την παραγωγή εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την επαλήθευση, την παρακολούθηση και την καταγραφή των κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας Form-Fill-Seal και της λειτουργίας του εξοπλισμού.
- VII.5.8. Οι επιχειρησιακές διαδικασίες περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο εντοπίζονται και διορθώνονται τυχόν προβλήματα στη μορφοποίηση και τη σφράγιση. Τυχόν απορριφθείσες μονάδες ή προβλήματα σφράγισης καταγράφονται και διερευνώνται.
- VII.5.9. Κατάλληλες διαδικασίες συντήρησης καθορίζονται με βάση τον σχετικό κίνδυνο και περιλαμβάνουν σχέδια συντήρησης και επιθεώρησης για εργαλεία κρίσιμης σημασίας για την αποτελεσματικότητα της σφράγισης των μονάδων. Τυχόν ζητήματα που εντοπίζονται και υποδεικνύουν πιθανό πρόβλημα που αφορά την ποιότητα του προϊόντος τεκμηριώνονται και διερευνώνται.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal (εμφύσηση-πλήρωση-σφράγιση) ⁽²⁹⁾**
- VII.6.1. Ο εξοπλισμός Blow-Fill-Seal που χρησιμοποιείται στην παρασκευή προϊόντων που υποβάλλονται σε τελική αποστείρωση εγκαθίσταται σε περιβάλλον βαθμίδας Δ τουλάχιστον. Οι συνθήκες στο σημείο πλήρωσης συμμορφώνονται με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις που ορίζονται στο τμήμα VII.1.3 του παρόντος παραρτήματος.

⁽²⁹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «Blow-Fill-Seal» (εμφύσηση-πλήρωση-σφράγιση) νοείται η τεχνολογία με την οποία οι περιέκτες σχηματίζονται από κοκκώδες θερμοπλαστικό υλικό, γεμίζονται με το προϊόν και στη συνέχεια σφραγίζονται με μια συνεχή, ενιαία και αυτόματη εργασία. Οι πιο κοινοί τύποι μηχανημάτων Blow-Fill-Seal είναι ο παλινδρομικός τύπος (με κοπή τηγμένου υλικού) και ο περιστροφικός τύπος (κλειστό τηγμένο υλικό).

VII.6.2. Όταν χρησιμοποιείται εξοπλισμός Blow-Fill-Seal για άσηπτη επεξεργασία, ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) Για τα μηχανήματα παλινδρομικού τύπου που χρησιμοποιούνται για άσηπτη πλήρωση, το τηγμένο υλικό ⁽³⁰⁾ είναι εκτεθειμένο στο περιβάλλον και, ως εκ τούτου, οι χώροι όπου πραγματοποιείται εξώθηση, μορφοποίηση με εμφύσηση, και σφράγιση του τηγμένου υλικού πρέπει να πληρούν συνθήκες βαθμίδας Α στις κρίσιμες ζώνες. Επιπλέον, το περιβάλλον πλήρωσης σχεδιάζεται και διατηρείται έτσι ώστε να πληροί συνθήκες βαθμίδας Α ως προς τα όρια βιώσιμων και ολικών σωματιδίων τόσο σε κατάσταση αδράνειας όσο και κατά τη λειτουργία.
- β) Για τον εξοπλισμό άσηπτης πλήρωσης που χρησιμοποιείται για άσηπτη πλήρωση, το τηγμένο υλικό είναι κατά κανόνα απομονωμένο από το περιβάλλον αφού σχηματιστεί και, ως εκ τούτου, το περιβάλλον πλήρωσης εντός του τηγμένου υλικού σχεδιάζεται και διατηρείται έτσι ώστε να πληροί τις προϋποθέσεις της βαθμίδας Α ως προς τα όρια βιώσιμων και ολικών σωματιδίων, τόσο σε κατάσταση αδράνειας όσο και κατά τη λειτουργία.
- γ) Ο εξοπλισμός εγκαθίσταται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ τουλάχιστον, υπό την προϋπόθεση ότι χρησιμοποιείται ιματισμός βαθμίδας Α/Β. Η μικροβιολογική παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού ορίων και συχνότητας εφαρμογής) των χειριστών που φορούν ιμάτια βαθμίδας Α/Β σε περιοχή βαθμίδας Γ διενεργείται σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνου.

VII.6.3. Λόγω της παραγωγής σωματιδίων από την εξώθηση και την κοπή του πολυμερούς κατά τη λειτουργία και λόγω του περιοριστικού μεγέθους των κρίσιμων ζωνών πλήρωσης του εξοπλισμού Blow-Fill-Seal, για τον εξοπλισμό αυτόν δεν απαιτείται παρακολούθηση των ολικών σωματιδίων κατά τη διάρκεια της λειτουργίας. Ωστόσο, εξασφαλίζεται ότι υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο σχεδιασμός του εξοπλισμού διασφαλίζει ότι οι κρίσιμες ζώνες του περιβάλλοντος της διαδικασίας πλήρωσης πληρούν τις συνθήκες βαθμίδας Α κατά τη λειτουργία.

VII.6.4. Η περιβαλλοντική παρακολούθηση των διαδικασιών Blow-Fill-Seal ως προς τα βιώσιμα σωματίδια βασίζεται στον κίνδυνο και πληροί τις απαιτήσεις του τμήματος VIII του παρόντος παραρτήματος. Παρακολούθηση των βιώσιμων σωματιδίων πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσιμης επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένης και της συναρμολόγησης του εξοπλισμού, με εξαίρεση τον εξοπλισμό τύπου περιστροφικού τύπου όπου δεν είναι δυνατή η παρακολούθηση της κρίσιμης ζώνης πλήρωσης.

VII.6.5. Το πρόγραμμα περιβαλλοντικού ελέγχου και παρακολούθησης λαμβάνει υπόψη τα κινητά μέρη και τις περίπλοκες διαδρομές ροής αέρα που δημιουργούνται από τη διαδικασία Blow-Fill-Seal και την επίδραση των υψηλών επιπέδων θερμότητας που παράγεται από τη διεργασία (π.χ. μέσω της χρήσης μελετών οπτικής αναπαράστασης της ροής του αέρα και/ή άλλων ισοδύναμων μελετών). Τα προγράμματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης λαμβάνουν επίσης υπόψη παράγοντες όπως η διαμόρφωση φίλτρου αέρα, η ακεραιότητα του φίλτρου αέρα, η ακεραιότητα των συστημάτων ψύξης και ο σχεδιασμός και ο έλεγχος καταλληλότητας του εξοπλισμού.

VII.6.6. Ο αέρας ή άλλα αέρια που έρχονται σε επαφή με κρίσιμες επιφάνειες του περιέκτη κατά τη διάρκεια της εξώθησης, της μορφοποίησης ή της σφράγισης του μορφοποιημένου περιέκτη υποβάλλονται σε κατάλληλη διήθηση. Η ποιότητα του χρησιμοποιούμενου αερίου και η αποτελεσματικότητα των συστημάτων διήθησης αερίων επαληθεύονται κατά διαστήματα σύμφωνα με το τμήμα V.4 του παρόντος παραρτήματος.

VII.6.7. Η σωματιδιακή και μικροβιακή μόλυνση του κοκκώδους πολυμερούς αποτρέπεται με κατάλληλο σχεδιασμό, έλεγχο και συντήρηση των συστημάτων αποθήκευσης, δειγματοληψίας και διανομής του κοκκώδους πολυμερούς.

VII.6.8. Η ικανότητα του συστήματος εξώθησης να παρέχει κατάλληλη διασφάλιση στεριότητας για τον μορφοποιημένο περιέκτη επικυρώνεται. Καθορίζεται και ελέγχεται η συχνότητα δειγματοληψίας, το βιολογικό φορτίο και, κατά περίπτωση, τα επίπεδα ενδοτοξινών/πυρετογόνων του ακατέργαστου πολυμερούς.

VII.6.9. Οι παρεμβάσεις που απαιτούν παύση της πλήρωσης και/ή της εξώθησης, της μορφοποίησης και της σφράγισης και, όπου απαιτείται, επαναποστείρωση του μηχανήματος πλήρωσης καθορίζονται σαφώς και περιγράφονται στη διαδικασία πλήρωσης και περιλαμβάνονται στην προσομοίωση άσηπτης διεργασίας κατά περίπτωση.

⁽³⁰⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τηγμένο υλικό» (parison) νοείται ο σωλήνας πολυμερούς που εξωθείται από το μηχάνημα Blow-Fill-Seal και από τον οποίο σχηματίζονται οι περιέκτες.

- VII.6.10. Οι έλεγχοι που υποδεικνύονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας του εξοπλισμού Blow-Fill-Seal ευθυγραμμίζονται με τη στρατηγική έλεγχου της μόλυνσης που εφαρμόζει η εγκατάσταση. Οι πτυχές που πρέπει να εξετάζονται περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις εξής:
- καθορισμός των ορίων της κρίσιμης ζώνης·
 - περιβαλλοντικός έλεγχος και παρακολούθηση, τόσο του μηχανήματος όσο και του περιεχόμενου χώρου στον οποίο έχει τοποθετηθεί·
 - απαιτήσεις για την ένδυση του προσωπικού·
 - δοκιμή ακεραιότητας των γραμμών πλήρωσης του προϊόντος και των συστημάτων διήθησης (κατά περίπτωση)·
 - διάρκεια της πλήρωσης της παρτίδας ή των διαδοχικά παραγόμενων περιορισμένων παρτίδων·
 - έλεγχος του κοκκώδους πολυμερούς, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων διανομής και των κρίσιμων θερμοκρασιών εξώθησης·
 - επιτόπιος καθαρισμός και αποστείρωση του εξοπλισμού, ανάλογα με τις ανάγκες·
 - λειτουργία, ρυθμίσεις και διαχείριση συναγερμών μηχανήματος (κατά περίπτωση).
- VII.6.11. Κρίσιμες παράμετροι διεργασίας για τον εξοπλισμό Blow-Fill-Seal καθορίζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας του εξοπλισμού και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:
- επιτόπιος καθαρισμός και επιτόπια αποστείρωση των αγωγών προϊόντος και των βελονών πλήρωσης (μαντρέλια)·
 - ρύθμιση, συντήρηση και παρακολούθηση των παραμέτρων εξώθησης, συμπεριλαμβανομένων των ρυθμίσεων θερμοκρασίας, ταχύτητας και λαιμού εξώθησης για το πάχος του τηγμένου υλικού·
 - καθορισμός, διατήρηση και παρακολούθηση των θερμοκρασιών της μήτρας, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού ψύξης όπου αυτό απαιτείται για τη σταθερότητα του προϊόντος·
 - προετοιμασία και αποστείρωση βοηθητικών συστατικών στοιχείων που προστίθενται στη μορφοποιημένη μονάδα, π.χ. πώματα φιαλών·
 - περιβαλλοντικός έλεγχος, καθαρισμός, αποστείρωση και παρακολούθηση των κρίσιμων χώρων εξώθησης, μεταφοράς και πλήρωσης, κατά περίπτωση·
 - ανά παρτίδα δοκιμές του πάχους τοιχώματος της συσκευασίας σε κρίσιμα σημεία του περιέκτη·
 - ρυθμίσεις για ορθό όγκο, ταχύτητα και ομοιομορφία πλήρωσης·
 - ρυθμίσεις για κάθε πρόσθετη εκτύπωση (κωδικούς παρτίδων) ή ανάγλυφη ή χαραγμένη επιγραφή, ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν απειλείται η ακεραιότητα και η ποιότητα της μονάδας·
 - μέθοδοι και παράμετροι για τον έλεγχο της ακεραιότητας του 100 % των γεμισμένων περιεκτών·
 - ρυθμίσεις για μηχανήματα κοπής ή διάτρησης με τα οποία αφαιρούνται τα γρέζια από τις γεμισμένες μονάδες.
- VII.6.12. Κατά την παραγωγή εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την επαλήθευση, την παρακολούθηση και την καταγραφή των κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας Blow-Fill-Seal και της λειτουργίας του εξοπλισμού.
- VII.6.13. Οι επιχειρησιακές διαδικασίες περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο εντοπίζονται και διορθώνονται τυχόν προβλήματα στην εμφύσηση, τη μορφοποίηση και τη σφράγιση. Τυχόν απορριφθείσες μονάδες ή προβλήματα σφράγισης καταγράφονται και διερευνώνται.

- VII.6.14. Όταν η διαδικασία Blow-Fill-Seal περιλαμβάνει την προσθήκη συστατικών στοιχείων σε μορφοποιημένους περιέκτες (π.χ. τοποθέτηση κυathιών σε φιάλες παρεντερικών διαλυμάτων μεγάλου όγκου), τα εν λόγω συστατικά στοιχεία απομολύνονται κατάλληλα και προστίθενται στη διεργασία με μια καθαρή και ελεγχόμενη διαδικασία. Ισχύουν τα ακόλουθα:
- α) Για τις άσπτες διεργασίες, η προσθήκη συστατικών στοιχείων πραγματοποιείται υπό συνθήκες βαθμίδες Α ώστε να διασφαλίζεται η αποστείρωση κρίσιμων επιφανειών με τη χρήση προαστερωμένων συστατικών στοιχείων.
 - β) Για τα προϊόντα που υφίστανται τελική αποστείρωση, η επικύρωση των διαδικασιών τελικής αποστείρωσης διασφαλίζει τη στεριότητα όλων των κρίσιμων διαδρομών των προϊόντων μεταξύ του συστατικού στοιχείου και του μορφοποιημένου περιέκτη, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που δεν διαβρέχονται κατά την αποστείρωση.
 - γ) Καθορίζονται και επικυρώνονται διαδικασίες δοκιμής για να εξασφαλίζεται η αποτελεσματική σφράγιση των συστατικών στοιχείων και των μορφοποιημένων περιεκτών.
- VII.6.15. Κατάλληλες διαδικασίες συντήρησης καθορίζονται με βάση τον σχετικό κίνδυνο και περιλαμβάνουν σχέδια συντήρησης και επιθεώρησης για είδη κρίσιμης σημασίας για τη στεγανότητα, την ακεραιότητα και τη στεριότητα των μονάδων.
- VII.6.16. Οι μήτρες που χρησιμοποιούνται για τη μορφοποίηση των περιεκτών θεωρούνται κρίσιμος εξοπλισμός. Ως εκ τούτου, οποιεσδήποτε αλλαγές ή τροποποιήσεις στις μήτρες επιβάλλουν την αξιολόγηση της ακεραιότητας του περιέκτη του τελικού προϊόντος και, με βάση το αποτέλεσμα της αξιολόγησης, όπου αρμόζει, υποστηρίζονται από επικύρωση. Τυχόν ζητήματα που εντοπίζονται και υποδεικνύουν πιθανό πρόβλημα που αφορά την ποιότητα του προϊόντος τεκμηριώνονται και διερευνώνται.
- VII.7. **Λυοφιλοποίηση** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Η λυοφιλοποίηση είναι ένα κρίσιμο στάδιο διεργασίας και όλες οι δραστηριότητες που μπορούν να επηρεάσουν τη στεριότητα του προϊόντος ή του υλικού θεωρούνται επεκτάσεις της ασηπτικής επεξεργασίας. Ιδίως ο εξοπλισμός λυοφιλοποίησης και οι σχετικές διαδικασίες σχεδιάζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η διατήρηση της στεριότητας των προϊόντων ή των υλικών κατά τη διάρκεια της λυοφιλοποίησης, με την αποτροπή της μικροβιακής και σωματιδιακής μόλυνσης μεταξύ της πλήρωσης των προϊόντων για λυοφιλοποίηση και της ολοκλήρωσης της διαδικασίας λυοφιλοποίησης. Τα μέτρα ελέγχου περιλαμβάνονται στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης.
- VII.7.2. Η αποστείρωση του λυοφιλοποιητή και όλου του σχετικού εξοπλισμού (π.χ. δίσκοι, δακτύλιοι στήριξης φιαλιδίων) επικυρώνεται και ο χρόνος διατήρησης μεταξύ του κύκλου αποστείρωσης και της χρήσης δοκιμάζεται κατάλληλα κατά την προσομοίωση της άσπτης διαδικασίας. Ο λυοφιλοποιητής αποστειρώνεται τακτικά, με βάση τον σχεδιασμό του συστήματος. Επιπλέον, πραγματοποιείται επανααποστείρωση μετά τη συντήρηση ή τον καθαρισμό. Οι αποστειρωμένοι λυοφιλοποιητές και όλος ο σχετικός εξοπλισμός προστατεύονται από τη μόλυνση μετά την αποστείρωση.
- VII.7.3. Οι λυοφιλοποιητές και κάθε σχετική περιοχή μεταφοράς και φόρτωσης/εκφόρτωσης προϊόντων σχεδιάζονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται όσο το δυνατόν περισσότερο οι παρεμβάσεις των χειριστών. Η συχνότητα αποστείρωσης του λυοφιλοποιητή προσδιορίζεται με βάση τον σχεδιασμό και τους κινδύνους που συνδέονται με τη μόλυνση του συστήματος κατά τη χρήση. Οι λυοφιλοποιητές που φορτώνονται ή εκφορτώνονται διά χειρός, χωρίς διαχωρισμό με τεχνολογίες φραγμού, αποστειρώνονται πριν από κάθε φορτίο. Για τους λυοφιλοποιητές που φορτώνονται και εκφορτώνονται με αυτοματοποιημένα συστήματα ή προστατεύονται με κλειστά συστήματα φραγμού, η συχνότητα αποστείρωσης δικαιολογείται και τεκμηριώνεται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.
- VII.7.4. Η ακεραιότητα του λυοφιλοποιητή διατηρείται μετά την αποστείρωση και κατά τη διάρκεια της λυοφιλοποίησης. Το φίλτρο που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της ακεραιότητας του λυοφιλοποιητή αποστειρώνεται πριν από κάθε χρήση του συστήματος και τα αποτελέσματα των δοκιμών ακεραιότητας προστίθενται στην τεκμηρίωση πιστοποίησης/αποδόσμησης παρτίδας. Επιπλέον, η συχνότητα των δοκιμών ακεραιότητας κενού/διαρροής του θαλάμου τεκμηριώνεται και η ανώτατη επιτρεπόμενη διαρροή αέρα προς το εσωτερικό του λυοφιλοποιητή καθορίζεται και ελέγχεται κατά την έναρξη κάθε κύκλου.

⁽³¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «λυοφιλοποίηση» νοείται μια φυσικοχημική διεργασία ξήρανσης που αποσκοπεί στην αφαίρεση διαλυτών, μέσω εξάχνωσης, τόσο από υδατικά όσο και από μη υδατικά συστήματα, κυρίως για την επίτευξη σταθερότητας προϊόντος ή υλικού. Η λυοφιλοποίηση λέγεται και λυοφιλίωση ή κρυοξήρανση.

- VII.7.5. Οι δίσκοι λυοφιλοποίησης ελέγχονται τακτικά ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν έχουν παραμορφωθεί ή φθαρεί.
- VII.7.6. Στα σημεία που εξετάζονται κατά τον σχεδιασμό της φόρτωσης (και της εκφόρτωσης, στην περίπτωση που το λυόφιλο υλικό παραμένει ασφράγιστο και εκτεθειμένο) περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, τα εξής:
- η διαρρύθμιση φόρτωσης εντός του λυοφιλοποιητή προσδιορίζεται και τεκμηριώνεται·
 - η μεταφορά μερικώς κλεισμένων περιεκτών προς τον λυοφιλοποιητή πραγματοποιείται υπό συνθήκες βαθμίδας Α συνεχώς και ο χειρισμός τους γίνεται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι άμεσες παρεμβάσεις των χειριστών. Χρησιμοποιούνται τεχνολογίες όπως συστήματα ιμάντων μεταφοράς ή φορητά συστήματα μεταφοράς (π.χ. καρότσια μεταφοράς καθαρού αέρα, φορητοί σταθμοί εργασίας μονοκατευθυντικής ροής αέρα) για να διασφαλίζεται η διατήρηση της καθαρότητας του συστήματος που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά των μερικώς κλεισμένων περιεκτών. Εναλλακτικά, και εφόσον αυτό υποστηρίζεται με επικύρωση, μπορούν να χρησιμοποιούνται δίσκοι που κλείνονται εντός της περιοχής βαθμίδας Α και δεν ανοίγονται ξανά εντός της περιοχής βαθμίδας Β, ώστε να προστατεύονται τα μερικώς πωματισμένα φιαλίδια (π.χ. κιβώτια που κλείνονται κατάλληλα)·
 - οι μορφές ροής του αέρα δεν επηρεάζονται αρνητικά από τις συσκευές μεταφοράς και τον εξαερισμό της ζώνης φόρτωσης·
 - οι ασφράγιστοι περιέκτες (π.χ. μερικώς πωματισμένα φιαλίδια) διατηρούνται υπό συνθήκες βαθμίδας Α και κατά κανόνα παραμένουν χωριστά από τους χειριστές μέσω τεχνολογίας φυσικού φραγμού ή άλλων κατάλληλων μέτρων·
 - όταν τα πώματα δεν έχουν τοποθετηθεί πλήρως πριν από το άνοιγμα του θαλάμου του λυοφιλοποιητή, το προϊόν που αφαιρείται από τον λυοφιλοποιητή παραμένει υπό συνθήκες βαθμίδας Α κατά τους περαιτέρω χειρισμούς·
 - τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται κατά τη φόρτωση και εκφόρτωση του λυοφιλοποιητή (π.χ. δίσκοι, ασκοί, μηχανισμοί τοποθέτησης, λαβίδες) είναι στείρα.
- VII.8. **Κλειστά συστήματα**
- VII.8.1. Η χρήση κλειστών συστημάτων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μικροβιακής, σωματιδιακής και χημικής μόλυνσης από το περιβάλλον. Τα κλειστά συστήματα σχεδιάζονται έτσι ώστε να μειώνουν την ανάγκη χειροκίνητων χειρισμών και τους επακόλουθους κινδύνους.
- VII.8.2. Είναι ζωτικής σημασίας να διασφαλίζεται η στεριότητα όλων των επιφανειών των κλειστών συστημάτων που χρησιμοποιούνται για άσηπτη επεξεργασία, οι οποίες έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Ως εκ τούτου, ο σχεδιασμός και η επιλογή κάθε κλειστού συστήματος που χρησιμοποιείται για άσηπτη επεξεργασία διασφαλίζει τη διατήρηση της στεριότητας. Η σύνδεση στερού εξοπλισμού (π.χ. αγωγών ή σωληνώσεων) που χρησιμοποιείται μετά το τελικό φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση πραγματοποιείται με άσηπτο τρόπο (π.χ. με συσκευές εγγενούς στείρας σύνδεσης).
- VII.8.3. Λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της ακεραιότητας των συστατικών στοιχείων που χρησιμοποιούνται στις άσηπτες συνδέσεις. Οι τρόποι με τους οποίους αυτό επιτυγχάνεται καθορίζονται και εξετάζονται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης. Εξετάζεται ιδίως το ενδεχόμενο διεξαγωγής κατάλληλων δοκιμών ακεραιότητας του συστήματος όταν υπάρχει κίνδυνος υπονόμευσης της στεριότητας του προϊόντος. Η αξιολόγηση των προμηθευτών περιλαμβάνει τη συγκέντρωση δεδομένων σχετικά με πιθανούς τρόπους αστοχίας που ενδέχεται να οδηγήσουν σε απώλεια της στεριότητας του συστήματος.
- VII.8.4. Το περιβάλλον των περικείμενων χώρων εντός των οποίων βρίσκονται τα κλειστά συστήματα καθορίζεται με βάση τον σχεδιασμό του συστήματος και τις διεξαγόμενες διαδικασίες. Για τη διενέργεια άσηπτης επεξεργασίας και όταν υπάρχει κίνδυνος για την ακεραιότητα του συστήματος, το σύστημα τοποθετείται σε περιοχή βαθμίδας Α. Εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι το σύστημα διατηρεί την ακεραιότητά του σε κάθε χρήση (π.χ. μέσω δοκιμών πίεσης και/ή μέσω παρακολούθησης), τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί περιοχή χαμηλότερης βαθμίδας. Κάθε μεταφορά μεταξύ χαρακτηρισμένων περιοχών αξιολογείται διεξοδικά σύμφωνα με το τμήμα III.2 του παρόντος παραρτήματος. Όταν το κλειστό σύστημα ανοίγεται (π.χ. για τη συντήρηση μιας γραμμής παραγωγής χύδην υλικών), αυτό πρέπει να γίνεται μέσα σε περιοχή βαθμίδας κατάλληλης για τα εκάστοτε υλικά (π.χ. βαθμίδας Γ για τις διαδικασίες τελικής αποστείρωσης ή βαθμίδας Α για την άσηπτη επεξεργασία) ή να υποβάλλεται σε περαιτέρω καθαρισμό και απολύμανση (και αποστείρωση σε περίπτωση άσηπτων διεργασιών).

VII.9. Συστήματα μίας χρήσης ⁽³²⁾

- VII.9.1. Συστήματα μίας χρήσης μπορούν να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή στείρων προϊόντων ως εναλλακτική λύση αντί του επαναχρησιμοποιήσιμου εξοπλισμού. Τα συστήματα μίας χρήσης μπορούν να είναι μεμονωμένα συστατικά στοιχεία ή να αποτελούνται από πολλαπλά στοιχεία, όπως ασκούς, φίλτρα, σωληνώσεις, συνδέσμους, βαλβίδες, φιάλες αποθήκευσης και αισθητήρες. Τα συστήματα μίας χρήσης σχεδιάζονται έτσι ώστε να μειώνεται η ανάγκη χειρισμών και η πολυπλοκότητα των χειροκίνητων παρεμβάσεων.
- VII.9.2. Τα συστήματα μίας χρήσης συνδέονται με ορισμένους ειδικούς κινδύνους, οι οποίοι αξιολογούνται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης και στους οποίους περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, οι εξής:
- αλληλεπίδραση μεταξύ του προϊόντος και της επιφάνειας που έρχεται σε επαφή με το προϊόν (όπως προσρόφηση ή η παρουσία αποπλύσιμων ⁽³³⁾ ή εκχυλίσμων ⁽³⁴⁾ ουσιών·
 - ευπαθής φύση του συστήματος σε σύγκριση με τα σταθερά επαναχρησιμοποιήσιμα συστήματα·
 - αύξηση του αριθμού και της πολυπλοκότητας των εργασιών που εκτελούνται διά χειρός (συμπεριλαμβανομένης της επιθεώρησης και του χειρισμού του συστήματος) και των συνδέσεων·
 - πολυπλοκότητα του συγκροτήματος·
 - διενέργεια δοκιμών ακεραιότητας πριν και μετά τη χρήση, για φίλτρα ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση·
 - κίνδυνος παρουσίας οπών και διαρροής·
 - δυνατότητα υπονόμησης του συστήματος στο σημείο ανοίγματος της εξωτερικής συσκευασίας·
 - κίνδυνος σωματιδιακής μόλυνσης.
- VII.9.3. Οι διαδικασίες αποστείρωσης για συστήματα μίας χρήσης επικυρώνονται και αποδεικνύεται ότι δεν έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στις επιδόσεις του συστήματος.
- VII.9.4. Η αξιολόγηση των προμηθευτών συστημάτων μίας χρήσης, συμπεριλαμβανομένης της αποστείρωσης, είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή και τη χρήση των συστημάτων αυτών. Ως εκ τούτου, για τα στείρα συστήματα μίας χρήσης, διενεργείται επαλήθευση της διασφάλισης στεριότητας στο πλαίσιο του ελέγχου καταλληλότητας του προμηθευτή και τα στοιχεία που αποδεικνύουν την αποστείρωση κάθε μονάδας ελέγχονται κατά την παραλαβή.
- VII.9.5. Η προσρόφηση και η αντιδραστικότητα του προϊόντος με τις επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με αυτό αξιολογούνται υπό συνθήκες διεργασίας.
- VII.9.6. Τα προφίλ εκχύλισης και απόπλυσης των συστημάτων μίας χρήσης και τυχόν επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος —ιδίως όταν το σύστημα είναι κατασκευασμένο από υλικά με βάση πολυμερές— αξιολογούνται. Για κάθε συστατικό στοιχείο διενεργείται αξιολόγηση προκειμένου να κριθούν τα δεδομένα σχετικά με το προφίλ εκχύλισης. Για τα συστατικά στοιχεία που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο από αποπλύσιμες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων όσων ενδέχεται να απορροφούν επεξεργασμένα υλικά ή όσων παραμένουν σε παρατεταμένη επαφή με τα υλικά, λαμβάνεται υπόψη αξιολόγηση μελετών των προφίλ αποπλύσιμων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των ανησυχών για την ασφάλεια. Κατά την εφαρμογή προσομοιωμένων συνθηκών επεξεργασίας, αυτές αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τις πραγματικές συνθήκες επεξεργασίας και βασίζονται σε επιστημονικό σκεπτικό.

⁽³²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «συστήματα μίας χρήσης» νοούνται τα συστήματα στα οποία τα συστατικά στοιχεία που έρχονται σε επαφή με προϊόντα χρησιμοποιούνται μόνο μία φορά σε αντικατάσταση επαναχρησιμοποιήσιμου εξοπλισμού, όπως γραμμές μεταφοράς από ανοξείδωτο χάλυβα ή περιεκτές μεταφοράς χύδην φορτίου.

⁽³³⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «αποπλύσιμες ουσίες» νοούνται οι χημικές οντότητες οι οποίες, υπό κανονικές συνθήκες χρήσης ή αποθήκευσης, μεταναστεύουν από τις επιφάνειες του εξοπλισμού ή των περιεκτών που έρχονται σε επαφή με το προϊόν προς το προϊόν ή το υλικό που υποβάλλεται σε επεξεργασία.

⁽³⁴⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «εκχυλίσσιμες ουσίες» νοούνται οι χημικές οντότητες που μεταναστεύουν από την επιφάνεια του εξοπλισμού επεξεργασίας, όταν αυτή εκτίθεται σε κατάλληλο διαλύτη σε ακραίες συνθήκες, προς το υπό επεξεργασία προϊόν ή υλικό.

- VII.9.7. Τα συστήματα μίας χρήσης σχεδιάζονται έτσι ώστε να παραμένουν ακεραία καθ' όλη τη διάρκεια της επεξεργασίας υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες λειτουργίας. Απαιτείται προσοχή στη δομική ακεραιότητα των συστατικών στοιχείων μίας χρήσης όταν αυτά ενδέχεται να εκτεθούν σε ακραίες συνθήκες (π.χ. διεργασίες κατάψυξης και απόψυξης) κατά τη συνήθη επεξεργασία ή μεταφορά, με επαλήθευση της διατήρησης της ακεραιότητας των συσκευών εγγενούς στείρας σύνδεσης (είτε θερμικά είτε μηχανικά σφραγιζόμενων) υπό αυτές τις συνθήκες.
- VII.9.8. Καθορίζονται και εφαρμόζονται κριτήρια αποδοχής για τα συστήματα μίας χρήσης, ανάλογα προς τους κινδύνους ή την κρισιμότητα των προϊόντων και των διαδικασιών τους. Κατά την παραλαβή, κάθε εξάρτημα των συστημάτων μίας χρήσης ελέγχεται ώστε να εξασφαλίζεται ότι έχει κατασκευαστεί, παρασχεθεί και παραδοθεί σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Πριν από τη χρήση διενεργείται και τεκμηριώνεται οπτική επιθεώρηση της εξωτερικής συσκευασίας (π.χ. εμφάνιση του εξωτερικού χαρτόκουτου και της θήκης του προϊόντος), εκτύπωση ετικέτας και εξέταση των συνημμένων εγγράφων (π.χ. πιστοποιητικό συμμόρφωσης και απόδειξη αποστείρωσης).
- VII.9.9. Οι κρίσιμες εργασίες χειροκίνητου χειρισμού των συστημάτων μίας χρήσης, όπως η συναρμολόγηση και οι συνδέσεις, υπόκεινται σε κατάλληλους ελέγχους και επαληθεύονται κατά την προσομοίωση άσηπτης διεργασίας.

ΤΜΗΜΑ VIII

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ

VIII.1. Γενικές απαιτήσεις

- VIII.1.1. Κάθε εγκατάσταση διαθέτει πρόγραμμα παρακολούθησης του περιβάλλοντος και των διεργασιών, για την παρακολούθηση των ελέγχων με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μικροβιακής και σωματιδιακής μόλυνσης. Το πρόγραμμα, το οποίο αποτελεί μέρος της συνολικής στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης, αποτελείται κατά κανόνα από τα ακόλουθα στοιχεία:
- παρακολούθηση του περιβάλλοντος — ολικά σωματίδια·
 - παρακολούθηση του περιβάλλοντος και του προσωπικού — βιώσιμα σωματίδια·
 - θερμοκρασία, σχετική υγρασία και άλλα ειδικά χαρακτηριστικά·
 - προσομοίωση άσηπτης διεργασίας (μόνο για προϊόντα άσηπτης παρασκευής).
- VIII.1.2. Η αξιοπιστία καθενός από τα στοιχεία του συστήματος παρακολούθησης, όταν εξετάζονται μεμονωμένα, είναι περιορισμένη. Ως εκ τούτου, το αποτέλεσμα για καθένα από τα παραπάνω στοιχεία χωριστά δεν μπορεί να θεωρηθεί δείκτης ασηψίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από όλα τα στοιχεία του προγράμματος συμβάλλουν στην επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του σχεδιασμού, της επικύρωσης και της λειτουργίας του παρακολουθούμενου συστήματος.
- VIII.1.3. Οι πληροφορίες από το πρόγραμμα χρησιμοποιούνται για τη συνήθη πιστοποίηση/αποδέσμευση παρτίδων και για την περιοδική αξιολόγηση κατά την επανεξέταση ή τη διερεύνηση των διεργασιών. Μολονότι αυτό ισχύει τόσο για την τελική αποστείρωση όσο και για τις άσηπτες διεργασίες, αναγνωρίζεται ότι η κρισιμότητα των επιπτώσεων μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το προϊόν και τον τύπο της διεργασίας.

VIII.2. Παρακολούθηση περιβάλλοντος και διεργασιών

- VIII.2.1. Ο σκοπός του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης είναι διττός:
- να διασφαλίζεται ότι οι καθαρές αίθουσες και ο εξοπλισμός καθαρού αέρα εξακολουθούν να παρέχουν περιβάλλον με αέρα κατάλληλης καθαρότητας, σύμφωνα με τις σχεδιαστικές και τις κανονιστικές απαιτήσεις·
 - να εντοπίζονται με αποτελεσματικό τρόπο τυχόν παροδικές αποκλίσεις από τα περιβαλλοντικά όρια, οι οποίες με τη σειρά τους επιβάλλουν διερεύνηση και εκτίμηση των κινδύνων για την ποιότητα του προϊόντος.

Διενεργούνται εκτιμήσεις κινδύνου για την κατάρτιση ολοκληρωμένου προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των θέσεων δειγματοληψίας, της συχνότητας της παρακολούθησης, των μεθόδων παρακολούθησης και των συνθηκών επώασης (π.χ. χρόνος, θερμοκρασίες, αερόβιες και/ή αναερόβιες συνθήκες). Ειδικότερα, η εκτίμηση κινδύνου περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των κρίσιμων θέσεων παρακολούθησης, των θέσεων όπου η παρουσία μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας μπορεί να έχει αντίκτυπο στην ποιότητα του προϊόντος (π.χ. βαθμίδα Α, περιοχές άσηπτης επεξεργασίας και περιοχές βαθμίδας Β που συνδέονται άμεσα με την περιοχή της βαθμίδας Α).

Οι εκτιμήσεις κινδύνου διενεργούνται με βάση τα ειδικά χαρακτηριστικά των εισροών διεργασίας και του τελικού προϊόντος, της εγκατάστασης, του εξοπλισμού, της κρισιμότητας συγκεκριμένων διεργασιών και σταδίων, των σχετικών εργασιών, των δεδομένων συνήθους παρακολούθησης, των δεδομένων παρακολούθησης που λαμβάνονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και των γνώσεων σχετικά με την τυπική μικροβιακή χλωρίδα που απομονώνεται από το περιβάλλον. Ως εκ τούτου, για την κατάρτιση του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης απαιτείται λεπτομερής γνώση των πτυχών αυτών. Λαμβάνονται επίσης υπόψη και άλλες σχετικές πληροφορίες, όπως μελέτες οπτικής αναπαράστασης της ροής του αέρα.

Οι εκτιμήσεις κινδύνου επανεξετάζονται τακτικά ώστε να επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης της εγκατάστασης.

- VIII.2.2. Τακτική παρακολούθηση των καθαρών αιθουσών, του εξοπλισμού καθαρού αέρα και του προσωπικού εκτελείται κατά τη διάρκεια της λειτουργίας σε όλα τα κρίσιμα στάδια της επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας του εξοπλισμού.
- VIII.2.3. Άλλα χαρακτηριστικά, όπως η θερμοκρασία και η σχετική υγρασία, ελέγχονται εντός εύρους τιμών που ευθυγραμμίζονται με τις απαιτήσεις του προϊόντος, της επεξεργασίας ή του προσωπικού και υποστηρίζουν τη διατήρηση των καθορισμένων προτύπων καθαρότητας (π.χ. βαθμίδα Α ή Β).
- VIII.2.4. Η παρακολούθηση της βαθμίδας Α αποδεικνύει τη διατήρηση των συνθηκών άσηπτης επεξεργασίας κατά τη διάρκεια κρίσιμων εργασιών. Η παρακολούθηση πραγματοποιείται σε θέσεις που παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης των στεριών επιφανειών του εξοπλισμού, των περιεκτών, των πωμάτων και του προϊόντος. Η επιλογή των σημείων παρακολούθησης και ο προσανατολισμός και η τοποθέτηση των συσκευών δειγματοληψίας είναι κατάλληλα για τη λήψη αξιόπιστων δεδομένων από τις κρίσιμες ζώνες.
- VIII.2.5. Οι μέθοδοι δειγματοληψίας δεν ενέχουν κίνδυνο μόλυνσης των εργασιών παρασκευής.
- VIII.2.6. Καθορίζονται κατάλληλα επίπεδα συναγερμού και όρια ανάληψης δράσης για τα αποτελέσματα της παρακολούθησης ολικών και βιώσιμων σωματιδίων. Τα ανώτατα όρια ανάληψης δράσης για τα ολικά σωματίδια περιγράφονται στον πίνακα 5 και τα ανώτατα όρια δράσης για τα βιώσιμα σωματίδια περιγράφονται στον πίνακα 6. Ωστόσο, ενδέχεται να απαιτούνται αυστηρότερα όρια ανάληψης δράσης με βάση τις τάσεις μεταβολής των δεδομένων, τη φύση της διεργασίας ή τα καθοριζόμενα στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης. Τα επίπεδα συναγερμού τόσο για τα βιώσιμα όσο και για τα ολικά σωματίδια καθορίζονται με βάση τα αποτελέσματα των δοκιμών ελέγχου καταλληλότητας των καθαρών αιθουσών και επανεξετάζονται περιοδικά με βάση τα τρέχοντα δεδομένα τάσεων μεταβολής.
- VIII.2.7. Τα επίπεδα συναγερμού για τη βαθμίδα Α (μόνο ολικά σωματίδια) και τις βαθμίδες Β, Γ και Δ καθορίζονται έτσι ώστε να εντοπίζονται και να αντιμετωπίζονται τυχόν δυσμενείς τάσεις μεταβολής (π.χ. αριθμός περιστατικών ή μεμονωμένα περιστατικά που υποδηλώνουν υποβάθμιση του περιβαλλοντικού ελέγχου).
- VIII.2.8. Οι διαδικασίες παρακολούθησης καθορίζουν τον τρόπο αντιμετώπισης των τάσεων μεταβολής. Οι τάσεις μεταβολής περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις εξής:
- αύξηση του αριθμού των παροδικών αποκλίσεων από τα όρια ανάληψης δράσης ή τα επίπεδα συναγερμού·
 - διαδοχικές παροδικές αποκλίσεις από τα επίπεδα συναγερμού·
 - τακτικές αλλά μεμονωμένες παροδικές αποκλίσεις από τα όρια ανάληψης δράσης που ενδέχεται να έχουν κοινή αιτία (π.χ. μεμονωμένες αποκλίσεις που σημειώνονται πάντοτε μετά από την προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση)·
 - μεταβολές του τύπου και του αριθμού των μικροοργανισμών της μικροβιακής χλωρίδας και επικράτηση συγκεκριμένων μικροοργανισμών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στους εντοπιζόμενους μικροοργανισμούς οι οποίοι ενδέχεται να υποδηλώνουν απώλεια ελέγχου ή υποβάθμιση της καθαρότητας, και στους μικροοργανισμούς που ενδεχομένως αντιμετωπίζονται δύσκολα, όπως σποριογόνοι μικροοργανισμοί και ευρωτομύκητες.

- VIII.2.9. Η παρακολούθηση των καθαρών αιθουσών βαθμίδας Γ και Δ κατά την εργασία πραγματοποιείται με βάση τα δεδομένα που συλλέγονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και τα δεδομένα συνήθους λειτουργίας, ώστε να καθίσταται δυνατή η αποτελεσματική ανάλυση τάσεων μεταβολής. Οι απαιτήσεις σχετικά με τα επίπεδα συναγεμμού και τα όρια ανάληψης δράσης θα εξαρτηθούν από τη φύση των εκτελούμενων εργασιών. Τα όρια ανάληψης δράσης μπορούν να είναι αυστηρότερα από εκείνα που παρατίθενται στους πίνακες 5 και 6.
- VIII.2.10. Σε περίπτωση υπέρβασης των ορίων ανάληψης δράσης, απαιτείται διερεύνηση των βαθύτερων αιτιών, εκτίμηση των δυνητικών επιπτώσεων για το προϊόν (συμπεριλαμβανομένων των παρτίδων που έχουν παραχθεί στο μεσοδιάστημα μεταξύ της διεξαγωγής της παρακολούθησης και της υποβολής της σχετικής έκθεσης) και εφαρμογή διορθωτικών και προληπτικών μέτρων (όπως αρμόζει).
- Σε περίπτωση υπέρβασης των επιπέδων συναγεμμού, επιβάλλεται η αξιολόγηση και η ανάληψη περαιτέρω ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της διεξαγωγής διερεύνησης και/ή λήψης διορθωτικών μέτρων για την αποφυγή περαιτέρω υποβάθμισης του περιβάλλοντος.
- Τα προαναφερθέντα αποτυπώνονται στις επιχειρησιακές διαδικασίες.
- VIII.3. **Περιβαλλοντική παρακολούθηση — ολικά σωματίδια**
- VIII.3.1. Καταρτίζεται πρόγραμμα παρακολούθησης των ολικών σωματιδίων με σκοπό να συλλέγονται δεδομένα για την αξιολόγηση των δυνητικών κινδύνων μόλυνσης και να διασφαλίζεται ότι το περιβάλλον διατηρείται σε κατάσταση κατάλληλη για στείρες/άσηπτες εργασίες.
- VIII.3.2. Τα όρια για την περιβαλλοντική παρακολούθηση της συγκέντρωσης αερόφερτων σωματιδίων για κάθε χαρακτηρισμένη περιοχή παρατίθενται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5

Ανώτατη επιτρεπόμενη συγκέντρωση ολικών σωματιδίων για την παρακολούθηση

Βαθμίδα	Ανώτατα όρια για τα ολικά σωματίδια $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Ανώτατα όρια για τα ολικά σωματίδια $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	σε αδράνεια	σε λειτουργία	σε αδράνεια	σε λειτουργία
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
Γ	352 000	3 520 000	2 930	29 300
Δ	3 520 000	δεν προκαθορίζεται ⁽¹⁾	29 300	δεν προκαθορίζεται ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Δεν προκαθορίζονται όρια σε κατάσταση λειτουργίας για τη βαθμίδα Δ. Ο παρασκευαστής καθορίζει όρια για την κατάσταση λειτουργίας βάσει εκτίμησης κινδύνου και δεδομένων ρουτίνας, κατά περίπτωση.

Σημείωση 1: Τα όρια σωματιδίων που αναφέρονται στον πίνακα για την κατάσταση αδράνειας επιτυγχάνονται μετά από σύντομη περίοδο «καθαρισμού» που ορίζεται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας (τιμή καθοδήγησης: μικρότερη από 20 λεπτά) σε μη επανδρωμένη κατάσταση, μετά την ολοκλήρωση των εργασιών.

Σημείωση 2: Η περιστασιακή ανεύρεση αριθμού μεγάλων σωματιδίων, ιδίως $\geq 5 \mu\text{m}$, εντός της βαθμίδας Α μπορεί να θεωρηθεί ψευδές εύρημα, οφειλόμενο σε ηλεκτρονικό θόρυβο, παρεισφρέουσα φωτεινή ακτινοβολία, απώλεια σύμπτωσης κ.λπ. Ωστόσο, η διαδοχική ή τακτική καταμέτρηση χαμηλών επιπέδων μπορεί να υποδεικνύει πιθανό περιστατικό μόλυνσης και, ως εκ τούτου, θα διερευνηθεί. Τέτοια περιστατικά μπορεί να υποδηλώνουν πρόωμη βλάβη του συστήματος διήθησης της παροχής αέρα της αίθουσας ή βλάβη του εξοπλισμού, ή μπορεί επίσης να αποτελούν ένδειξη κακών πρακτικών κατά την προετοιμασία των μηχανημάτων και τις συνήθεις εργασίες.

- VIII.3.3. Για τη βαθμίδα Α, πραγματοποιείται παρακολούθηση των σωματιδίων καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσιμης επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένης της συναρμολόγησης του εξοπλισμού.
- VIII.3.4. Η περιοχή βαθμίδας Α παρακολουθείται συνεχώς (για σωματίδια $\geq 0,5$ και $\geq 5 \mu\text{m}$) και με κατάλληλο ρυθμό ροής δειγματοληψίας [τουλάχιστον 28 λίτρα (1 ft³) ανά λεπτό], ώστε να αποτυπώνονται όλες οι παρεμβάσεις, τα παροδικά συμβάντα και τυχόν υποβάθμιση του συστήματος. Το σύστημα συσχετίζει συχνά κάθε μεμονωμένο αποτέλεσμα δείγματος με τα επίπεδα συναγεμμού και τα όρια ανάληψης δράσης με συχνότητα τέτοια ώστε κάθε πιθανή παροδική απόκλιση να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται εγκαίρως. Ενεργοποιούνται συναγεμμοί σε περίπτωση υπέρβασης των επιπέδων συναγεμμού. Τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται ως αντίδραση σε συναγεμμούς, συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της πρόσθετης μικροβιακής παρακολούθησης, καθορίζονται σε διαδικασίες.

- VIII.3.5. Συνιστάται να χρησιμοποιείται παρόμοιο σύστημα για την περιοχή βαθμίδας B, αν και η συχνότητα δειγματοληψίας μπορεί να μειωθεί. Η περιοχή βαθμίδας B παρακολουθείται με συχνότητα και με μέγεθος δείγματος κατάλληλα ώστε να εξασφαλίζεται ότι το πρόγραμμα εντοπίζει οποιαδήποτε αύξηση των επιπέδων μόλυνσης και οποιαδήποτε υποβάθμιση του συστήματος. Σε περίπτωση υπέρβασης των επιπέδων συναγερμού, ενεργοποιούνται συναγερμοί.
- VIII.3.6. Κατά την επιλογή του συστήματος παρακολούθησης λαμβάνεται υπόψη κάθε κίνδυνος από τα υλικά που χρησιμοποιούνται στις εργασίες παρασκευής (π.χ. κίνδυνοι που αφορούν ζωντανούς μικροοργανισμούς, προϊόντα σκόνης ή ραδιοφάρμακα) και ενδέχεται να αποτελέσουν πηγές βιολογικού, χημικού ή ακτινολογικού κινδύνου.
- VIII.3.7. Σε περίπτωση που οι σχετικές διεργασίες παράγουν παράγοντες μόλυνσης που ενδέχεται να βλάψουν τον μετρητή σωματιδίων ή που συνιστούν κίνδυνο (π.χ. ζωντανοί μικροοργανισμοί, προϊόντα σκόνης και πηγές ακτινολογικού κινδύνου), η επιλεγμένη συχνότητα και στρατηγική πρέπει να επαρκούν για την προστασία της περιβαλλοντικής βαθμίδας, τόσο πριν όσο και μετά την έκθεση στον κίνδυνο. Εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της παρακολούθησης βίωσιμων σωματιδίων, ώστε να διασφαλίζεται η ολοκληρωμένη παρακολούθηση της διεργασίας, όπου αρμόζει. Πραγματοποιείται επίσης παρακολούθηση κατά τη διάρκεια προσομοιωμένων εργασιών σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα. Η καθορισμένη προσέγγιση περιλαμβάνεται στη στρατηγική ελέγχου της μόλυνσης.
- VIII.3.8. Το μέγεθος των δειγμάτων παρακολούθησης που λαμβάνονται με τη χρήση αυτοματοποιημένων συστημάτων εξαρτάται συνήθως από τον ρυθμό δειγματοληψίας του χρησιμοποιούμενου συστήματος. Ο όγκος του δείγματος δεν χρειάζεται απαραίτητως να είναι ο ίδιος με εκείνον που χρησιμοποιείται για τον επίσημο έλεγχο καταλληλότητας των καθαρών αιθουσών και του εξοπλισμού καθαρού αέρα. Οι όγκοι των δειγμάτων παρακολούθησης δικαιολογούνται.

VIII.4. Παρακολούθηση του περιβάλλοντος και του προσωπικού — βιώσιμα σωματίδια

- VIII.4.1. Όταν εκτελούνται άσηπτες εργασίες, απαιτείται συχνή μικροβιακή παρακολούθηση με συνδυασμό μεθόδων όπως τρυβλία καθίζησης, ογκομετρική δειγματοληψία αέρα, ή δειγματοληψία από γάντια, ποδιές και επιφάνειες (π.χ. επιχρίσματα και τρυβλία επαφής). Συγκεκριμένα:

- Η παρακολούθηση των βίωσιμων σωματιδίων πραγματοποιείται εντός των καθαρών αιθουσών όταν δεν πραγματοποιούνται συνήθεις εργασίες παρασκευής (π.χ. μετά την απολύμανση, πριν από την έναρξη της παρασκευής, κατά την ολοκλήρωση της παρτίδας και μετά από μια περίοδο διακοπής της λειτουργίας) και σε παρακείμενες αίθουσες που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί, προκειμένου να ανιχνεύονται πιθανά περιστατικά μόλυνσης που ενδέχεται να επηρεάσουν τους ελέγχους εντός των καθαρών αιθουσών. Σε περίπτωση περιστατικού, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετες θέσεις δειγματοληψίας για την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας ενός διορθωτικού μέτρου (π.χ. καθαρισμός και απολύμανση).
- Πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση βίωσιμων σωματιδίων στον αέρα περιοχών βαθμίδας A (π.χ. δειγματοληψία αέρα ή τρυβλία καθίζησης) καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσιμης επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένης της συναρμολόγησης του εξοπλισμού (άσηπτη προετοιμασία) και της κρίσιμης επεξεργασίας. Εξετάζεται το ενδεχόμενο να ακολουθηθεί παρόμοια προσέγγιση για τις καθαρές αίθουσες βαθμίδας B με βάση τον κίνδυνο επιπτώσεων στην άσηπτη επεξεργασία. Η παρακολούθηση διενεργείται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνονται υπόψη όλες οι παρεμβάσεις, τα παροδικά συμβάντα και κάθε υποβάθμιση του συστήματος και να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος που προκαλείται από τις παρεμβάσεις των εργασιών παρακολούθησης.

Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος δειγματοληψίας δικαιολογείται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης και αποδεικνύεται ότι δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη μορφή ροής του αέρα στις περιοχές βαθμίδας A και B. Οι επιφάνειες των καθαρών αιθουσών και του εξοπλισμού παρακολουθούνται στο τέλος κάθε εργασίας.

- VIII.4.2. Η παρακολούθηση του προσωπικού διενεργείται βάσει εκτίμησης κινδύνου, η οποία αξιολογεί τις θέσεις, τον τύπο και τη συχνότητα της παρακολούθησης με βάση τις εκτελούμενες δραστηριότητες και την εγγύτητα σε κρίσιμες ζώνες. Η μικροβιακή παρακολούθηση του προσωπικού στις περιοχές βαθμίδων A και B είναι ουσιώδους σημασίας. Όταν οι εργασίες γίνονται διά χειρός (π.χ. άσηπτη ανάμιξη ή πλήρωση), δίνεται αυξημένη έμφαση στη μικροβιακή παρακολούθηση των ενδυμάτων και τα εφαρμοζόμενα μέτρα παρακολούθησης δικαιολογούνται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.

- VIII.4.3. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει δειγματοληψία του προσωπικού ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Η δειγματοληψία του προσωπικού πραγματοποιείται κατά τρόπο ώστε να μην υπονομεύεται η διεργασία. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην παρακολούθηση του προσωπικού μετά τη συμμετοχή του σε κρίσιμες παρεμβάσεις (τουλάχιστον τα γάντια, αλλά ενδεχομένως και άλλα μιάτια, ανάλογα με τη διεργασία) και μετά από κάθε έξοδο από την καθαρή αίθουσα βαθμίδας Β (γάντια και ποδιά).
- VIII.4.4. Όταν πραγματοποιείται παρακολούθηση των γαντιών μετά από κρίσιμες παρεμβάσεις, τα εξωτερικά γάντια αντικαθίστανται προτού συνεχιστεί η εργασία. Όταν απαιτείται παρακολούθηση ποδιάς μετά από κρίσιμες παρεμβάσεις, η ποδιά αντικαθίσταται πριν από κάθε περαιτέρω δραστηριότητα μέσα στην καθαρή αίθουσα.
- VIII.4.5. Απαιτείται τακτική εποπτεία από τη μονάδα ποιότητας εάν η παρακολούθηση διενεργείται συστηματικά από το προσωπικό παρασκευής.
- VIII.4.6. Οι παρασκευαστές μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο υιοθέτησης κατάλληλων εναλλακτικών συστημάτων παρακολούθησης, όπως ταχείες μέθοδοι, προκειμένου να επιταχυνθεί η ανίχνευση προβλημάτων μικροβιολογικής μόλυνσης και να μειωθούν οι κίνδυνοι για το προϊόν. Αυτές οι ταχείες και αυτοματοποιημένες μέθοδοι μικροβιακής παρακολούθησης μπορούν να υιοθετηθούν αφού η επικύρωση αποδείξει ότι είναι ισοδύναμες ή ανώτερες από τις καθιερωμένες μεθόδους.
- VIII.4.7. Εφαρμόζονται διαδικασίες για την αξιολόγηση και την ερμηνεία των κατάλληλων δράσεων (όπου απαιτείται) με βάση τα αποτελέσματα της δειγματοληψίας. Διατίθενται υποστηρικτικά δεδομένα για την απόδοση της ανάκτησης των επιλεγμένων μεθόδων δειγματοληψίας. Τα όρια ανάλυσης δράσης για μόλυνση από βιώσιμα σωματίδια παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6

Ανώτατα όρια ανάλυσης δράσης για μόλυνση από βιώσιμα σωματίδια

Βαθμίδα	Δείγμα αέρα CFU/m ³	Τρυβλία καθίζησης (διαμ. 90 mm), CFU/4 ώρες ⁽¹⁾	Τρυβλία επαφής (διαμ. 55 mm), CFU/ τρυβλίο ⁽²⁾	Αποτύπωμα γαντιών, με 5 δάκτυλα και στα δύο χέρια, CFU/γάντι
A	Καθόλου ανάπτυξη ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
Γ	100	50	25	—
Δ	200	100	50	—

⁽¹⁾ — Τρυβλία καθίζησης αφήνονται εκτεθειμένα σε περιοχές βαθμίδας Α και Β καθ' όλη τη διάρκεια των εργασιών (συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας του εξοπλισμού) και ανανεώνονται ανάλογα με τις ανάγκες μετά από 4 ώρες κατ' ανώτατο όριο (ο χρόνος έκθεσης βασίζεται σε επικύρωση, η οποία περιλαμβάνει μελέτες ανάκτησης, και δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις στην καταλληλότητα των χρησιμοποιούμενων θρεπτικών υλικών).

— Για τις περιοχές βαθμίδας Γ και Δ, ο χρόνος έκθεσης (4 ώρες κατ' ανώτατο όριο) και η συχνότητα βασίζονται σε αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα.

— Ένα μεμονωμένο τρυβλίο καθίζησης μπορεί να παραμείνει εκτεθειμένο για λιγότερο από 4 ώρες.

⁽²⁾ Τα όρια των τρυβλίων επαφής ισχύουν για τις επιφάνειες του εξοπλισμού, των αιθουσών και των ιματίων εντός των περιοχών βαθμίδας Α και Β. Κατά κανόνα δεν χρειάζεται τακτική παρακολούθηση του ιματισμού για τις περιοχές βαθμίδας Γ και Δ, ανάλογα με τη λειτουργία τους.

⁽³⁾ Για τη βαθμίδα Α, οποιαδήποτε ανάπτυξη μικροοργανισμών συνεπάγεται την έναρξη διερεύνησης.

Σημείωση 1: Τα είδη μεθόδων παρακολούθησης που παρατίθενται στον παραπάνω πίνακα είναι παραδείγματα, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι, εφόσον μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για ολόκληρη την κρίσιμη διεργασία κατά την οποία ενδέχεται να μολυνθεί το προϊόν (π.χ. προετοιμασία άσηπτης γραμμής, άσηπτη επεξεργασία, πλήρωση και φόρτωση λυοφιλοποιητή).

Σημείωση 2: Τα όρια εφαρμόζονται βάσει τιμών CFU σε ολόκληρο το έγγραφο. Εάν χρησιμοποιούνται διαφορετικές ή νέες τεχνολογίες που παρουσιάζουν αποτελέσματα με τρόπο άλλον από τις CFU, ο παρασκευαστής δικαιολογεί επιστημονικά τα εφαρμοζόμενα όρια και, όπου είναι δυνατόν, τα συσχετίζει με τις CFU.

VIII.4.8. Οι μικροοργανισμοί που ανιχνεύονται στις περιοχές βαθμίδας Α και Β ταυτοποιούνται σε επίπεδο είδους και αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπός τους στην ποιότητα του προϊόντος (για κάθε εμπλεκόμενη παρτίδα) και η συνολική κατάσταση του ελέγχου. Εξετάζεται το ενδεχόμενο ταυτοποίησης των μικροοργανισμών που ανιχνεύονται σε περιοχές βαθμίδας Γ και Δ, κατά περίπτωση, στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης (όταν, για παράδειγμα, σημειώνεται υπέρβαση των ορίων ανάληψης δράσης ή των επιπέδων συναγερμού) ή όταν απομονώνονται μικροοργανισμοί που μπορεί να υποδηλώνουν απώλεια ελέγχου ή υποβάθμιση της καθαρότητας, ή μικροοργανισμοί που ενδεχομένως καταπολεμούνται δύσκολα, όπως σποριογόνοι μικροοργανισμοί και ευρωτομύκητες, και με συχνότητα επαρκή ώστε να παρακολουθείται η τυπική χλωρίδα των περιοχών αυτών.

VIII.5. Προσομοίωση άσηπτης διεργασίας (γνωστή και ως «πλήρωση θρεπτικού υλικού») ⁽³⁵⁾

VIII.5.1. Η περιοδική επαλήθευση της αποτελεσματικότητας των ελέγχων που εφαρμόζονται για την άσηπτη επεξεργασία περιλαμβάνει προσομοίωση άσηπτης διεργασίας με τη χρήση στείρου θρεπτικού υλικού και/ή υποκαταστάτου αντί του προϊόντος. Η επιλογή του θρεπτικού υλικού και/ή του υποκαταστάτου γίνεται με βάση την ικανότητα του θρεπτικού υλικού και/ή του υποκαταστάτου να μιμούνται τα φυσικά χαρακτηριστικά του προϊόντος που συνιστούν κίνδυνο για τη στεριότητα του προϊόντος κατά τη διάρκεια της άσηπτης διεργασίας. Όταν τα στάδια επεξεργασίας ενδέχεται να επηρεάσουν έμμεσα τη βιωσιμότητα της μικροβιακής μόλυνσης που ενδεχομένως εισάγεται (π.χ. ασηπτικά παραγόμενα ημιστερεά, σκόνες, στερεά υλικά, μικροσφαιρίδια, λιποσώματα και άλλα σκευάσματα όπου το προϊόν ψύχεται, θερμαίνεται ή λυοφιλοποιείται), πρέπει να αναπτύσσονται εναλλακτικές διαδικασίες που μιμούνται τις εργασίες όσο το δυνατόν καλύτερα. Όταν σε μέρη της προσομοίωσης της άσηπτης διεργασίας χρησιμοποιούνται υποκατάστατα υλικά, όπως ρυθμιστικά διαλύματα, το υποκατάστατο υλικό δεν αναστέλλει την ανάπτυξη τυχόν μόλυνσης.

Η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας δεν είναι το κύριο μέσο επικύρωσης της άσηπτης διεργασίας ή πτυχών της άσηπτης διεργασίας. Η αποτελεσματικότητα της άσηπτης διεργασίας προσδιορίζεται μέσω του σχεδιασμού και των ελέγχων της διεργασίας, της εκπαίδευσης του προσωπικού και της αξιολόγησης των δεδομένων παρακολούθησης.

VIII.5.2. Η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας μιμείται όσο το δυνατόν καλύτερα τη συνήθη διεργασία άσηπτης παρασκευής και περιλαμβάνει όλα τα κρίσιμα στάδια της παρασκευής, και συγκεκριμένα:

- α) η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας αξιολογεί όλες τις άσηπτες εργασίες που εκτελούνται μετά τους κύκλους αποστείρωσης και απομόλυνσης των υλικών που χρησιμοποιούνται στη διεργασία έως το σημείο σφράγισης του περιέκτη·
- β) για τα σκευάσματα που δεν διηθούνται, αξιολογούνται τυχόν πρόσθετα άσηπτα στάδια·
- γ) όταν η άσηπτη παρασκευή πραγματοποιείται υπό αδρανή ατμόσφαιρα, το αδρανές αέριο αντικαθίσταται από αέρα κατά την προσομοίωση της διεργασίας, εκτός εάν εκτελείται προσομοίωση αναερόβιων συνθηκών·
- δ) οι διεργασίες που απαιτούν την προσθήκη στείρων κόνεων χρησιμοποιούν ένα αποδεκτό υποκατάστατο υλικό μέσα σε περιέκτες ίδιους με εκείνους που χρησιμοποιούνται στην υπό αξιολόγηση διεργασία·
- ε) αποφεύγονται χωριστές προσομοιώσεις των επιμέρους εργασιών μονάδας (π.χ. διεργασίες που περιλαμβάνουν ξήρανση, ανάμειξη, λειοτρίβηση και μοίρασμα στείρας κόνεως σε μερίδες). Κάθε χρήση μεμονωμένων προσομοιώσεων υποστηρίζεται από τεκμηριωμένη δικαιολόγηση και διασφαλίζει ότι το σύνολο των επιμέρους προσομοιώσεων καλύπτει πλήρως ολόκληρη τη διεργασία·
- στ) η διαδικασία προσομοίωσης διεργασιών για λυόφιλα προϊόντα αναπαριστά ολόκληρη την αλυσίδα άσηπτης επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένης της πλήρωσης, της μεταφοράς, της φόρτωσης, της παραμονής εντός θαλάμου επί ένα αντιπροσωπευτικό χρονικό διάστημα, της εκφόρτωσης και της σφράγισης υπό καθορισμένες, τεκμηριωμένες και δικαιολογημένες συνθήκες που αντιπροσωπεύουν τις παραμέτρους λειτουργίας χείριστης περίπτωσης·

⁽³⁵⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «προσομοίωση άσηπτης διεργασίας» νοείται η προσομοίωση ολόκληρης της διαδικασίας άσηπτης παρασκευής με σκοπό να εξακριβωθεί κατά πόσον η διεργασία εξασφαλίζει τη στεριότητα και αποτρέπει τη μόλυνση κατά την παραγωγή. Περιλαμβάνει όλες τις εργασίες που συνδέονται με τη συνήθη παρασκευή, όπως οι διαδικασίες συναρμολόγησης εξοπλισμού, μορφοποίησης, πλήρωσης, λυοφιλοποίησης και σφράγισης, ανάλογα με τις ανάγκες.

- ζ) η προσομοίωση της διεργασίας λυοφιλοποίησης μιμείται όλες τις πτυχές της διεργασίας, εκτός από εκείνες που ενδέχεται να επηρεάσουν τη βιωσιμότητα ή την ανάκτηση των παραγόντων μόλυνσης. Για παράδειγμα, αποφεύγεται ο βρασμός του διαλύματος ή η κατάψυξη μέχρι πήξης. Στους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον προσδιορισμό του σχεδιασμού προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας περιλαμβάνονται, κατά περίπτωση, τα εξής:
- χρησιμοποιείται αέρας για τη διακοπή του κενού, αντί του αζώτου ή άλλων αερίων διεργασίας·
 - αφήνεται να παρέλθει το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ της αποστείρωσης και της χρήσης του λυοφιλοποιητή·
 - αφήνεται να παρέλθει το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ της διήθησης και της λυοφιλοποίησης·
 - επιλέγονται καταστάσεις χειρίστης περίπτωσης για ποσοτικά στοιχεία, π.χ. φορτώνεται ο μεγαλύτερος δυνατός αριθμός δίσκων, πραγματοποιείται φόρτωση μέγιστης διάρκειας επί την οποία ο θάλαμος μένει ανοικτός στο περιβάλλον, κ.λπ.
- VIII.5.3. Η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας λαμβάνει υπόψη τους άσηπτους χειρισμούς και παρεμβάσεις που είναι γνωστό ότι συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κανονικής παραγωγής, τις καταστάσεις χειρίστης περίπτωσης, και τα ακόλουθα:
- α) εγγενείς και διορθωτικές επεμβάσεις που είναι αντιπροσωπευτικές της συνήθους διεργασίας εκτελούνται κατά τρόπο και συχνότητα παρόμοια με τη συνήθη άσηπτη διεργασία·
 - β) η συμπερίληψη και η συχνότητα των παρεμβάσεων στην προσομοίωση άσηπτης διεργασίας βασίζονται στους εκτιμώμενους κινδύνους για τη στείρωση του προϊόντος.
- VIII.5.4. Η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας δεν χρησιμοποιείται για να δικαιολογηθούν πρακτικές που ενέχουν περιττούς κινδύνους μόλυνσης.
- VIII.5.5. Τα ακόλουθα στοιχεία είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του σχεδίου προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας:
- α) προσδιορισμός των συνθηκών χειρίστης περίπτωσης που καλύπτουν τις σχετικές μεταβλητές, όπως το μέγεθος του περιέκτη και η ταχύτητα της γραμμής, και τον αντίκτυπό τους στη διαδικασία. Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης δικαιολογεί τις επιλεγμένες μεταβλητές·
 - β) προσδιορισμός των αντιπροσωπευτικών μεγεθών των συνδυασμών περιέκτη/πώματος που πρέπει να χρησιμοποιούνται για την επικύρωση. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση προσέγγισης περίκλεισης ή μήτρας για την επικύρωση της ίδιας διαμόρφωσης περιέκτη/πώματος για διαφορετικά προϊόντα, όταν η ισοδυναμία της διεργασίας δικαιολογείται επιστημονικά·
 - γ) προσδιορισμός των ανώτατων επιτρεπτών χρόνων διατήρησης για το προϊόν και για τον εξοπλισμό που μένουν εκτεθειμένα κατά τη διάρκεια της άσηπτης διεργασίας·
 - δ) προσδιορισμός του μεταγγιζόμενου όγκου ανά περιέκτη, ο οποίος πρέπει να είναι επαρκής ώστε να διασφαλίζεται ότι το θρεπτικό υλικό έρχεται σε επαφή με όλες τις επιφάνειες του εξοπλισμού και των συστατικών στοιχείων που ενδέχεται να μολύνουν άμεσα το προϊόν. Ο όγκος που χρησιμοποιείται πρέπει επίσης να αφήνει επαρκή κενό χώρο για τυχόν ανάπτυξη μικροβίων και τη διαπίστωση τυχόν θολότητας κατά την επιθεώρηση·
 - ε) υποκατάσταση του αδρανούς αερίου που ενδεχομένως χρησιμοποιείται στη συνήθη διεργασία άσηπτης παρασκευής από αέρα, εκτός εάν προβλέπεται προσομοίωση αναερόβιων συνθηκών. Στην περίπτωση αυτή, η περιστασιακή συμπερίληψη προσομοιώσεων αναερόβιων συνθηκών ως μέρος της συνολικής στρατηγικής επικύρωσης θεωρείται κατάλληλη·
 - στ) τα επιλεγμένα θρεπτικά υλικά επιτρέπουν την ανάπτυξη μιας καθορισμένης ομάδας μικροοργανισμών αναφοράς, όπως περιγράφεται στη σχετική φαρμακοποιία, και κατάλληλων αντιπροσωπευτικών τοπικών απομονωθέντων στελεχών ⁽³⁶⁾·
 - ζ) η μέθοδος ανίχνευσης μικροβιακής μόλυνσης δικαιολογείται επιστημονικά ώστε να εξασφαλίζεται η αξιόπιστη ανίχνευση τυχόν μόλυνσης·

⁽³⁶⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τοπικά απομονωθέντα στελέχη» νοούνται οι κατάλληλα αντιπροσωπευτικοί μικροοργανισμοί της εγκατάστασης, οι οποίοι εντοπίζονται συχνά μέσω της περιβαλλοντικής παρακολούθησης εντός της χαρακτηρισμένης ζώνης ή των χαρακτηρισμένων περιοχών, ιδίως των περιοχών βαθμίδας Α και Β, μέσω της παρακολούθησης του προσωπικού ή μέσω θετικών δοκιμών στεριότητας.

- η) η προσομοίωση διεργασίας διαρκεί αρκετό χρόνο ώστε να δοκιμαστεί η διεργασία, οι χειριστές που εκτελούν παρεμβάσεις, οι αλλαγές βάρδιας και η καταλληλότητα του περιβάλλοντος επεξεργασίας·
 - θ) όταν ο παρασκευαστής λειτουργεί με βάρδιες διαφορετικής ή παρατεταμένης διάρκειας, η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας σχεδιάζεται έτσι ώστε να εξετάζει τους παράγοντες που προσιδιάζουν σε τέτοιες βάρδιες και οι οποίοι ενδέχεται να ενέχουν κίνδυνο για τη στείριότητα του προϊόντος, όπως για παράδειγμα το μέγιστο χρονικό διάστημα επί το οποίο ένας χειριστής μπορεί να βρίσκεται μέσα στην καθαρή αίθουσα·
 - ι) προσομοιώνονται οι φυσιολογικές διακοπές στην άσηπτη παραγωγή, κατά τις οποίες η διεργασία αδρανεί (π.χ. αλλαγές βάρδιας, αναπλήρωση δοχείων τροφοδοσίας, εισαγωγή πρόσθετου εξοπλισμού)·
 - ια) διασφαλίζεται ότι η περιβαλλοντική παρακολούθηση διενεργείται όπως απαιτείται για τη συνήθη παραγωγή και καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης της διεργασίας·
 - ιβ) όταν εφαρμόζεται διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων, όπως κατά τη χρήση τεχνολογιών φραγμού ή την παρασκευή στερίων δραστικών ουσιών, εξετάζεται το ενδεχόμενο σχεδιασμού και εκτέλεσης της προσομοίωσης διεργασίας κατά τρόπο ώστε να προσομοιώνονται οι κίνδυνοι που συνδέονται τόσο με την έναρξη όσο και με το τέλος της παραγωγής και να καταδεικνύεται ότι η διάρκεια της παραγωγής δεν ενέχει κανέναν κίνδυνο·
 - ιγ) η διενέργεια προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας στο τέλος της συνήθους παραγωγής ή της διαδοχικής παραγωγής περιορισμένων παρτίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετη διασφάλιση· ωστόσο, η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη συνήθη προσομοίωση άσηπτης διεργασίας.
- VIII.5.6. Για τις στείρες δραστικές ουσίες, το μέγεθος της παρτίδας είναι αρκετά μεγάλο ώστε να αντιπροσωπεύει τη συνήθη πρακτική, να προσομοιώνει την εργασία υπό συνθήκες χειριστή περίπτωσης και να καλύπτει όλες τις επιφάνειες που ενδέχεται να έρθουν σε επαφή με το στείρο προϊόν. Επιπλέον, όλα τα προσομοιωμένα υλικά (υποκατάστατα ή θρεπτικά υλικά) υποβάλλονται σε μικροβιακή αξιολόγηση. Τα υλικά προσομοίωσης επαρκούν για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας της αξιολόγησης της υπό προσομοίωση διεργασίας και δεν υπονομεύουν την ανάκτηση μικροοργανισμών.
- VIII.5.7. Προσομοίωση άσηπτης διεργασίας πραγματοποιείται στο πλαίσιο του αρχικού ελέγχου καταλληλότητας, με τουλάχιστον τρεις διαδοχικές ικανοποιητικές δοκιμές προσομοίωσης που καλύπτουν όλες τις βάρδιες εργασίας στις οποίες ενδέχεται να εφαρμοστεί η άσηπτη διεργασία. Επιπλέον, προσομοίωση άσηπτης διεργασίας εκτελείται υποχρεωτικά και μετά από κάθε σημαντική τροποποίηση επιχειρησιακών πρακτικών, εγκαταστάσεων, υπηρεσιών ή εξοπλισμού, που ενδέχεται να έχει αντίκτυπο στη διασφάλιση της στείριότητας του προϊόντος (π.χ. τροποποίηση του συστήματος HVAC ή του εξοπλισμού, αλλαγές στη διεργασία, προσθήκη ή κατάργηση βάρδιας, αλλαγή στον αριθμό του προσωπικού, ή εκτεταμένο τερματισμό λειτουργίας της εγκατάστασης). Εκτός αυτού, η προσομοίωση άσηπτης διεργασίας (περιοδική επανεπικύρωση) επαναλαμβάνεται συνήθως δύο φορές ετησίως (περίπου κάθε έξι μήνες) για κάθε άσηπτη διεργασία, κάθε γραμμή πλήρωσης και κάθε βάρδια. Κάθε χειριστής συμμετέχει σε μία τουλάχιστον επιτυχή προσομοίωση άσηπτης διεργασίας ετησίως. Εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας μετά την τελευταία παρτίδα πριν από τον τερματισμό λειτουργίας, πριν από παρατεταμένες περιόδους αδράνειας ή πριν από τον παροπλισμό (δηλαδή την οριστική απομάκρυνση από τη διαδικασία παρασκευής) ή τη μετεγκατάσταση μιας γραμμής.
- VIII.5.8. Όπου πραγματοποιούνται εργασίες διά χειρός (π.χ. άσηπτη ανάμειξη ή πλήρωση), κάθε τύπος περιέκτη, πώματος περιέκτη και συνόλου εξοπλισμού υποβάλλεται σε αρχική επικύρωση, με τον κάθε χειριστή να συμμετέχει σε 3 τουλάχιστον διαδοχικές επιτυχείς προσομοιώσεις άσηπτης διεργασίας, και σε επαναληπτική επικύρωση με μία προσομοίωση άσηπτης διεργασίας κάθε 6 περίπου μήνες για κάθε χειριστή. Το μέγεθος της παρτίδας προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας είναι αντίστοιχο του μεγέθους που χρησιμοποιείται στη συνήθη διεργασία άσηπτης παρασκευής.
- VIII.5.9. Ο αριθμός των μονάδων που υποβάλλονται σε επεξεργασία (γεμίζονται) για προσομοίωση άσηπτης διεργασίας επαρκεί για την αποτελεσματική προσομοίωση όλων των δραστηριοτήτων που είναι αντιπροσωπευτικές της διεργασίας άσηπτης παρασκευής. Η δικαιολόγηση του αριθμού των προς πλήρωση μονάδων εξετάζεται στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης. Κατά κανόνα, γεμίζονται τουλάχιστον 5 000 έως 10 000 μονάδες. Για μικρές παρτίδες (π.χ. εκείνες κάτω των 5 000 μονάδων), ο αριθμός των περιεκτών για προσομοίωση άσηπτης διεργασίας ισούται με το μέγεθος της παρτίδας παραγωγής τουλάχιστον.

- VIII.5.10. Οι γεμισμένες μονάδες προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας αναδεύονται, περιστρέφονται ή αναστρέφονται πριν από την επώαση, ώστε να εξασφαλίζεται η επαφή του θρεπτικού υλικού με όλες τις εσωτερικές επιφάνειες του περιέκτη. Όλες οι ολοκληρωμένες μονάδες από την προσομοίωση άσηπτης διεργασίας επωάζονται και αξιολογούνται, συμπεριλαμβανομένων των μονάδων με ελαττώματα που δεν έχουν κρίσιμο αντίκτυπο στην ακεραιότητα του περιέκτη (π.χ. ελαττώματα αισθητικής φύσης) ή των μονάδων που έχουν υποβληθεί σε μη καταστροφικές δοκιμές κατά τη διεργασία.

Εάν κάποιες μονάδες απορρίπτονται χωρίς επώαση κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης διεργασίας, ο αριθμός τους πρέπει να είναι συγκρίσιμος με τον αριθμό των μονάδων που απορρίπτονται κατά τη συνήθη πλήρωση και μόνο εάν οι τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας που ισχύουν για την παραγωγή ορίζουν ότι πρέπει να απομακρύνονται μονάδες υπό τις ίδιες συνθήκες (τύπος παρέμβασης, θέση γραμμής, συγκεκριμένος αριθμός αφαιρούμενων μονάδων). Σε καμία περίπτωση δεν επιτρέπεται να αφαιρούνται περισσότερες μονάδες κατά τη διάρκεια μιας παρέμβασης πλήρωσης με θρεπτικό υλικό απ' όσες αφαιρούνται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παραγωγής. Τέτοια παραδείγματα είναι οι μονάδες που απορρίπτονται κατά τη συνήθη παραγωγή μετά τη διαδικασία προετοιμασίας ή έπειτα από συγκεκριμένες μορφές παρέμβασης.

- VIII.5.11. Όταν η διαδικασία παρασκευής περιλαμβάνει υλικά που έρχονται σε επαφή με την επιφάνεια του προϊόντος, αλλά στη συνέχεια απορρίπτονται (π.χ. έκπλυση με προϊόν), το απορριπτόμενο υλικό προσομοιώνεται με θρεπτικό υλικό και επωάζεται στο πλαίσιο της προσομοίωσης της άσηπτης διεργασίας, εκτός εάν μπορεί να αποδειχθεί σαφώς ότι η εν λόγω διαδικασία παραγωγής αποβλήτων δεν επηρεάζει τη στείροτητα του προϊόντος.

- VIII.5.12. Οι γεμισμένες μονάδες της προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας επωάζονται μέσα σε διαφανή περιέκτη ώστε να διαπιστώνεται οπτικά τυχόν ανάπτυξη μικροβίων. Εάν οι περιέκτες του προϊόντος δεν είναι διαφανείς (π.χ. φαιοκίτρινο γυαλί, αδιαφανές πλαστικό), μπορούν να αντικατασταθούν από διαφανείς περιέκτες πανομοιότυπου σχήματος ώστε να διευκολυνθεί ο εντοπισμός τυχόν μόλυνσης. Όταν δεν είναι δυνατή η υποκατάσταση από διαφανείς περιέκτες πανομοιότυπου σχήματος, αναπτύσσεται και επικυρώνεται κατάλληλη μέθοδος για την ανίχνευση της ανάπτυξης μικροβίων. Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται από μολυσμένες μονάδες ταυτοποιούνται σε επίπεδο είδους, όπου είναι δυνατόν, ώστε να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός της πιθανής πηγής μόλυνσης.

- VIII.5.13. Οι γεμισμένες μονάδες της προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας επωάζονται χωρίς περιττή καθυστέρηση ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη δυνατή ανάκτηση τυχόν μόλυνσης. Η επιλογή των συνθηκών και της διάρκειας της επώασης δικαιολογείται επιστημονικά και επικυρώνεται η ικανότητά της να εξασφαλίζει κατάλληλο επίπεδο ευαισθησίας για την ανίχνευση μικροβιακής μόλυνσης.

- VIII.5.14. Μετά την ολοκλήρωση της επώασης, οι γεμισμένες μονάδες της προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας επιθεωρούνται από προσωπικό που διαθέτει κατάλληλη εκπαίδευση και προσόντα για την ανίχνευση μικροβιολογικής μόλυνσης. Η επιθεώρηση αυτή διενεργείται υπό συνθήκες που διευκολύνουν τον εντοπισμό τυχόν μικροβιακής μόλυνσης. Επιπλέον, δείγματα των γεμισμένων μονάδων υποβάλλονται σε εξέταση θετικού μάρτυρα με εμβολιασμό με κατάλληλο φάσμα οργανισμών αναφοράς και κατάλληλα αντιπροσωπευτικά τοπικά απομονωθέντα στελέχη.

- VIII.5.15. Ο στόχος είναι να σημειωθεί μηδενική ανάπτυξη. Ο εντοπισμός έστω και μίας μολυσμένης μονάδας συνεπάγεται αποτυχία της προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας και επιβάλλει τη λήψη των ακόλουθων μέτρων:

- α) διερεύνηση για τον προσδιορισμό του ή των πιθανότερων βαθύτερων αιτιών·
- β) καθορισμός και εφαρμογή κατάλληλων διορθωτικών μέτρων·
- γ) διενεργείται επαρκής αριθμός (συνήθως τουλάχιστον 3) επιτυχημένων διαδοχικών προσομοιώσεων άσηπτης διεργασίας ώστε να αποδεικνύεται ότι η διεργασία έχει επανέλθει υπό έλεγχο·
- δ) πραγματοποιείται άμεση επανεξέταση όλων των κατάλληλων αρχείων που αφορούν την άσηπτη παραγωγή μετά την τελευταία επιτυχή προσομοίωση άσηπτης διεργασίας. Το αποτέλεσμα της επανεξέτασης περιλαμβάνει εκτίμηση κινδύνου των πιθανών παραβιάσεων για τις παρτίδες που παρασκευάστηκαν μετά την τελευταία επιτυχή προσομοίωση άσηπτης διεργασίας. Στο πεδίο της διερεύνησης περιλαμβάνονται και όλες οι άλλες παρτίδες που δεν έχουν αποδεσμευτεί στην αγορά. Κάθε απόφαση σχετικά με την αποδέσμευσή τους λαμβάνει υπόψη το αποτέλεσμα της διερεύνησης·
- ε) όλα τα προϊόντα που έχουν παρασκευαστεί σε γραμμή μετά από αποτυχημένη προσομοίωση διεργασίας τίθενται σε καραντίνα έως ότου επιλυθεί η αποτυχία της προσομοίωσης διεργασίας·

- στ) όταν η διερεύνηση των βαθύτερων αιτιών δείχνει ότι η αποτυχία συνδεόταν με δραστηριότητα χειριστή, λαμβάνονται μέτρα για τον περιορισμό των δραστηριοτήτων του εμπλεκόμενου χειριστή μέχρι να παρασχεθεί επανεκπαίδευση και να επαναληφθεί ο έλεγχος καταλληλότητας·
- ζ) η παραγωγή επαναλαμβάνεται μόνον αφού η επανεπικύρωση ολοκληρωθεί με επιτυχία.
- VIII.5.16. Όλοι οι κύκλοι προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας τεκμηριώνονται πλήρως και περιλαμβάνουν αντιπαραβολή των μονάδων που υποβάλλονται σε επεξεργασία (π.χ. μονάδες που γεμίστηκαν, που επωάστηκαν και που δεν επωάστηκαν). Στην τεκμηρίωση περιλαμβάνεται αιτιολόγηση για τις μονάδες που γεμίστηκαν και για τις μονάδες που δεν επωάστηκαν. Καταγράφονται όλες οι παρεμβάσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έναρξης και του χρόνου λήξης κάθε παρέμβασης και των εμπλεκόμενων προσώπων. Όλα τα δεδομένα μικροβιακής παρακολούθησης και τα δεδομένα άλλων δοκιμών καταγράφονται στο αρχείο παρτίδων προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας.
- VIII.5.17. Ένας κύκλος προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας διακόπτεται μόνο σε περιπτώσεις κατά τις οποίες οι γραπτές διαδικασίες επιβάλλουν τέτοιο χειρισμό και για τις εμπορικές παρτίδες. Στις περιπτώσεις αυτές διενεργείται διερεύνηση η οποία τεκμηριώνεται.
- VIII.5.18. Η επικύρωση της άσηπτης διεργασίας επαναλαμβάνεται όταν η συγκεκριμένη άσηπτη διεργασία δεν έχει χρησιμοποιηθεί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ή όταν πραγματοποιείται αλλαγή στη διεργασία, τον εξοπλισμό, τις διαδικασίες ή το περιβάλλον η οποία μπορεί να επηρεάσει την άσηπτη διεργασία, ή όταν προστίθενται νέοι περιεκτές προϊόντων ή συνδυασμοί περιεκτική-πώματος.

ΤΜΗΜΑ IX

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

- IX.1. Υπάρχει διαθέσιμο προσωπικό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία στη μικροβιολογία και τη διασφάλιση στεριότητας και με γνώση των διεργασιών για την υποστήριξη του σχεδιασμού των δραστηριοτήτων παρασκευής, του συστήματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης και κάθε διερεύνησης που εξετάζει τις επιπτώσεις των συμβάντων μικροβιολογικής σημασίας στην ασφάλεια του αποστειρωμένου προϊόντος.
- IX.2. Οι προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες, τα συστατικά στοιχεία και τα προϊόντα περιλαμβάνουν απαιτήσεις για τα όρια μικροβίων, σωματιδίων και ενδοτοξινών/πυρετογόνων, όταν κρίνεται αναγκαίο, λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων παρακολούθησης και της συνολικής στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης.
- IX.3. Προσδιορισμός του βιολογικού φορτίου διενεργείται σε κάθε παρτίδα τόσο για τα προϊόντα άσηπτης πλήρωσης όσο και για τα προϊόντα τελικής αποστείρωσης, και τα αποτελέσματα λαμβάνονται υπόψη κατά την τελική επανεξέταση της παρτίδας. Τα όρια του βιολογικού φορτίου ακριβώς πριν από το τελικό φίλτρο ποιότητας κατάλληλης για αποστείρωση ή τη διαδικασία τελικής αποστείρωσης καθορίζονται με συνεκτίμηση της απόδοσης της μεθόδου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Λαμβάνονται δείγματα αντιπροσωπευτικά του σεναρίου χειριστής περίπτωσης (π.χ. στο τέλος του χρόνου διατήρησης). Όταν καθορίζονται παράμετροι αποστείρωσης πλεονάζουσας δραστηριότητας (overkill)⁽³⁷⁾ για προϊόντα που υφίστανται τελική αποστείρωση, το βιολογικό φορτίο παρακολουθείται σε κατάλληλα προγραμματισμένα χρονικά διαστήματα.
- IX.4. Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί για παραμετρική αποδέσμευση, αναπτύσσεται υποστηρικτικό πρόγραμμα προαποστείρωσης για την παρακολούθηση του βιολογικού φορτίου στο γεμισμένο προϊόν πριν από την έναρξη του κύκλου αποστείρωσης και ο προσδιορισμός του βιολογικού φορτίου εκτελείται για κάθε παρτίδα. Οι θέσεις δειγματοληψίας των γεμισμένων μονάδων πριν από την αποστείρωση βασίζονται στο σενάριο χειριστής περίπτωσης και είναι αντιπροσωπευτικές της παρτίδας. Όλοι οι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται κατά τις δοκιμές βιολογικού φορτίου ταυτοποιούνται και ο αντίκτυπός τους στην αποτελεσματικότητα της διεργασίας αποστείρωσης προσδιορίζεται. Όπου αρμόζει παρακολουθείται επίσης το επίπεδο ενδοτοξινών/πυρετογόνων.
- IX.5. Η δοκιμή στεριότητας που εφαρμόζεται στο τελικό προϊόν επικυρώνεται για το συγκεκριμένο προϊόν. Η δοκιμή αυτή συνιστά απλώς το τελευταίο στάδιο μιας σειράς κρίσιμων μέτρων ελέγχου με τα οποία εξασφαλίζεται η στεριότητα, και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διασφάλιση της στεριότητας ενός προϊόντος που δεν πληροί τις σχετικές παραμέτρους σχεδιασμού, διαδικασίας ή επικύρωσης.

⁽³⁷⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «αποστείρωση πλεονάζουσας δραστηριότητας» νοείται διεργασία που μπορεί να επιτύχει μείωση κατά $12 \log_{10}$ των μικροοργανισμών με τιμή D ίση ή μεγαλύτερη από το 1 λεπτό.

- IX.6. Η δοκιμή στειρότητας εκτελείται υπό άσηπτες συνθήκες. Επιπλέον, τα δείγματα που λαμβάνονται για τη δοκιμή στειρότητας είναι αντιπροσωπευτικά ολόκληρης της παρτίδας, αλλά περιλαμβάνουν ιδίως δείγματα που λαμβάνονται από μέρη της παρτίδας που θεωρείται ότι διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης, όπως για παράδειγμα:
- για τα προϊόντα που έχουν πληρωθεί άσηπτα, τα δείγματα περιλαμβάνουν περιέκτες που έχουν πληρωθεί στην αρχή και στο τέλος της παρτίδας. Το ενδεχόμενο λήψης πρόσθετων δειγμάτων εξετάζεται με βάση τον κίνδυνο (π.χ. μετά από κρίσιμες παρεμβάσεις).
 - για τα προϊόντα που έχουν αποστειρωθεί θερμικά μέσα στους τελικούς περιέκτες τους, τα δείγματα που λαμβάνονται είναι αντιπροσωπευτικά των θέσεων χειρίστης περίπτωσης (π.χ. τα σημεία κάθε φορτίου που θερμαίνονται πιο αργά ή στην πιο χαμηλή θερμοκρασία).
 - για τα λυόφιλα προϊόντα, λαμβάνονται δείγματα από διάφορα φορτία λυοφιλοποίησης.
- Σημείωση: Όταν η διαδικασία παρασκευής παράγει υποπαρτίδες (π.χ. για προϊόντα που υποβάλλονται σε τελική αποστείρωση), λαμβάνονται δείγματα από κάθε υποπαρτίδα και διενεργείται δοκιμή στειρότητας για κάθε υποπαρτίδα. Όπου αρμόζει, εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας χωριστών δοκιμών για άλλες παραμέτρους του τελικού προϊόντος.
- IX.7. Όταν δεν είναι δυνατόν να παραληφθεί εγκαίρως το αποτέλεσμα της δοκιμής στειρότητας πριν από την αποδέσμευση, επειδή η διάρκεια ζωής του προϊόντος είναι υπερβολικά σύντομη, δικαιολογείται και τεκμηριώνεται επιστημονικά η εφαρμογή πρόσθετων ελέγχων και παρακολούθησης διεργασίας και/ή εναλλακτικών μεθόδων δοκιμών για τον μετριασμό των εντοπισθέντων κινδύνων.
- IX.8. Οι μέθοδοι (π.χ. ατμοποιημένο υπεροξείδιο του υδρογόνου, υπεριώδης ακτινοβολία) που χρησιμοποιούνται για την απομόλυνση των εξωτερικών επιφανειών των δειγμάτων δοκιμής στειρότητας πριν από τη δοκιμή δεν επηρεάζουν αρνητικά την ευαισθησία της μεθόδου δοκιμής ή την αξιοπιστία του δείγματος.
- IX.9. Τα θρεπτικά υλικά που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή του προϊόντος υποβάλλονται σε έλεγχο ποιότητας πριν από τη χρήση, σύμφωνα με τη σχετική Φαρμακοποιία. Πριν από τη χρήση, τα θρεπτικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση του περιβάλλοντος και την προσομοίωση άσηπτης διεργασίας υποβάλλονται σε δοκιμή ως προς την ικανότητά τους να προάγουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών, με τη χρήση επιστημονικά δικαιολογημένης και καθορισμένης ομάδας μικροοργανισμών αναφοράς και κατάλληλων αντιπροσωπευτικών τοπικά απομονωθέντων στελεχών. Οι δοκιμές ελέγχου ποιότητας των θρεπτικών υλικών διενεργούνται συνήθως από τον τελικό χρήστη. Η ανάθεση των δοκιμών σε εξωτερικούς συνεργάτες ή η χρήση δοκιμών που διενεργούνται από τον προμηθευτή των θρεπτικού υλικού πρέπει να δικαιολογείται και πρέπει να λαμβάνονται δεόντως υπόψη οι συνθήκες μεταφοράς και αποστολής.
- IX.10. Τα παραγόμενα δεδομένα περιβαλλοντικής παρακολούθησης και τα δεδομένα τάσεων μεταβολής για τις χαρακτηρισμένες περιοχές επανεξετάζονται στο πλαίσιο της πιστοποίησης/αποδέσμευσης παρτίδων προϊόντων. Διατίθεται γραπτή διαδικασία που περιγράφει τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται όταν διαπιστώνεται ότι τα δεδομένα από την περιβαλλοντική παρακολούθηση παρουσιάζουν ανώμαλες τάσεις μεταβολής ή υπερβαίνουν τα καθορισμένα όρια. Για τα προϊόντα με σύντομη διάρκεια ζωής, όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμα περιβαλλοντικά δεδομένα για τον χρόνο παρασκευής, απαιτείται επανεξέταση των πλέον πρόσφατων διαθέσιμων δεδομένων. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ταχείων/εναλλακτικών μεθόδων.
- IX.11. Όταν χρησιμοποιούνται ταχείες και αυτοματοποιημένες μικροβιολογικές μέθοδοι κατά την παρασκευή, οι μέθοδοι αυτές επικυρώνονται για το ή τα συγκεκριμένα προϊόντα ή διεργασίες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

I. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

- I.1. Οι πρόσθετες απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος αφορούν την παρασκευή, τον έλεγχο και τις δοκιμές βιολογικών και ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων εκτός από τα αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παράγονται από παθογόνους οργανισμούς και τα αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα σε επιδημιολογική μονάδα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ζώου αυτού ή των ζώων αυτών στην ίδια επιδημιολογική μονάδα ή για τη θεραπεία ζώου ή ζώων σε μια μονάδα όπου έχει επιβεβαιωθεί επιδημιολογική σύνδεση.

Σε ολόκληρο το παράρτημα, οι αναφορές σε «βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα» ή «βιολογικά προϊόντα» πρέπει να θεωρείται ότι περιλαμβάνουν και τα ανοσολογικά προϊόντα.

- I.2. Τα αντιβιοτικά κατά κανόνα δεν θεωρούνται βιολογικά προϊόντα. Ωστόσο, συνιστάται στους παρασκευαστές να τηρούν τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος για τις διαδικασίες παρασκευής που περιγράφονται στο παρόν έγγραφο και χρησιμοποιούνται στην παρασκευή τέτοιων κτηνιατρικών φαρμάκων.
- I.3. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι παρασκευαστικές δραστηριότητες που εμπίπτουν γενικά στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος παραρτήματος.

Πίνακας 1

Είδος και πηγή υλικού	Παράδειγμα προϊόντος	Τα στάδια παρασκευής που καλύπτονται από το παρόν παράρτημα παρουσιάζονται με γκριζό χρώμα Οι απαιτήσεις ΟΠΠ βαίνουν αυξούμενες από τα πρώτα στάδια (π.χ. συλλογή) προς τα τελικά στάδια (σύνθεση, πλήρωση) της παρασκευής. Για τα πρώτα στάδια της παρασκευής, τηρούνται τουλάχιστον οι αρχές ΟΠΠ.			
Ανθρώπινη πηγή	Ένζυμα, ορμόνες παραγόμενα από ούρα	Συλλογή υλικού ⁽¹⁾	Ανάμειξη και/ή αρχική επεξεργασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Σύνθεση, πλήρωση
Ζωικές ή φυτικές πηγές (χωρίς γενετική τροποποίηση/επεξεργασία)	Ηπαρίνες, ινσουλίνη, ένζυμα, πρωτεΐνες, εκχυλίσματα αλλεργιογόνων, αντιοροί	Συλλογή φυτικού ή ζωικού υλικού ⁽²⁾	Κοπή, ανάμειξη και/ή αρχική επεξεργασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Σύνθεση, πλήρωση
Ιοί ή βακτήρια / ζύμωση / κυτταροκαλλιέργεια κ.λπ.	Ιικά ή βακτηριακά εμβόλια· ένζυμα, πρωτεΐνες	Δημιουργία και διατήρηση MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Κυτταροκαλλιέργεια και/ή ζύμωση	Αδρανοποίηση, κατά περίπτωση, απομόνωση και καθαρισμός	Σύνθεση, πλήρωση
Βιοτεχνολογία — ζύμωση / κυτταροκαλλιέργεια	Ανασυνδυασμένα προϊόντα, MAbs, αλλεργιογόνα, εμβόλια	Δημιουργία και διατήρηση MCB, WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Κυτταροκαλλιέργεια και/ή ζύμωση	Απομόνωση, καθαρισμός, τροποποίηση	Σύνθεση, πλήρωση
Ζωικές πηγές (με γενετική τροποποίηση/επεξεργασία)	Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες	Κύρια τράπεζα και τράπεζα εργασίας (με γενετική τροποποίηση/επεξεργασία)	Απομόνωση, κοπή, ανάμειξη και/ή αρχική επεξεργασία	Απομόνωση, καθαρισμός, τροποποίηση	Σύνθεση, πλήρωση

Είδος και πηγή υλικού	Παράδειγμα προϊόντος	Τα στάδια παρασκευής που καλύπτονται από το παρόν παράρτημα παρουσιάζονται με γκριζό χρώμα Οι απαιτήσεις ΟΠΠ βαίνουν αυξανόμενες από τα πρώτα στάδια (π.χ. συλλογή) προς τα τελικά στάδια (σύνθεση, πλήρωση) της παρασκευής. Για τα πρώτα στάδια της παρασκευής, τηρούνται τουλάχιστον οι αρχές ΟΠΠ.			
Φυτικές πηγές: (με γενετική τροποποίηση/επεξεργασία)	Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, εμβόλια, αλλεργιογόνα	Κύρια τράπεζα και τράπεζα εργασίας (με γενετική τροποποίηση/επεξεργασία)	Καλλιέργεια, συγκομιδή ⁽²⁾	Αρχική εκχύλιση, απομόνωση, καθαρισμός, τροποποίηση	Σύνθεση, πλήρωση

⁽¹⁾ Τηρούνται οι αρχές ΟΠΠ.

⁽²⁾ Βλ. τμήμα IV για τον βαθμό στον οποίο εφαρμόζονται οι αρχές ΟΠΠ.

⁽³⁾ Βλ. τμήμα VI για τον βαθμό στον οποίο εφαρμόζονται οι αρχές ΟΠΠ

⁽⁴⁾ Βλ. τμήμα VI για τον βαθμό στον οποίο εφαρμόζονται οι αρχές ΟΠΠ. Η διατήρηση τράπεζας κυττάρων εργασίας οφείλει να πραγματοποιείται σε περιβάλλον ΟΠΠ.

⁽⁵⁾ Εφαρμόζονται τα πρότυπα ορθής γεωργικής πρακτικής και πρακτικής συλλογής για τα αρχικά υλικά φυτικής προέλευσης.

I.4. Στις περιπτώσεις όπου η πορεία από την προμήθεια ή την απομόνωση της δραστηκής ουσίας από βιολογική πηγή μέχρι την παρασκευή του τελικού προϊόντος είναι συνεχής (π.χ. κτηνιατρικά φάρμακα που αποτελούνται από κύτταρα, ιικά εμβόλια ή φάγους), οι απαιτήσεις του παρόντος κανονισμού εφαρμόζονται σε ολόκληρη τη διαδικασία παρασκευής.

II. ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

II.1. Το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ασχολούνται με την καθαριότητα και τη συντήρηση) που απασχολείται σε περιοχές όπου βιολογικά προϊόντα παράγονται και υποβάλλονται σε δοκιμές λαμβάνει αρχική εκπαίδευση και περιοδική επανεκπαίδευση ειδικά για τα προϊόντα που παρασκευάζονται και τα αντίστοιχα καθήκοντά τους, συμπεριλαμβανομένων μέτρων για την προστασία του προϊόντος, του προσωπικού και του περιβάλλοντος, καθώς και κατάρτιση στη μικροβιολογία, όπου αρμόζει.

II.2. Το προσωπικό προστατεύεται από πιθανή μόλυνση από τους βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή. Στην περίπτωση βιολογικών παραγόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο, λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της μόλυνσης του προσωπικού που εργάζεται με τον παράγοντα ή με πειραματόζωα. Ανάλογα με την περίπτωση, προσφέρεται κατάλληλος εμβολιασμός και παρακολούθηση της υγείας, λαμβανομένων υπόψη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του παρασκευαζόμενου προϊόντος (π.χ. εμβόλιο BCG ⁽¹⁾, λύσσα, βρουκέλλωση, λεπτοσπείρωση, προϊόντα φυματίνης) και των καθηκόντων του προσωπικού.

II.3. Εάν δηλωθεί από το σχετικό προσωπικό ή διαπιστωθεί κατ' άλλον τρόπο ότι υφίσταται ιατρική πάθηση που ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα του προϊόντος, η πρόσβαση στην περιοχή παραγωγής ή ελέγχου απαγορεύεται.

II.4. Όταν αυτό απαιτείται για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας διασταυρούμενης μόλυνσης, εφαρμόζονται περιορισμοί στη μετακίνηση όλου του προσωπικού (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού ελέγχου ποιότητας, συντήρησης και καθαριότητας) με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα ⁽²⁾. Γενικά, το προσωπικό δεν μεταβαίνει από περιοχές όπου σημειώνεται έκθεση σε ζώντες μικροοργανισμούς, οργανισμούς που έχουν υποβληθεί σε γενετική τροποποίηση ή γονιδιωματική επεξεργασία (editing), τοξίνες ή ζώα προς περιοχές όπου γίνεται χειρισμός άλλων προϊόντων ή διαφορετικών οργανισμών. Εάν η μετάβαση αυτή είναι αναπόφευκτη, εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα ελέγχου της μόλυνσης ανάλογα με τους κινδύνους.

⁽¹⁾ Εμβόλιο Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

⁽²⁾ Το προσωπικό που εισέρχεται σε περιοχή περιστολής όπου δεν έχει πραγματοποιηθεί χειρισμός μικροοργανισμών σε εργασίες ανοικτού κυκλώματος κατά τις προηγούμενες δώδεκα ώρες δεν θεωρείται ότι διατρέχει κίνδυνο μόλυνσης, εκτός εάν ο εμπλεκόμενος μικροοργανισμός είναι βιολογικός παράγοντας και η αντίστοιχη νόσος δεν υφίσταται στη σχετική χώρα ή γεωγραφική περιοχή ή η αντίστοιχη νόσος υπόκειται σε μέτρα προφύλαξης ή σε πρόγραμμα εκρίζωσης στη σχετική χώρα ή γεωγραφική περιοχή.

II.5. Εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της μεταφοράς βιολογικών παραγόντων εκτός της μονάδας παρασκευής από προσωπικό που λειτουργεί ως φορέας. Ανάλογα με το είδος του βιολογικού παράγοντα, τα μέτρα αυτά μπορούν να περιλαμβάνουν πλήρη αλλαγή ενδυμασίας και υποχρεωτικό ντους πριν από την έξοδο από την περιοχή παραγωγής.

III. ΧΩΡΟΙ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

III.1. Χώροι

III.1.1. Οι χώροι σχεδιάζονται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να ελέγχονται οι κίνδυνοι για το προϊόν και για το περιβάλλον. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση περιοχών περιστολής ή καθαρών ή ελεγχόμενων περιοχών. Ειδικότερα:

- α) Ο χειρισμός ζώντων βιολογικών παραγόντων υψηλής παθογονικότητας (συμπεριλαμβανομένων των εργασιών ελέγχου ποιότητας, των υπηρεσιών έρευνας και διάγνωσης κ.λπ.) πραγματοποιείται σε περιοχές περιστολής. Το επίπεδο περιστολής προσαρμόζεται στην παθογονικότητα του παράγοντα.
- β) Με την επιφύλαξη των μέτρων περιστολής που ενδεχομένως απαιτούνται για ορισμένους οργανισμούς, όπως προβλέπεται στο στοιχείο α), η παραγωγή βιολογικών παραγόντων μπορεί κατά κανόνα να πραγματοποιείται σε ελεγχόμενες περιοχές υπό τον όρο ότι διεξάγεται μέσα σε πλήρως κλειστό και αποστειρωμένο εξοπλισμό και ότι όλες οι σχετικές συνδέσεις πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα Ι.
- γ) Ο χειρισμός των αδρανοποιημένων βιολογικών παραγόντων πραγματοποιείται σε καθαρές περιοχές. Καθαρές περιοχές χρησιμοποιούνται και κατά τον χειρισμό μη μολυσμένων κυττάρων που έχουν απομονωθεί από πολυκύτταρους οργανισμούς και, κατά περίπτωση, θρεπτικών υλικών που έχουν αποστειρωθεί με διήθηση.
- δ) Οι εργασίες ανοικτού κυκλώματος που περιλαμβάνουν προϊόντα ή συστατικά στοιχεία τα οποία δεν αποστειρώνονται στη συνέχεια εκτελούνται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παραρτήματος Ι, κατά περίπτωση.
- ε) Με εξαίρεση τις εργασίες ανάμειξης και επακόλουθης πλήρωσης (ή όταν χρησιμοποιούνται κλειστά συστήματα), εντός μιας περιοχής πραγματοποιείται χειρισμός ενός μόνο βιολογικού παράγοντα σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή.
- στ) Οι εργασίες παραγωγής, όπως η διατήρηση κυττάρων, η προετοιμασία θρεπτικών υλικών, η καλλιέργεια ιών κ.λπ., οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν μόλυνση εκτελούνται σε χωριστές περιοχές, εκτός εάν μπορούν να εφαρμοστούν κατάλληλα οργανωτικά και τεχνικά μέτρα για την αποτροπή της μόλυνσης.
- ζ) Οι περιοχές παραγωγής όπου γίνεται χειρισμός βιολογικών παραγόντων ιδιαίτερα ανθεκτικών στην απολύμανση (π.χ. σποριογόνα βακτήρια) διαχωρίζονται και αφιερώνονται αποκλειστικά στον συγκεκριμένο σκοπό έως ότου αδρανοποιηθούν οι βιολογικοί παράγοντες, εκτός εάν μπορούν να εφαρμοστούν κατάλληλα οργανωτικά και τεχνικά μέτρα για την αποτροπή της μόλυνσης.

III.1.2. Στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου της μόλυνσης, ο βαθμός περιβαλλοντικού ελέγχου της σωματιδιακής και της μικροβιακής μόλυνσης των χώρων παραγωγής προσαρμόζεται στη δραστική ουσία, το ενδιάμεσο ή το τελικό προϊόν και στο στάδιο της παραγωγής, με συνεκτίμηση του δυνητικού επιπέδου μόλυνσης των αρχικών υλικών και των κινδύνων για το προϊόν. Κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα, το πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης συμπληρώνεται με τη συμπερίληψη μεθόδων για την ανίχνευση της παρουσίας συγκεκριμένων μικροοργανισμών (π.χ. ξενιστών, ζυμομυκήτων, ευρωτομυκήτων, αναερόβιων μικροοργανισμών κ.λπ.).

III.1.3. Οι εγκαταστάσεις παραγωγής και αποθήκευσης, οι διαδικασίες και οι περιβαλλοντικοί χαρακτηρισμοί σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να αποτρέπεται η εξωγενής μόλυνση των προϊόντων. Όταν οι διεργασίες δεν είναι κλειστές και, ως εκ τούτου, το προϊόν εκτίθεται απευθείας στο περιβάλλον της αίθουσας (π.χ. κατά την προσθήκη συμπληρωμάτων, θρεπτικών υλικών, ρυθμιστικών διαλυμάτων, αερίων), εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων τεχνικών και περιβαλλοντικών ελέγχων. Εφαρμόζονται οι σχετικές πτυχές που εξετάζονται στο παράρτημα Ι, συμπεριλαμβανομένων των πτυχών που σχετίζονται με τις απαιτούμενες περιβαλλοντικές βαθμίδες και τους σχετικούς ελέγχους.

III.1.4. Οι μονάδες εξαερισμού σχεδιάζονται, κατασκευάζονται και συντηρούνται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ των διάφορων περιοχών παρασκευής, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η κατάλληλη περιστολή, κατά περίπτωση, και ενδεχομένως χρειάζεται να είναι ειδικές για μια περιοχή. Με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα, εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης συστημάτων αέρα μονής διέλευσης.

- III.1.5. Για την επεξεργασία στείων προϊόντων χρησιμοποιούνται περιοχές θετικής πίεσης, αλλά η αρνητική πίεση σε συγκεκριμένες περιοχές, στο σημείο έκθεσης σε παθογόνα, είναι αποδεκτή για σκοπούς περιστολής. Όταν χρησιμοποιούνται περιοχές αρνητικής πίεσης ή θάλαμοι ασφαλείας για την άσηπτη επεξεργασία υλικών με ιδιαίτερους κινδύνους (π.χ. παθογόνοι παράγοντες), αυτές/-οι περιβάλλονται από καθαρή ζώνη θετικής πίεσης της κατάλληλης βαθμίδας. Οι εν λόγω κλιμακωτές πιέσεις καθορίζονται σαφώς και παρακολουθούνται συνεχώς με κατάλληλες ρυθμίσεις συναγερμού.
- III.1.6. Τα φίλτρα εξαερισμού είναι υδρόφοβα και επικυρώνονται για την προγραμματισμένη διάρκεια ζωής τους με δοκιμές ακεραιότητας σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα με βάση τις κατάλληλες αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα.
- III.1.7. Όταν είναι αναγκαίο για την αντιμετώπιση των κινδύνων μόλυνσης, οι θυρίδες διέλευσης εξοπλισμού και τα αποδυτήρια διαθέτουν μηχανισμό διασύνδεσης ή άλλο κατάλληλο σύστημα που δεν επιτρέπει να είναι ταυτόχρονα ανοικτές περισσότερες από μία θύρες. Τα αποδυτήρια τροφοδοτούνται με αέρα φιλτραρισμένο με το ίδιο πρότυπο που ισχύει για την περιοχή εργασίας και είναι εξοπλισμένα με εγκαταστάσεις απαγωγής αέρα που επιτυγχάνουν επαρκή κυκλοφορία του αέρα, ανεξάρτητη από την κυκλοφορία του αέρα στην περιοχή εργασίας. Οι θυρίδες διέλευσης εξοπλισμού αερίζονται κατά κανόνα με τον ίδιο τρόπο, αλλά μπορεί ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η χρήση θυρίδων χωρίς εξαερισμό ή θυρίδων που διαθέτουν μόνο τροφοδοσία αέρα.
- III.1.8. Τα συστήματα αποστράγγισης σχεδιάζονται έτσι ώστε τα υγρά εκροής να μπορούν να εξουδετερώνονται ή να απομολύνονται αποτελεσματικά ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης. Τηρούνται οι κατά τόπους ισχύοντες κανονισμοί ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης του εξωτερικού περιβάλλοντος, ανάλογα με τον κίνδυνο από τα απόβλητα που συνιστούν πηγή βιολογικού κινδύνου.

Περιστολή

- III.1.9. Οι χώροι περιστολής σχεδιάζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η εύκολη απολύμανσή τους και έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:
- Απουσία απευθείας εξαερισμού προς το εξωτερικό περιβάλλον.
 - Αερισμός με αέρα υπό αρνητική πίεση: Ο αέρας απάγεται μέσω φίλτρων HEPA και δεν επανακυκλοφορεί παρά μόνο μέσα την ίδια περιοχή, και υπό την προϋπόθεση ότι χρησιμοποιούνται περαιτέρω φίλτρα HEPA (κανονικά η προϋπόθεση αυτή πληρούται με τη διοχέτευση του αέρα επανακυκλοφορίας μέσω των φίλτρων HEPA της κανονικής παροχής για τη συγκεκριμένη περιοχή). Η ανακύκλωση του αέρα μεταξύ περιοχών είναι αποδεκτή μόνον εάν ο αέρας διέρχεται από δύο φίλτρα HEPA εξαγωγής, το πρώτο από τα οποία παρακολουθείται συνεχώς ως προς την ακεραιότητά του, και εφαρμόζονται επαρκή μέτρα για την ασφαλή απομάκρυνση του αέρα εξαγωγής σε περίπτωση αστοχίας αυτού του φίλτρου.
Όταν χρησιμοποιούνται περιοχές αρνητικής πίεσης για σκοπούς περιστολής της άσηπτης επεξεργασίας υλικών με ιδιαίτερους κινδύνους, αυτές συνδυάζονται με καθαρή ζώνη θετικής πίεσης της κατάλληλης βαθμίδας (φουσαλίδα πίεσης ή αεροφράκτη καταβόθρας). Οι εν λόγω κλιμακωτές πιέσεις καθορίζονται σαφώς και παρακολουθούνται συνεχώς με κατάλληλες ρυθμίσεις συναγερμού.
 - Κατά παρέκκλιση από το στοιχείο β), ο αέρας από περιοχές παρασκευής που χρησιμοποιούνται για τον χειρισμό εξωτικών μικροοργανισμών⁽³⁾ εξάγεται διαμέσου δύο συγκροτημάτων φίλτρων HEPA εν σειρά και ο αέρας από τις περιοχές παραγωγής δεν επανακυκλοφορεί.
 - Εφαρμόζεται σύστημα για τη συλλογή και την απολύμανση υγρών εκροής, συμπεριλαμβανομένου του μολυσμένου συμπυκνώματος από κλιβάνους αποστείρωσης, βιοαντιδραστήρες κ.λπ. Επιπλέον, τα στερεά απόβλητα, συμπεριλαμβανομένων των πτωμάτων ζώων, απολυμαίνονται, αποστειρώνονται ή αποτεφρώνονται, κατά περίπτωση. Τα μολυσμένα φίλτρα αφαιρούνται με ασφαλή μέθοδο.
 - Τα αποδυτήρια σχεδιάζονται και χρησιμοποιούνται ως αεροφράκτες και είναι εφοδιασμένα με νιπτήρες και ντους, κατά περίπτωση. Οι διαφορές πίεσης του αέρα είναι τέτοιες ώστε να μην υπάρχει ροή αέρα μεταξύ της περιοχής εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος, ούτε κίνδυνος μόλυνσης του εξωτερικού ρουχισμού που φοριέται εκτός της περιοχής.

⁽³⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «εξωτικός μικροοργανισμός» νοείται ένας βιολογικός παράγοντας του οποίου η αντίστοιχη νόσος δεν υφίσταται στη σχετική χώρα ή γεωγραφική περιοχή ή η αντίστοιχη νόσος υπόκειται σε μέτρα προφύλαξης ή σε πρόγραμμα εκρίζωσης στη σχετική χώρα ή γεωγραφική περιοχή.

- στ) Υπάρχει σύστημα αεροφράκτη για τη διέλευση εξοπλισμού, κατασκευασμένο έτσι ώστε να μην υφίσταται ροή μολυσμένου αέρα μεταξύ της περιοχής εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος, ούτε κίνδυνος μόλυνσης του εξοπλισμού εντός του αεροφράκτη. Ο αεροφράκτης έχει κατάλληλο μέγεθος ώστε να επιτρέπεται η αποτελεσματική επιφανειακή απομόλυνση των υλικών που διέρχονται από αυτόν. Εξετάζεται το ενδεχόμενο ύπαρξης χρονοδιακόπτη στη διασύνδεση των θυρών, που να εξασφαλίζει επαρκή χρόνο ώστε να είναι αποτελεσματική η διαδικασία απομόλυνσης.
- ζ) Κατά περίπτωση, χρησιμοποιείται δίδυρο αυτόκαυστο φραγμού για την ασφαλή απομάκρυνση των αποβλήτων και την εισαγωγή αποστειρωμένων αντικειμένων.

III.1.10. Τα μέτρα και οι διαδικασίες που εφαρμόζονται για την περιστολή που αποσκοπεί στην προστασία των χειριστών και του περιβάλλοντος δεν αντιβαίνουν στα απαραίτητα μέτρα και διαδικασίες για τη διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος.

Εγκατάσταση παρασκευής πολλαπλών προϊόντων

III.1.11. Η παραγωγή βιολογικών προϊόντων σε εγκαταστάσεις παρασκευής πολλαπλών προϊόντων είναι αποδεκτή όταν εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης, όπως:

- μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης σε άσχετες περιοχές ή εξοπλισμό (π.χ. χρήση συστατικών στοιχείων μίας χρήσης και τεχνικών μέτρων, όπως κλειστά συστήματα).
- επικυρωμένες διαδικασίες καθαρισμού και απομόλυνσης πριν από την επακόλουθη παρασκευή άλλων προϊόντων, οι οποίες καλύπτουν επίσης το σύστημα θέρμανσης, αερισμού και κλιματισμού (HVAC).
- περιβαλλοντική παρακολούθηση σε παρακείμενες περιοχές –κατά την παρασκευή και μετά την ολοκλήρωση του καθαρισμού και της απομόλυνσης– ειδικά για τον παρασκευαζόμενο μικροοργανισμό. Λαμβάνονται δεόντως υπόψη οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη χρήση ορισμένων ειδών εξοπλισμού παρακολούθησης (π.χ. παρακολούθηση αερόφερτων σωματιδίων) σε περιοχές όπου γίνεται χειρισμός ζώντων και/ή σποριογόνων μικροοργανισμών.
- έλεγχοι της μετακίνησης/απομάκρυνσης προϊόντων, εξοπλισμού, βοηθητικού εξοπλισμού (π.χ. για βαθμονόμηση και επικύρωση) και ειδών μίας χρήσης για την αποτροπή της μόλυνσης άλλων περιοχών, άλλων προϊόντων ή διαφορετικών σταδίων παρασκευής του προϊόντος (π.χ. αποτροπή της μόλυνσης τοξοειδών ή αδρανοποιημένων προϊόντων με μη αδρανοποιημένα προϊόντα).
- διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων.

Όταν η παραγωγή περιλαμβάνει την παρασκευή πολλαπλών μικρών παρτίδων από διαφορετικά αρχικά υλικά, για να αποφασιστεί κατά πόσον θα γίνει δεκτή η παράλληλη εργασία εξετάζονται παράγοντες όπως η κατάσταση της υγείας των δοτών και ο κίνδυνος ολικής απώλειας του προϊόντος.

III.1.12. Για τις εργασίες τελικής επεξεργασίας (σύνθεση, πλήρωση και συσκευασία), για να αποφασιστεί κατά πόσον απαιτούνται χωριστές εγκαταστάσεις εξετάζονται και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του σχετικού βιολογικού προϊόντος και τα χαρακτηριστικά άλλων προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων τυχόν μη βιολογικών προϊόντων, τα οποία υποβάλλονται σε χειρισμό στην ίδια εγκατάσταση.

Άλλα μέτρα ελέγχου για τις τελικές επεξεργασίες μπορεί να περιλαμβάνουν την ανάγκη για συγκεκριμένες αλληλουχίες προσθήκης, ταχύτητες ανάμειξης, ελέγχους χρόνου και θερμοκρασίας, όρια έκθεσης στο φως, καθώς και διαδικασίες περιστολής και καθαρισμού σε περίπτωση διαφυγής.

III.2. Εξοπλισμός

III.2.1. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται κατά τον χειρισμό ζώντων οργανισμών και κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται για τη δειγματοληψία, είναι κατάλληλος για την αποτροπή της μόλυνσης κατά την επεξεργασία, τη διευκόλυνση της απομόλυνσης και της αποστείρωσης (κατά περίπτωση) και την αποφυγή οποιασδήποτε σύγχυσης μεταξύ διαφορετικών οργανισμών ή προϊόντων.

Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στα μέτρα ελέγχου για την αποφυγή διασταυρούμενης μόλυνσης από μη σταθερά μέρη του εξοπλισμού, όπως σωλήνες, βαλβίδες και φίλτρα (π.χ. κατάλληλη ταυτοποίηση της λειτουργίας τους).

- III.2.2. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση βιολογικών παραγόντων ή προϊόντων είναι κατάλληλος για τη χρήση αυτή και χρησιμοποιείται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να αποφεύγεται κάθε πιθανή σύγχυση. Όλα τα αποθηκευμένα είδη φέρουν σαφή και αδιαμφισβήτητη επισήμανση και φυλάσσονται μέσα σε στεγανούς περιέκτες.
- III.2.3. Όπου αυτό είναι σκόπιμο, ο εξοπλισμός διαθέτει συστήματα καταγραφής και/ή συναγερμού (π.χ. εξοπλισμός που απαιτεί έλεγχο θερμοκρασίας). Για να αποφεύγονται οι βλάβες, εφαρμόζεται σύστημα προληπτικής συντήρησης, μαζί με ανάλυση τάσεων μεταβολής των καταγραφόμενων δεδομένων.
- III.2.4. Ο κλειστός εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την πρωτογενή περιστολή σχεδιάζεται και δοκιμάζεται περιοδικά ώστε να εξασφαλίζεται η αποτροπή της διαφυγής βιολογικών παραγόντων προς το περιβάλλον εργασίας. Τα στόμια εισόδου και εξόδου αερίων προστατεύονται ώστε να επιτυγχάνεται επαρκής περιστολή, π.χ. με τη χρήση υδρόφοβων φίλτρων αποστείρωσης. Η εισαγωγή ή η αφαίρεση υλικού πραγματοποιείται με τη χρήση κλειστού συστήματος αποστείρωσης ή, ενδεχομένως, με κατάλληλη στρωτή ροή αέρα.
- III.2.5. Όπου απαιτείται, ο εξοπλισμός αποστειρώνεται κατάλληλα με επικυρωμένη μέθοδο. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό, τον διαχωρισμό ή τη συμπύκνωση αποστειρώνεται ή απολυμαίνεται τουλάχιστον μεταξύ χρήσεων για διαφορετικά προϊόντα. Η επίδραση των μεθόδων αποστείρωσης στην αποτελεσματικότητα και την εγκυρότητα του εξοπλισμού μελετάται προκειμένου να προσδιοριστεί η διάρκεια ζωής του εξοπλισμού.
- III.2.6. Όπου αρμόζει, χρησιμοποιούνται συστήματα επιτόπιου καθαρισμού (*) και επιτόπιας εφαρμογής ατμού (†) (επιτόπια αποστείρωση). Οι βαλβίδες στα δοχεία ζύμωσης επιδέχονται πλήρη αποστείρωση με ατμό.
- III.2.7. Η φόρτωση των λυοφιλοποιητών απαιτεί κατάλληλη καθαρή/περίκλειστη περιοχή. Η εκφόρτωση των λυοφιλοποιητών μολύνει το άμεσο περιβάλλον. Ως εκ τούτου, για τους λυοφιλοποιητές μονής θύρας, η καθαρή αίθουσα απολυμαίνεται προτού εισαχθεί νέα παρτίδα παρασκευής στην περιοχή, εκτός εάν η εν λόγω παρτίδα περιλαμβάνει τον ή τους ίδιους μικροοργανισμούς. Οι διδυροί λυοφιλοποιητές αποστειρώνονται μετά από κάθε κύκλο, εκτός εάν το άνοιγμα εξόδου τους βρίσκεται σε καθαρή περιοχή. Οι λυοφιλοποιητές αποστειρώνονται όπως ορίζεται στο παράρτημα I. Κατά την εργασία διαδοχικής παραγωγής περιορισμένων παρτίδων, αποστειρώνονται μετά από κάθε διαδοχική παρασκευή κατ'ελάχιστον.

IV. ΖΩΑ

Η χρήση ζώων ή ζωικών υλικών στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων υπόκειται σε ειδικές πρόσθετες απαιτήσεις:

- Οι βιολογικές ουσίες και τα βιολογικά προϊόντα συμμορφώνονται με την πιο πρόσφατη έκδοση του σημειώματος καθοδήγησης για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης παραγόντων της ζωικής σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.
- Οι προδιαγραφές για τα υλικά ζωικής προέλευσης εξετάζουν πτυχές όπως η ηλικία, το βάρος και η κατάσταση υγείας των ζώων, όπως αρμόζει και σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.
- Κατά περίπτωση, τηρούνται οι απαιτήσεις της φαρμακοποιίας, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για ειδικές δοκιμές σε καθορισμένα στάδια.
- Θεσπίζεται υγειονομικό πρόγραμμα για την παρακολούθηση των επείσαστων παραγόντων που προκαλούν ανησυχία (ζωνοόσοι, νόσοι των ζώων προέλευσης). Για την κατάρτιση του εν λόγω προγράμματος λαμβάνονται συμβουλές από ειδικούς. Ειδικότερα, κατά την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και μετριάσμού λαμβάνονται υπόψη εκθέσεις από αξιόπιστες πηγές σχετικά με τον επιπολασμό των νόσων σε εθνικό επίπεδο. Στις πηγές αυτές περιλαμβάνονται ο Παγκόσμιος Οργανισμός για την Υγεία των Ζώων (WOAH) (*), καθώς και πληροφορίες σχετικά με τα προγράμματα παρακολούθησης και ελέγχου της υγείας σε εθνικό και τοπικό επίπεδο.

(*) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «επιτόπιος καθαρισμός» νοείται μέθοδος, συνήθως αυτοματοποιημένη, που χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό των εσωτερικών επιφανειών του εξοπλισμού, των σωληνώσεων, των δοχείων και των συναφών εξαρτημάτων χωρίς αποσυναρμολόγηση.

(†) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «επιτόπια εφαρμογή ατμού» νοείται μέθοδος, συνήθως αυτοματοποιημένη, που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση των εσωτερικών επιφανειών του εξοπλισμού, των σωληνώσεων, των δοχείων και των συναφών εξαρτημάτων με τη χρήση ατμού, χωρίς αποσυναρμολόγηση του εξοπλισμού.

(*) <https://www.woah.org/en/home>.

- ε) Τα κρούσματα ασθένειας στα ζώα προέλευσης ή τα ζώα-δότες διερευνώνται όσον αφορά την καταλληλότητα των ασθενών ζώων και των ζώων που έχουν έρθει σε επαφή με εκείνα για χρήση (στην παρασκευή, ως πηγές αρχικών υλικών και πρώτων υλών, στον έλεγχο ποιότητας και στις δοκιμές ασφάλειας). Οι αποφάσεις τεκμηριώνονται. Εφαρμόζεται διαδικασία ανασκόπησης για την τροφοδότηση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων σχετικά με τη συνεχιζόμενη καταλληλότητα της βιολογικής δραστηρικής ουσίας ή του φαρμάκου στην οποία / στο οποίο έχουν χρησιμοποιηθεί ή ενσωματωθεί αρχικά υλικά ή πρώτες ύλες ζωικής προέλευσης. Η εν λόγω διαδικασία λήψης αποφάσεων μπορεί να περιλαμβάνει την επανεξέταση διατηρηθέντων δειγμάτων από προηγούμενες δειγματοληψίες από το ίδιο ζώο-δότη (κατά περίπτωση) προκειμένου να εξακριβωθεί ποια ήταν η τελευταία αρνητική συλλογή. Ο χρόνος αναμονής για τις θεραπευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ζώων προέλευσης / ζώων-δοτών τεκμηριώνεται και χρησιμοποιείται για να προσδιοριστούν οι περίοδοι επί τις οποίες τα συγκεκριμένα ζώα θα πρέπει να εξαιρεθούν από το πρόγραμμα.
- στ) Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην πρόληψη και την παρακολούθηση των λοιμώξεων στα ζώα προέλευσης / ζώα-δότες, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης πτυχών που αφορούν την προμήθεια, τις εγκαταστάσεις, την εκτροφή, τις διαδικασίες βιοπροφύλαξης, τα καθεστώτα εξετάσεων ή τον έλεγχο των υλικών στρωμνής και ζωτροφής. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για ζώα απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα⁽⁷⁾ για τα οποία πρέπει να πληρούνται οι απαιτήσεις μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η παρακολούθηση του σταβλισμού και της υγείας καθορίζεται για άλλες κατηγορίες ζώων (π.χ. υγιή σμήνη ή αγέλες).
- ζ) Για τα προϊόντα που παρασκευάζονται από ζώα τα οποία έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση ή των οποίων το γονιδίωμα έχει υποστεί επεξεργασία, διατηρείται η ιχνηλασιμότητα κατά τη δημιουργία των ζώων αυτών από τα ζώα προέλευσης.
- η) Οι στάβλοι των ζώων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή και τον έλεγχο βιολογικών δραστικών ουσιών και φαρμάκων διαχωρίζονται από τις περιοχές παραγωγής και ελέγχου. Οι στάβλοι αυτοί διαθέτουν τα κατάλληλα μέτρα περιστολής και/ή καθαρής περιοχής και είναι χωριστοί από τους υπόλοιπους χώρους ενδιαιτήσης ζώων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εξασφαλίζεται επαρκής περιστολή για τους στάβλους των ζώων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας με χρήση παθογόνων βιολογικών παραγόντων.
- θ) Στη μονάδα παραγωγής, τα ζώα, οι βιολογικοί παράγοντες και οι εξετάσεις που διενεργούνται σε αυτά προσδιορίζονται δεόντως ώστε να αποτρέπεται κάθε κίνδυνος σύγχυσης και να ελέγχονται όλες οι εντοπισθείσες πηγές κινδύνου.
- ι) Εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ιχνηλασιμότητας των υλικών ζωικής προέλευσης που λαμβάνονται από σφαγεία. Ειδικότερα, η σύμβαση/συμφωνία προμήθειας με το σφαγείο καλύπτει τα απαιτούμενα μέτρα για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας των υλικών προέλευσης, καθώς και την εφαρμογή κατάλληλων μέτρων υγιεινής και άλλων αναγκαίων μέτρων ελέγχου στο σφαγείο.
- ια) Διενεργούνται επαρκείς έλεγχοι (με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα) σε ολόκληρη την αλυσίδα εφοδιασμού και κατά τη μεταφορά ζώων ή ζωικών υλικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης λεπτομερούς τεκμηρίωσης για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας. Διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα, μεταξύ άλλων και για τις μετακινήσεις υλικών μεταξύ των τόπων αρχικής συλλογής, των εγκαταστάσεων μερικού και τελικού καθαρισμού, των τόπων αποθήκευσης, των κόμβων διακίνησης, των φορέων συγκεντρωτικής διαχείρισης και των μεσιτών. Οι λεπτομέρειες των εν λόγω ρυθμίσεων καταγράφονται, τυχόν παραβάσεις καταγράφονται και διερευνώνται, και λαμβάνονται μέτρα.

⁽⁷⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα» νοούνται τα ζώα που είναι απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα. Αυτά τα σμήνη ή οι αγέλες έχουν κοινό περιβάλλον και τους δικούς τους φροντιστές, που δεν έρχονται σε επαφή με ομάδες που δεν είναι απαλλαγμένες από ειδικά παθογόνα.

V. ΑΡΧΙΚΑ ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ

- V.1. Η πηγή, η καταγωγή και η καταλληλότητα των βιολογικών αρχικών υλικών και των πρώτων υλών (π.χ. κρυσταλλοπροστατευτικά, υποστηρικτικά τροφοδοτικά κύτταρα, αντιδραστήρια, θρεπτικά υλικά, ρυθμιστικά διαλύματα, οροί, ένζυμα, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες) καθορίζονται σαφώς σε γραπτές προδιαγραφές. Οι προδιαγραφές περιλαμβάνουν απαιτήσεις ποιότητας που είναι αναγκαίες για τη διασφάλιση της καταλληλότητας των υλικών για την προβλεπόμενη χρήση και για την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας (και οι οποίες καλύπτουν τις σχετικές πτυχές της παραγωγής και του ελέγχου). Οι μικροβιολογικοί έλεγχοι είναι ιδιαίτερα σημαντικοί. Οι καθοριζόμενες προδιαγραφές συνάδουν με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες ταυτοποιούνται κατάλληλα στα διάφορα στάδια της παραγωγής.
- V.2. Όταν χρειάζεται μεγάλος χρόνος για τη λήψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών που απαιτούνται για την αποδέσμευση των αρχικών υλικών (π.χ. δοκιμές στειρότητας), μπορεί να επιτρέπεται η επεξεργασία των αρχικών υλικών προτού καταστούν διαθέσιμα τα αποτελέσματα αυτά, υπό την προϋπόθεση ότι ο κίνδυνος από τη χρήση υλικών με ενδεχομένως αποτυχημένο αποτέλεσμα και ο δυνητικός αντίκτυπός του σε άλλες παρτίδες γίνεται κατανοητός και αξιολογείται σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης των κινδύνων για την ποιότητα. Στις περιπτώσεις αυτές, η αποδέσμευση ενός τελικού προϊόντος εξαρτάται από τη λήψη ικανοποιητικού αποτελέσματος από τις δοκιμές αυτές.
- V.3. Αξιολογείται ο κίνδυνος μόλυνσης των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών κατά την πορεία τους κατά μήκος της αλυσίδας εφοδιασμού, με ιδιαίτερη έμφαση στις ΜΣΕ. Λαμβάνονται υπόψη και τα υλικά που έρχονται σε άμεση επαφή με τον εξοπλισμό παρασκευής ή με το προϊόν (όπως θρεπτικά υλικά που χρησιμοποιούνται σε πειράματα πλήρωσης και λιπαντικά που ενδέχεται να έρθουν σε επαφή με το προϊόν).
- V.4. Εφαρμόζεται στρατηγική ελέγχου για την προστασία του προϊόντος και την παρασκευή διαλυμάτων, ρυθμιστικών διαλυμάτων και άλλων προσθέτων με βάση τις αρχές που καθορίζονται στο παράρτημα Ι. Οι έλεγχοι της ποιότητας των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών και της διαδικασίας παρασκευής είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για τα προϊόντα που δεν μπορούν να υποβληθούν σε τελική αποστείρωση.
- V.5. Όταν απαιτείται αποστείρωση των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών, αυτή πραγματοποιείται με θερμότητα, όπου αυτό είναι εφικτό. Όπου χρειάζεται, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες κατάλληλες μέθοδοι για την αδρανοποίηση βιολογικών υλικών (π.χ. ακτινοβολήση και διήθηση).
- V.6. Γενικά αποφεύγεται η χρήση αντιβιοτικών σε πρώιμα στάδια παρασκευής για τη μείωση του βιολογικού φορτίου (π.χ. βιολογικό φορτίο που συνδέεται με την προμήθεια ζώων ιστών και κυττάρων). Η χρήση τους δικαιολογείται δεόντως. Στις περιπτώσεις αυτές, τα αντιβιοτικά απομακρύνονται από τη διαδικασία παρασκευής στο στάδιο που καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας.
- V.7. Εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα σε ολόκληρη την αλυσίδα εφοδιασμού ώστε να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα των ουσιών ζωικής και ανθρώπινης προέλευσης που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων.
- Οι πληροφορίες για την υγεία των δοτών (ανθρώπων ή ζώων) που έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και οι οποίες καθίστανται διαθέσιμες μετά την προμήθεια λαμβάνονται υπόψη στις διαδικασίες ανάκλησης.

VI. ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΥΛΙΚΟΥ ΕΝΟΦΘΑΛΜΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΡΑΠΕΖΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- VI.1. Για να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη σταδιακή εκτροπή χαρακτηριστικών, που μπορεί να προκύψει μετά από επανειλημμένη υποκαλλιέργεια ή πολλαπλές γενεές, η παραγωγή βιολογικών ουσιών και προϊόντων που λαμβάνονται με μικροβιακή καλλιέργεια, κυτταροκαλλιέργεια ή πολλαπλασιασμό σε έμβρυα και ζώα βασίζεται σε ένα σύστημα παρτίδων υλικού ενοφθαλμισμού (*) και/ή τραπέζων κυττάρων (*), κύριων και εργασίας.

(*) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «κύρια παρτίδα υλικού ενοφθαλμισμού» νοείται η καλλιέργεια ενός μικροοργανισμού που διανέμεται σε περιέκτες από έναν μοναδικό περιέκτη χύδην υλικού και υποβάλλεται σε κοινή επεξεργασία κατά τον ίδιο χρόνο, κατά τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται ομοιομορφία και σταθερότητα και να αποτρέπεται η μόλυνση.

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «παρτίδα υλικού ενοφθαλμισμού εργασίας» νοείται η καλλιέργεια ενός μικροοργανισμού που προέρχεται από την κύρια παρτίδα υλικού ενοφθαλμισμού και προορίζεται για χρήση στην παραγωγή.

(*) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «κύρια τράπεζα κυττάρων» νοείται η καλλιέργεια κυττάρων που διανέμεται σε περιέκτες κατά τον ίδιο χρόνο, υποβάλλεται σε κοινή επεξεργασία και αποθηκεύεται κατά τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται ομοιομορφία και σταθερότητα και να αποτρέπεται η μόλυνση.

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τράπεζα κυττάρων εργασίας» νοείται η καλλιέργεια κυττάρων που προέρχεται από την κύρια τράπεζα κυττάρων και προορίζεται για χρήση στην παρασκευή κυτταροκαλλιεργειών παραγωγής. Ο όρος «τράπεζα κυττάρων εργασίας» για κύτταρα που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση ή επεξεργασία γονιδιώματος χρησιμοποιείται με την ίδια έννοια, αλλά για φυτά ή ζώα που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση ή των οποίων το γονιδίωμα έχει τροποποιηθεί.

- VI.2. Ο αριθμός των γενεών (διπλασιασμών ή «περασμάτων») μεταξύ της παρτίδας υλικού ενοφθαλμισμού ή της τράπεζας κυττάρων, η βιολογική δραστική ουσία και το τελικό προϊόν συνάδουν με τις προδιαγραφές που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας.
- VI.3. Στο πλαίσιο της διαχείρισης του κύκλου ζωής των προϊόντων, η δημιουργία παρτίδων υλικού ενοφθαλμισμού και τραπεζών κυττάρων, τόσο κύριων γενεών όσο και γενεών εργασίας, πραγματοποιείται υπό συνθήκες που είναι αποδεδειγμένα κατάλληλες, σε ελεγχόμενο περιβάλλον κατάλληλο για την προστασία της παρτίδας / τράπεζας κυττάρων και του προσωπικού που τις χειρίζεται. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της δημιουργίας της παρτίδας υλικού ενοφθαλμισμού και της τράπεζας κυττάρων, κανένα άλλο ζωντανό ή μολυσματικό υλικό (π.χ. ιοί, κυτταρικές σειρές ή κυτταρικά στελέχη) δεν υποβάλλεται ταυτόχρονα σε χειρισμό στην ίδια περιοχή ή από τα ίδια άτομα.
- VI.4. Για τα στάδια πριν από τη δημιουργία της κύριας παρτίδας υλικού ενοφθαλμισμού ή τράπεζας κυττάρων, κατά τα οποία μπορούν να εφαρμόζονται μόνο οι αρχές της ΟΠΠ, διατίθεται τεκμηρίωση για την υποστήριξη της ιχνηλασιμότητας, μεταξύ άλλων όσον αφορά τα συστατικά στοιχεία που χρησιμοποιούνται κατά την ανάπτυξη και έχουν πιθανό αντίκτυπο στην ασφάλεια του προϊόντος (π.χ. αντιδραστήρια βιολογικής προέλευσης), από την αρχική προμήθεια και τη γενετική ανάπτυξη, κατά περίπτωση. Όσον αφορά τα εμβόλια, απαιτείται συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για τα εμβόλια για κτηνιατρική χρήση 01/2023:0062.
- VI.5. Μετά τη δημιουργία κύριων τραπεζών κυττάρων και τραπεζών κυττάρων εργασίας, καθώς και κύριων παρτίδων υλικού ενοφθαλμισμού και παρτίδων εργασίας, ακολουθούνται διαδικασίες καραντίνας και αποδέσμευσης, συμπεριλαμβανομένου του κατάλληλου χαρακτηρισμού και εξετάσεων για τυχόν παράγοντες μόλυνσης. Η διαρκής καταλληλότητά τους για χρήση αποδεικνύεται περαιτέρω με βάση τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών και της ποιότητας των διαδοχικών παρτίδων του προϊόντος. Αποδεικτικά στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκτηση του υλικού ενοφθαλμισμού και των τραπεζών τεκμηριώνονται και σχετικά αρχεία τηρούνται κατά τρόπο που να επιτρέπει την αξιολόγηση των τάσεων μεταβολής.
- VI.6. Οι παρτίδες υλικού ενοφθαλμισμού και οι τράπεζες κυττάρων αποθηκεύονται και χρησιμοποιούνται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης (π.χ. αποθήκευση στη φάση ατμού υγρού άζωτου σε σφραγισμένους περιέκτες) ή αλλοίωσης. Κατά την αποθήκευση διαφορετικών υλικών ενοφθαλμισμού και/ή κυττάρων στην ίδια περιοχή ή μέσα στον ίδιο εξοπλισμό εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου που αποτρέπουν τον κίνδυνο σύγχυσης και λαμβάνουν υπόψη τον μολυσματικό χαρακτήρα των υλικών ώστε να αποτρέπεται η διασταυρούμενη μόλυνση.
- VI.7. Οι περιέκτες αποθήκευσης σφραγίζονται, επισημαίνονται σαφώς και διατηρούνται σε κατάλληλη θερμοκρασία. Τηρείται απογραφή των αποθεμάτων. Η θερμοκρασία αποθήκευσης καταγράφεται συνεχώς και, όταν χρησιμοποιείται υγρό άζωτο, παρακολουθείται η στάθμη του. Καταγράφεται οποιαδήποτε απόκλιση από τα καθορισμένα όρια και τα διορθωτικά και προληπτικά μέτρα που λαμβάνονται.
- VI.8. Είναι επιθυμητό τα αποθέματα να διαιρούνται και τα διαιρεμένα αποθέματα να αποθηκεύονται σε διαφορετικές τοποθεσίες, ώστε να ελαχιστοποιούνται ο κίνδυνος ολικής απώλειας. Οι έλεγχοι στις τοποθεσίες αυτές παρέχουν τις εγγυήσεις που περιγράφονται στις προηγούμενες παραγράφους.
- VI.9. Η διαχείριση των συνθηκών αποθήκευσης και χειρισμού των αποθεμάτων γίνεται σύμφωνα με τις ίδιες διαδικασίες και παραμέτρους. Αφού απομακρυνθούν από το σύστημα διαχείρισης παρτίδων υλικού ενοφθαλμισμού / τραπεζών κυττάρων, οι περιέκτες δεν επιστρέφονται στο απόθεμα.
- VII. ΠΑΡΑΓΩΓΗ
- VII.1. Οι αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα εφαρμόζονται σε όλα τα στάδια της παρασκευής βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, ώστε να ελαχιστοποιείται η μεταβλητότητα των διεργασιών και να βελτιώνεται η αναπαραγωγιμότητα. Η αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων αξιολογείται εκ νέου κατά την επανεξέταση της ποιότητας των προϊόντων.
- VII.2. Οι κρίσιμες επιχειρησιακές παράμετροι (παράμετροι διεργασίας) και άλλες παράμετροι εισόδου που επηρεάζουν την ποιότητα των προϊόντων προσδιορίζονται, επικυρώνονται, τεκμηριώνονται και αποδεικνύεται ότι διατηρούνται εντός των απαιτούμενων ορίων.
- VII.3. Οι αλλαγές που πραγματοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις του άρθρου 26 παράγραφος 3. Επιπλέον, οι σωρευτικές επιπτώσεις των αλλαγών που πραγματοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος αξιολογούνται σε περιοδική βάση.

- VII.4. Όταν χρησιμοποιούνται αρχικά υλικά από διαφορετικούς δότες, εφαρμόζονται επαρκείς έλεγχοι για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου διασταυρούμενης μόλυνσης ή σύγχυσης.
- VII.5. Για βιολογικά υλικά που δεν μπορούν να αποστειρωθούν (π.χ. με διήθηση), η επεξεργασία πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες ώστε να ελαχιστοποιείται η εισαγωγή παραγόντων μόλυνσης. Εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του παραρτήματος I για την άσηπτη παρασκευή.
- VII.6. Οι όροι της άδειας κυκλοφορίας ή, όπου αρμόζει, των μονογραφιών της φαρμακοποιίας καθορίζουν κατά πόσον, και μέχρι ποιο στάδιο, οι ουσίες και τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων επιτρέπεται να έχουν καθορισμένο επίπεδο βιολογικού φορτίου ή αν πρέπει να είναι στείρα. Εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι για να εξασφαλίζεται η τήρηση των καθορισμένων ορίων.
- VII.7. Εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα σε όλα τα στάδια παραγωγής και τους ελέγχους για την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης ανεπιθύμητου βιολογικού φορτίου και συναφών μεταβολιτών και ενδοτοξινών.
- VII.8. Εφαρμόζεται στρατηγική ελέγχου για την είσοδο αντικειμένων και υλικών στις περιοχές παραγωγής, με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα. Κατά περίπτωση, εφαρμόζονται τα ακόλουθα:
- α) Για τις άσηπτες διεργασίες, η είσοδος θερμοσταθερών αντικειμένων και υλικών σε περιοχή καθαρή/περιστολής⁽¹⁰⁾ γίνεται κατά προτίμηση μέσω διαμπερούς αυτόκαυστου ή κλιβάνου. Τα θερμοευαίσθητα αντικείμενα και υλικά εισάγονται μέσω αεροφράκτη με διασυνδεδεμένες θύρες, όπου υποβάλλονται σε αποτελεσματικές διαδικασίες επιφανειακής εξυγίανσης. Η αποστείρωση αντικειμένων και υλικών αλλού είναι αποδεκτή υπό την προϋπόθεση ότι χρησιμοποιούνται πολλαπλά περιτυλίγματα, ανάλογα με τον αριθμό των σταδίων εισόδου στην καθαρή περιοχή, και ότι αυτά εισάγονται μέσω αεροφράκτη με τις κατάλληλες προφυλάξεις επιφανειακής εξυγίανσης.
 - β) Ο εξοπλισμός, τα γυάλινα σκεύη, οι εξωτερικές επιφάνειες των περιεκτών προϊόντος και άλλα τέτοια υλικά απολυμαίνονται με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου πριν εξέλθουν από περιοχή περιστολής. Η ποσότητα υλικού που εισέρχεται ή εξέρχεται από την περιοχή περιορίζεται στην απολύτως ελάχιστη.
 - γ) Υγρά ή στερεά απόβλητα, όπως τα υπολείμματα μετά τη συγκομιδή αυγών, οι φιάλες καλλιέργειας μίας χρήσης, οι ανεπιθύμητες καλλιέργειες ή βιολογικοί παράγοντες, καλό είναι να αποστειρώνονται ή να απολυμαίνονται πριν απομακρυνθούν από περιοχή περιστολής. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ενδείκνυται η χρήση εναλλακτικών λύσεων, όπως η χρήση σφραγισμένων δοχείων ή σωληνώσεων.
 - δ) Κατά περίπτωση, οι κρίσιμες πρώτες ύλες (όπως τα θρεπτικά υλικά και τα ρυθμιστικά διαλύματα) μετρώνται ή ζυγίζονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής (π.χ. λόγω ανησυχών σχετικά με τη μεταβλητότητα), και μικρά αποθέματα τέτοιων πρώτων υλών μπορούν να διατηρούνται στην περιοχή παραγωγής για καθορισμένο χρονικό διάστημα βάσει καθορισμένων κριτηρίων (π.χ. για τη διάρκεια της παραγωγής της παρτίδας ή της διαδοχικής παραγωγής περιορισμένων παρτίδων).
- VII.9. Αποδεικνύεται ότι η ικανότητα των θρεπτικών υλικών να προάγουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών είναι κατάλληλη για την προβλεπόμενη χρήση τους. Εάν είναι δυνατόν, τα θρεπτικά υλικά αποστειρώνονται επιτόπου.
- VII.10. Η προσθήκη υλικών ή καλλιιεργειών σε δοχεία ζύμωσης και άλλα δοχεία, καθώς και η δειγματοληψία, πραγματοποιούνται υπό προσεκτικά ελεγχόμενες συνθήκες ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση και, στην περίπτωση ζώντων μικροοργανισμών, η διαφυγή. Επαληθεύεται ότι τα δοχεία είναι σωστά συνδεδεμένα κατά την προσθήκη ή τη δειγματοληψία. Τα αέρια, τα θρεπτικά υλικά, τα οξέα ή αλκάλια, οι αντιαφριστικοί παράγοντες και άλλα υλικά που εισάγονται σε αποστειρωμένους βιοαντιδραστήρες είναι στείρα, όπου αρμόζει.
- VII.11. Πιθανόν να χρειάζεται συνεχής παρακολούθηση ορισμένων διεργασιών παραγωγής, όπως οι ζυμώσεις (π.χ. συνεχής παρακολούθηση παραμέτρων όπως η θερμοκρασία, το pH, η pO₂, το CO₂ και ο ρυθμός τροφοδοσίας ή η πηγή άνθρακα για την ανάπτυξη των κυττάρων) και τα δεδομένα αυτά συμπεριλαμβάνονται στο αρχείο παρτίδας. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους ποιότητας που απαιτούνται όταν χρησιμοποιείται συνεχής καλλιέργεια.

⁽¹⁰⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «περιοχή καθαρή/περιστολής» νοείται μια περιοχή που κατασκευάζεται και λειτουργεί κατά τρόπο ώστε να εξυπηρετεί τους σκοπούς τόσο των καθαρών περιοχών όσο και των περιοχών περιστολής ταυτόχρονα.

- VII.12. Ο σχηματισμός σταγονιδίων και η παραγωγή αφρού κατά την παρασκευή αποφεύγονται ή ελαχιστοποιούνται στο μέτρο του δυνατού. Η φυγοκέντρωση και η ανάμειξη προϊόντων μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό αερολύματος. Ως εκ τούτου, οι δραστηριότητες αυτές πρέπει να περιστέλλονται επαρκώς ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης ή, κατά περίπτωση, οι κίνδυνοι για τους χειριστές ή το περιβάλλον.
- VII.13. Οι τυχαίες διαρροές, ιδίως ζώντων οργανισμών, αντιμετωπίζονται γρήγορα και με ασφάλεια. Για κάθε μικροοργανισμό ή ομάδες συγγενικών μικροοργανισμών προβλέπονται επικυρωμένα μέτρα απομόλυνσης. Όταν εμπλέκονται διαφορετικά στελέχη ενός μοναδικού είδους βακτηρίου ή πολύ συγγενικοί ιοί, η διαδικασία απομόλυνσης μπορεί να επικυρωθεί με ένα αντιπροσωπευτικό στέλεχος, εκτός εάν υπάρχουν λόγοι να θεωρηθεί ότι τα στελέχη ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά ως προς την ανθεκτικότητά τους στην ή στις χρησιμοποιούμενες ουσίες.
- VII.14. Τα υλικά παραγωγής και ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των εγγράφων, που είναι εμφανώς μολυσμένα, π.χ. από διαρροές ή αερολύματα, ή σε περίπτωση που εμπλέκεται δυνητικά επικίνδυνος μικροοργανισμός, απομολύνονται επαρκώς ή οι πληροφορίες διαβιβάζονται με άλλα μέσα.
- VII.15. Λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή μόλυνσης ή σύγχυσης κατά την επώαση. Χρησιμοποιούνται χωριστοί επωαστήρες για τους μολυσμένους και τους μη μολυσμένους περιέκτες, και γενικά για διαφορετικούς μικροοργανισμούς ή κύτταρα. Η χρήση επωαστήρων που περιέχουν περισσότερους από έναν τύπους μικροοργανισμών ή κυττάρων είναι αποδεκτή μόνον εάν λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για τη σφράγιση, την επιφανειακή απομόλυνση και τον διαχωρισμό των περιεκτών. Τα δοχεία καλλιέργειας και κάθε άλλος περιέκτης επισημαίνονται προσεκτικά και σαφώς. Καθορίζονται ειδικές διαδικασίες καθαρισμού/απομόλυνσης για τους επωαστήρες.
- VII.16. Όταν εφαρμόζεται κατεργασία αδρανοποίησης ή απομάκρυνσης ιού κατά τη διάρκεια της παρασκευής, λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή του κινδύνου επαναμόλυνσης των κατεργασμένων από μη κατεργασμένα προϊόντα. Τα δοχεία που περιέχουν αδρανοποιημένα προϊόντα δεν ανοίγονται ούτε υποβάλλονται σε δειγματοληψία μέσα σε χώρους που περιέχουν ζώντες βιολογικούς παράγοντες. Για τα στείρα προϊόντα και για την άσηπτη παρασκευή, ο χειρισμός γίνεται σύμφωνα με το παράρτημα I.
- VII.17. Η διαδικασία αδρανοποίησης για ζώντες οργανισμούς επικυρώνεται. Για προϊόντα που αδρανοποιούνται με την προσθήκη αντιδραστήριου (π.χ. μικροοργανισμοί κατά την παρασκευή εμβολίων), η διαδικασία εξασφαλίζει την πλήρη αδρανοποίηση του ζώντος οργανισμού και αποτρέπει κάθε επακόλουθη μόλυνση από οποιαδήποτε επιφάνεια του εξοπλισμού.
- VII.18. Όταν χρησιμοποιείται εξοπλισμός χρωματογραφίας κατά τη διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων και σε χώρους με πολλαπλά προϊόντα, εφαρμόζεται κατάλληλη στρατηγική ελέγχου (με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνου) για τις μήτρες, τα περιβλήματα και τον σχετικό εξοπλισμό. Δεν συνιστάται η επαναχρησιμοποίηση της ίδιας μήτρας σε διαφορετικά στάδια επεξεργασίας. Εάν αυτό συμβαίνει, η επαναχρησιμοποίηση υποστηρίζεται με κατάλληλα δεδομένα επικύρωσης. Καθορίζονται τα κριτήρια αποδοχής, οι συνθήκες λειτουργίας, οι μέθοδοι αναγέννησης, η διάρκεια ζωής και οι μέθοδοι εξυγίανσης ή αποστείρωσης των στηλών χρωματογραφίας.
- VII.19. Οι εφαρμοστέες απαιτήσεις για τη χρήση ακτινοβολημένου εξοπλισμού και υλικών καθορίζονται στο παράρτημα VII.
- VII.20. Η πλήρωση πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατόν μετά την παραγωγή. Οι περιέκτες χύδην προϊόντος πριν από την πλήρωση σφραγίζονται, επισημαίνονται κατάλληλα και αποθηκεύονται υπό καθορισμένες συνθήκες θερμοκρασίας.
- VII.21. Όταν υπάρχει καθυστέρηση μεταξύ της πλήρωσης των τελικών περιεκτών και της επισήμανσης και συσκευασίας τους, καθορίζονται διαδικασίες για την αποθήκευση των μη επισήμασμένων περιεκτών ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση και να εξασφαλίζονται ικανοποιητικές συνθήκες αποθήκευσης. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποθήκευση θερμοευαίσθητων ή φωτοευαίσθητων προϊόντων. Οι θερμοκρασίες αποθήκευσης προσδιορίζονται.
- VII.22. Εφαρμόζεται σύστημα για τη διασφάλιση της ακεραιότητας και του κλεισίματος των περιεκτών μετά την πλήρωση όταν τα τελικά ή τα ενδιάμεσα προϊόντα ενέχουν ειδικούς κινδύνους, και θεσπίζονται διαδικασίες για την αντιμετώπιση τυχόν διαρροών ή διαφυγών. Εφαρμόζονται επίσης διαδικασίες όσον αφορά τις εργασίες πλήρωσης και συσκευασίας, ώστε το προϊόν να διατηρείται εντός των σχετικών καθορισμένων ορίων, π.χ. χρόνου και/ή θερμοκρασίας.

VII.23. Ο χειρισμός (συμπεριλαμβανομένου του πωματισμού) των φιαλιδίων που περιέχουν ζώντες βιολογικούς παράγοντες πραγματοποιείται κατά τρόπο ώστε να αποτρέπεται η μόλυνση άλλων προϊόντων ή η διαφυγή των ζώντων παραγόντων στο περιβάλλον εργασίας ή στο εξωτερικό περιβάλλον. Η βιωσιμότητα και η βιολογική ταξινόμηση των μικροοργανισμών αυτών λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο της διαχείρισης των κινδύνων αυτών.

VII.24. Διασφαλίζεται η καταλληλότητα των υλικών πρωτογενούς συσκευασίας σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τις συνθήκες αποθήκευσης (π.χ. προϊόντα που πρέπει να αποθηκεύονται σε εξαιρετικά χαμηλή θερμοκρασία). Επαληθεύεται η συμβατότητα των ετικετών με την αποθήκευση σε εξαιρετικά χαμηλές θερμοκρασίες, όταν χρησιμοποιούνται τέτοιες θερμοκρασίες.

VIII. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

VIII.1. Δεδομένου ότι οι έλεγχοι για βιολογικά προϊόντα συνήθως περιλαμβάνουν βιολογικές τεχνικές ανάλυσης, οι οποίες κατά κανόνα έχουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα απ' ό,τι οι φυσικοχημικοί προσδιορισμοί, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους κατά τη διεργασία. Διενεργούνται δοκιμές ελέγχων κατά τη διεργασία σε κατάλληλα στάδια της παραγωγής προκειμένου να ελεγχθούν οι συνθήκες που είναι σημαντικές για την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους ποιότητας όταν χρησιμοποιείται συνεχής καλλιέργεια.

VIII.2. Κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας παραγωγής ενδέχεται να απαιτείται συνεχής παρακολούθηση δεδομένων, π.χ. των φυσικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της ζύμωσης.

VIII.3. Ενδέχεται να είναι αναγκαία η διατήρηση δειγμάτων ενδιάμεσων προϊόντων σε επαρκή ποσότητα και υπό κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, ώστε να είναι δυνατή η επανάληψη ή η επιβεβαίωση ελέγχου παρτίδας.

VIII.4. Όταν τα ενδιάμεσα προϊόντα μπορούν να αποθηκευτούν για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (ημέρες, εβδομάδες ή περισσότερο), εξετάζεται το ενδεχόμενο να συμπεριληφθούν στο διαρκές πρόγραμμα σταθερότητας παρτίδες τελικών προϊόντων παρασκευασμένων από υλικά που έχουν διατηρηθεί επί τη μέγιστη δυνατή περίοδο διατήρησης κατά τη διεργασία.

VIII.5. Η διαρκής παρακολούθηση σταθερότητας μπορεί να απαιτεί δοκιμές σε ζώα. Στις περιπτώσεις αυτές, όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές μέθοδοι δοκιμών και προκειμένου να περιοριστεί η χρήση ζώων για σκοπούς δοκιμών, η συχνότητα των δοκιμών μπορεί να προσαρμόζεται σύμφωνα με μια προσέγγιση βάσει κινδύνου. Μπορούν επίσης να εφαρμοστούν προσεγγίσεις περικλεισης ή μήτρας, εφόσον αυτό δικαιολογείται επιστημονικά στο πρωτόκολλο σταθερότητας.

VIII.6. Για τα κυτταρικά προϊόντα, δοκιμές στειρότητας διενεργούνται σε καλλιέργειες κυττάρων ή τράπεζες κυττάρων χωρίς αντιβιοτικά, ώστε να αποδεικνύεται η απουσία βακτηριακής και μυκητιακής μόλυνσης και να είναι δυνατή η ανίχνευση απαιτητικών μικροοργανισμών, όπου αρμόζει.

VIII.7. Για βιολογικά φάρμακα με μικρή διάρκεια ζωής (δηλαδή περίοδο 14 ημερών ή μικρότερη) των οποίων οι παρτίδες χρειάζεται να πιστοποιηθούν προτού ολοκληρωθούν όλες οι δοκιμές ελέγχου ποιότητας του τελικού προϊόντος (π.χ. δοκιμές στειρότητας), εφαρμόζεται κατάλληλη στρατηγική ελέγχου, η οποία λαμβάνει υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της διαδικασίας παρασκευής, καθώς και τους ελέγχους και τα χαρακτηριστικά των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών. Απαιτείται λεπτομερής περιγραφή της διαδικασίας αποδέσμευσης, συμπεριλαμβανομένων των αρμοδιοτήτων των διάφορων μελών του προσωπικού που συμμετέχουν στην αξιολόγηση της παραγωγής και των αναλυτικών δεδομένων. Εφαρμόζεται συνεχής αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος διασφάλισης ποιότητας, συμπεριλαμβανομένης της τήρησης αρχείων κατά τρόπο που επιτρέπει την αξιολόγηση των τάσεων μεταβολής.

Όταν οι δοκιμές του τελικού προϊόντος δεν είναι διαθέσιμες λόγω της σύντομης διάρκειας ζωής του, μπορούν να εξεταστούν εναλλακτικές μέθοδοι για την απόκτηση ισοδύναμων δεδομένων που να επιτρέπουν την αρχική πιστοποίηση παρτίδων (π.χ. ταχείες μικροβιολογικές μέθοδοι). Η διαδικασία για την πιστοποίηση και την αποδέσμευση παρτίδων μπορεί να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερα στάδια:

- αξιολόγηση (από καθορισμένο πρόσωπο) των αρχείων επεξεργασίας παρτίδων, των αποτελεσμάτων της περιβαλλοντικής παρακολούθησης (εφόσον υπάρχουν), όλων των αποκλίσεων από τις τυποποιημένες διαδικασίες και των διαθέσιμων αποτελεσμάτων ανάλυσης·

- αξιολόγηση των τελικών αναλυτικών δοκιμών και άλλων διαθέσιμων πληροφοριών για την τελική πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο. Εφαρμόζεται διαδικασία για την περιγραφή των μέτρων που πρέπει να λαμβάνονται όταν προκύπτουν αποτελέσματα δοκιμών εκτός προδιαγραφών. Τα περιστατικά αυτά διερευνούνται πλήρως και τα σχετικά διορθωτικά και προληπτικά μέτρα που λαμβάνονται για να αποφευχθεί η επανεμφάνισή τους τεκμηριώνονται.

IX. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

IX.1. Προϊόντα αλλεργιογόνων

Για τα προϊόντα αλλεργιογόνων ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις:

- Τα αρχικά υλικά περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να εξασφαλίζεται συνέπεια στην προμήθειά τους, π.χ. κοινή και επιστημονική ονομασία, καταγωγή, φύση, όρια παραγόντων μόλυνσης, μέθοδος συλλογής. Τα υλικά που παράγονται από ζώα προέρχονται από υγιείς πηγές. Εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι βιοπροφύλαξης για τις αποικίες (π.χ. ακάρεα, ζώα) που χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή αλλεργιογόνων. Τα προϊόντα αλλεργιογόνων αποθηκεύονται υπό καθορισμένες συνθήκες ώστε να ελαχιστοποιείται η αλλοίωσή τους.
- Τα στάδια της διαδικασίας παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων των σταδίων προεπεξεργασίας, εκχύλισης, διήθησης, διύλισης, συμπύκνωσης ή λυοφιλοποίησης, περιγράφονται λεπτομερώς και επικυρώνονται.
- Περιγράφονται οι διαδικασίες τροποποίησης για την παρασκευή εκχυλισμάτων τροποποιημένων αλλεργιογόνων (π.χ. αλλεργοειδή ⁽¹⁾, συζεύγματα). Τα ενδιάμεσα προϊόντα στη διαδικασία παρασκευής ταυτοποιούνται και ελέγχονται και αυτά.
- Τα μείγματα εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων παρασκευάζονται από μεμονωμένα εκχύλισματα από υλικά μοναδικής πηγής. Κάθε μεμονωμένο εκχύλισμα θεωρείται μία δραστική ουσία.

Για τα ανασυνδυασμένα αλλεργιογόνα ισχύουν επίσης οι πρόσθετες απαιτήσεις του τμήματος IV.4.

IX.2. Προϊόντα ζωικών αντιορών

Για τα προϊόντα ζωικών αντιορών ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις:

- Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον έλεγχο των αντιγόνων βιολογικής προέλευσης για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ομοιομορφίας και της απουσίας μόλυνσης από επείσασκτους παράγοντες. Η προετοιμασία των υλικών που χρησιμοποιούνται για την ανοσοποίηση των ζώων προέλευσης (π.χ. αντιγόνα, φορείς απτενίων ⁽¹²⁾, ανοσοενισχυτικά, σταθεροποιητικοί παράγοντες), καθώς και οι συνθήκες αποθήκευσης των υλικών αυτών ακριβώς πριν από την ανοσοποίηση συνάδουν με τεκμηριωμένες διαδικασίες.
- Τα χρονοδιαγράμματα ανοσοποίησης, δοκιμαστικής αφαιμάξης και αφαιμάξης συγκομιδής συνάδουν με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.
- Οι συνθήκες παρασκευής για την παραγωγή αντισωματικών υποτιμημάτων [π.χ. Fab ή F(ab')₂] και τυχόν περαιτέρω τροποποιήσεις συνάδουν με επικυρωμένες παραμέτρους. Όταν τα ένζυμα αυτά αποτελούνται από διάφορα συστατικά, εξασφαλίζεται η ομοιογένειά τους.

IX.3. Εμβόλια

Για τα εμβόλια ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις:

- Όταν χρησιμοποιούνται αυγά, διασφαλίζεται η κατάσταση υγείας όλων των σμηνών προέλευσης που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των αυγών (είτε πρόκειται για σμήνη απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα είτε για υγιή σμήνη).
- Επικυρώνεται η ακεραιότητα των περιεκτών που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση ενδιάμεσων προϊόντων και οι χρόνοι διατήρησης.
- Η ακολουθία της προσθήκης δραστικών συστατικών, ανοσοενισχυτικών και εκδόχων κατά τη σύνθεση ενός ενδιάμεσου ή τελικού προϊόντος συνάδει με τις προδιαγραφές.

⁽¹⁾ Αλλεργιογόνα χημικώς τροποποιημένα προκειμένου να μειωθεί η αντιδραστικότητα IgE.

⁽¹²⁾ Μόριο χαμηλού μοριακού βάρους το οποίο δεν είναι αντιγόνο αφ' εαυτού, παρά μόνο όταν είναι συζευγμένο με μόριο φορέα.

- δ) Όταν η παρασκευή ή οι δοκιμές περιλαμβάνουν τον χειρισμό μικροοργανισμών με υψηλότερο επίπεδο βιολογικής ασφάλειας (π.χ. στελέχη πανζωοτικού εμβολίου), εφαρμόζονται κατάλληλες ρυθμίσεις περιστολής σύμφωνα με τις σχετικές εθνικές απαιτήσεις. Οι σχετικές εγκρίσεις είναι διαθέσιμες για επαλήθευση.

IX.4. Ανασυνδυασμένα προϊόντα

Για τα ανασυνδυασμένα προϊόντα ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις:

- α) Οι συνθήκες της διεργασίας κατά την ανάπτυξη των κυττάρων, την έκφραση πρωτεϊνών και τον καθαρισμό διατηρούνται εντός επικυρωμένων παραμέτρων, ώστε να εξασφαλίζεται συνεπής παραγωγή με καθορισμένο φάσμα προσμείξεων. Ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετα μέτρα για τη διασφάλιση της ιολογικής ασφάλειας. Όταν η διαδικασία παρασκευής περιλαμβάνει πολλαπλές συγκομιδές, η περίοδος συνεχούς καλλιέργειας περιορίζεται εντός καθορισμένων ορίων.
- β) Οι διεργασίες καθαρισμού για την απομάκρυνση ανεπιθύμητων κυτταρικών πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων, υδατανθράκων, ιών και άλλων προσμείξεων διατηρούνται εντός καθορισμένων επικυρωμένων ορίων.

IX.5. Προϊόντα μονοκλωνικών αντισωμάτων

Για τα προϊόντα μονοκλωνικών αντισωμάτων ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις:

- α) Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να παρασκευάζονται από υβριδώματα ή με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου κατάλληλα για τα διάφορα κύτταρα προέλευσης (συμπεριλαμβανομένων των υποστηρικτικών τροφοδοτικών κυττάρων, εάν χρησιμοποιούνται) και τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του υβριδώματος ή της κυτταρικής σειράς, ώστε να προστατεύεται η ασφάλεια και η ποιότητα του προϊόντος. Επαληθεύεται ότι αυτά παραμένουν εντός εγκεκριμένων ορίων. Η ιολογική ασφάλεια είναι ιδιαίτερα σημαντική. Τα δεδομένα που προέρχονται από προϊόντα που παράγονται με την ίδια πλατφόρμα τεχνολογίας παρασκευής θεωρούνται ενδεχομένως αποδεκτά για την απόδειξη της καταλληλότητας.
- β) Καθορίζονται και παρακολουθούνται οι παράμετροι παραγωγής και προϊόντος στο τέλος ενός κύκλου παραγωγής (π.χ. θερμοκρασία, pH, πυκνότητα, οξυγόνο, κυτταρική βιωσιμότητα κ.λπ.) και για τον πρόωρο τερματισμό των κύκλων παραγωγής.
- γ) Οι συνθήκες παρασκευής για την παραγωγή αντισωματικών υποτιμημάτων [π.χ. Fab, F(ab')₂, scFv] και τυχόν περαιτέρω τροποποιήσεις (π.χ. ραδιοσήμανση, σύζευξη, χημική σύνδεση) συνάδουν με επικυρωμένες παραμέτρους.

IX.6. Κτηνιατρικά φάρμακα που παράγονται από γενετικά τροποποιημένα / γονιδιωματικά επεξεργασμένα ζώα

Οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις ισχύουν για τα κτηνιατρικά φάρμακα που παράγονται από γενετικά τροποποιημένα / γονιδιωματικά επεξεργασμένα ζώα:

- α) Τα ζώα που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ταυτοποιούνται σαφώς και με μοναδικό τρόπο και προβλέπονται εφεδρικές ρυθμίσεις σε περίπτωση απώλειας του κύριου δείκτη ταυτοποίησης.
- β) Τεκμηριώνεται η γενεαλογία, από τα ιδρυτικά άτομα μέχρι τα ζώα παραγωγής. Δεδομένου ότι η γενετικά τροποποιημένη / γονιδιωματικά επεξεργασμένη σειρά θα προέρχεται από ένα μόνο ιδρυτικό άτομο από γενετικής άποψης, δεν αναμειγνύονται υλικά από διαφορετικές γενετικά τροποποιημένες / γονιδιωματικά τροποποιημένες σειρές.
- γ) Οι συνθήκες της συγκομιδής του προϊόντος συνάδουν με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Το χρονοδιάγραμμα συγκομιδής και οι συνθήκες υπό τις οποίες επιτρέπεται η απομάκρυνση ζώων από την παραγωγή ακολουθούν εγκεκριμένες διαδικασίες και όρια αποδοχής.
- δ) Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην απόδειξη της ομοιομορφίας μεταξύ παρτίδων.

IX.7. Κτηνιατρικά φάρμακα που παράγονται από γενετικά τροποποιημένα / γονιδιωματικά επεξεργασμένα φυτά

Οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις ισχύουν για τα κτηνιατρικά φάρμακα που παράγονται από γενετικά τροποποιημένα / γονιδιωματικά επεξεργασμένα φυτά:

- α) Ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετα ειδικά μέτρα για την αποφυγή της μόλυνσης της κύριας τράπεζας και της τράπεζας εργασίας γενετικά τροποποιημένου / γονιδιωματικά επεξεργασμένου υλικού από εξωγενή φυτικά υλικά και σημαντικούς επείσασκτους παράγοντες. Η σταθερότητα του γονιδίου επί τον καθορισμένο αριθμό γενεών παρακολουθείται.
- β) Τα φυτά ταυτοποιούνται σαφώς και με μοναδικό τρόπο και η παρουσία βασικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης υγείας, σε ολόκληρη την καλλιέργεια επαληθεύεται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της καλλιεργητικής περιόδου ώστε να διασφαλίζεται ομοιόμορφη απόδοση μεταξύ καλλιεργειών.
- γ) Καθορίζονται, στο μέτρο του δυνατού, ρυθμίσεις ασφάλειας για την προστασία των καλλιεργειών, ώστε να ελαχιστοποιείται η έκθεση σε μόλυνση από μικροβιολογικούς παράγοντες και η διασταυρούμενη μόλυνση από μη συγγενικά φυτά. Θεσπίζονται μέτρα για την πρόληψη της μόλυνσης του προϊόντος από υλικά όπως τα φυτοφάρμακα και τα λιπάσματα. Καταρτίζεται πρόγραμμα παρακολούθησης και όλα τα αποτελέσματα τεκμηριώνονται. Κάθε περιστατικό διερευνάται και ο αντίκτυπός του στη συνέχιση της καλλιέργειας στο πρόγραμμα παραγωγής προσδιορίζεται.
- δ) Καθορίζονται οι προϋποθέσεις υπό τις οποίες επιτρέπεται η απομάκρυνση φυτών από την παραγωγή. Καθορίζονται όρια αποδοχής για υλικά (π.χ. πρωτεΐνες ξενιστή) που ενδέχεται να επηρεάσουν τη διαδικασία καθαρισμού. Επαληθεύεται ότι τα αποτελέσματα παραμένουν εντός των εγκεκριμένων ορίων.
- ε) Τεκμηριώνονται οι περιβαλλοντικές συνθήκες (θερμοκρασία, βροχόπτωση) που ενδέχεται να επηρεάσουν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και την απόδοση της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης από τη στιγμή της φύτευσης έως την καλλιέργεια και τη συγκομιδή, καθώς και την προσωρινή αποθήκευση των συγκομισθέντων υλικών. Οι αρχές που διατυπώνονται σε έγγραφα όπως οι κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ορθή γεωργική πρακτική και πρακτική συλλογής αρχικών υλικών φυτικής προέλευσης (Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin ⁽¹³⁾) λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό των εν λόγω συνθηκών.
- στ) Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην απόδειξη της ομοιομορφίας μεταξύ παρτίδων.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΟΡΙΣΜΕΝΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Το παρόν παράρτημα προβλέπει πρόσθετες απαιτήσεις και ειδικές προσαρμογές στις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, οι οποίες εφαρμόζονται σε ορισμένους τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων.

Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, οι απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται επιπλέον των απαιτήσεων που προβλέπονται στον κανονισμό. Σε περίπτωση ασυμφωνίας, υπερισχύουν οι ειδικές απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα.

I. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

- I.1. Λαμβανομένης υπόψη της μεταβλητότητας των φυτικών υλικών, ο έλεγχος των φυτικών υλικών (φυτικών ουσιών και φυτικών παρασκευασμάτων) που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων είναι ιδιαίτερα σημαντικός.
- I.2. Τα φυτικά υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων είναι κατάλληλης ποιότητας. Η επιλογή των σπόρων και οι συνθήκες καλλιέργειας και συγκομιδής αποτελούν σημαντικές πτυχές της ποιότητας της φυτικής ουσίας που μπορούν να επηρεάσουν την ομοιομορφία του τελικού προϊόντος.
- I.3. Ο πίνακας 1 περιγράφει την εφαρμογή ορθών πρακτικών για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων.

Πίνακας 1

Δραστηριότητα	Ορθή γεωργική πρακτική και πρακτική συλλογής	ΟΠΠ για δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων ή ΟΠΠ για κτηνιατρικά φάρμακα, κατά περίπτωση	ΟΠΠ για κτηνιατρικά φάρμακα
Καλλιέργεια, συλλογή και συγκομιδή φυτών, φυκών, μυκήτων και λειχήνων και συλλογή εξιδρωμάτων	Εφαρμόζεται		
Τεμαχισμός και ξήρανση φυτών, φυκών, μυκήτων, λειχήνων και εξιδρωμάτων ⁽¹⁾	Εφαρμόζεται	Εφαρμόζεται	
Έκθλιψη από φυτά και απόσταξη ⁽²⁾		Εφαρμόζεται	
Κατάτμηση, επεξεργασία εξιδρωμάτων, εκχύλιση από φυτά, κλασμάτωση, καθαρισμός, συμπύκνωση ή ζύμωση φυτικών ουσιών		Εφαρμόζεται	

Δραστηριότητα	Ορθή γεωργική πρακτική και πρακτική συλλογής	ΟΠΠ για δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων ή ΟΠΠ για κτηνιατρικά φάρμακα, κατά περίπτωση	ΟΠΠ για κτηνιατρικά φάρμακα
Περαιτέρω επεξεργασία προς φαρμακοτεχνική μορφή, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας ως τελικό κτηνιατρικό φάρμακο			Εφαρμόζεται

- (¹) Οι παρασκευαστές εκτελούν τα βήματα αυτά σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας. Για τα αρχικά βήματα που πραγματοποιούνται στον αγρό, όπως δικαιολογείται στην άδεια κυκλοφορίας, εφαρμόζονται τα πρότυπα ορθής γεωργικής πρακτικής και πρακτικής συλλογής για τα αρχικά υλικά φυτικής προέλευσης (ΟΓΠΠΣ). Η ορθή παρασκευαστική πρακτική εφαρμόζεται στα περαιτέρω βήματα τεμαχισμού και ξήρανσης.
- (²) Όσον αφορά την έκθλιψη από τα φυτά και την απόσταξη, όταν οι δραστηριότητες πρέπει οπωσδήποτε να εκτελούνται ως αναπόσπαστο μέρος της συγκομιδής προκειμένου να διατηρηθεί η ποιότητα του προϊόντος σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές, είναι αποδεκτό να εκτελούνται στον αγρό, υπό την προϋπόθεση ότι η καλλιέργεια είναι σύμφωνη με την ΟΓΠΠΣ. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να γίνει αποδεκτή μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και υπό την προϋπόθεση ότι η σχετική άδεια κυκλοφορίας συμφωνεί. Για τις δραστηριότητες που διεξάγονται στον αγρό εξασφαλίζεται κατάλληλη τεκμηρίωση, έλεγχος και επικύρωση σύμφωνα με τις ορθές αρχές παρασκευής.

I.4. Τα φυτικά υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων πληρούν τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) Οι προδιαγραφές καθορίζονται σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και περιλαμβάνουν:
- τη διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, υποείδος/ποικιλία και ερευνητής, π.χ. Linnaeus)- παρέχονται και άλλες σχετικές πληροφορίες, όπως η ονομασία της καλλιεργητικής ποικιλίας και ο χημειότυπος, κατά περίπτωση·
 - λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του φυτού (χώρα ή περιφέρεια καταγωγής και, κατά περίπτωση, καλλιέργεια, χρόνος συγκομιδής, διαδικασίες συλλογής, φυτοφάρμακα που πιθανόν να χρησιμοποιήθηκαν, πιθανή ραδιενεργή μόλυνση κ.λπ.)·
 - το ή τα μέρη του φυτού που χρησιμοποιούνται·
 - όταν χρησιμοποιείται αποξηραμένο φυτό, προσδιορίζεται το σύστημα ξήρανσης·
 - περιγραφή της φυτικής ουσίας και της μακροσκοπικής και μικροσκοπικής εξέτασής της·
 - κατάλληλες δοκιμές ταυτοποίησης, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, δοκιμών ταυτοποίησης για συστατικά με γνωστή θεραπευτική δραστηριότητα ή δείκτες. Απαιτούνται ειδικές διακριτικές δοκιμές όταν υπάρχει υψηλή πιθανότητα νοθείας ή υποκατάστασης μιας φυτικής ουσίας. Εξασφαλίζεται γνήσιο δείγμα αναφοράς για σκοπούς ταυτοποίησης·
 - περιεκτικότητα φυτικών ουσιών σε νερό, η οποία προσδιορίζεται σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία·
 - ποσοτικός προσδιορισμός συστατικών γνωστής θεραπευτικής δραστηριότητας ή, κατά περίπτωση, δεικτών·
 - μέθοδοι για τον προσδιορισμό πιθανής μόλυνσης από φυτοφάρμακα και τα αποδεκτά όρια αυτής, σύμφωνα με μεθόδους της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, ελλείψει αυτών, με κατάλληλη επικυρωμένη μέθοδο, εκτός εάν δικαιολογείται διαφορετικά·
 - δοκιμές για τον προσδιορισμό μυκητιακής και/ή μικροβιακής μόλυνσης, συμπεριλαμβανομένων αφλατοξινών, άλλων μυκοτοξινών, προσβολής από επιβλαβείς οργανισμούς και αποδεκτών ορίων, κατά περίπτωση·

- δοκιμές για τοξικά μέταλλα και για πιθανούς παράγοντες μόλυνσης ή νόθευσης, κατά περίπτωση·
- δοκιμές εντοπισμού ξένων υλικών, κατά περίπτωση·
- κάθε άλλη πρόσθετη δοκιμή σύμφωνα με τη γενική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας σχετικά με τις φυτικές ουσίες ή σύμφωνα με την ειδική μονογραφία για τη φυτική ουσία, κατά περίπτωση.

Προσδιορίζεται κάθε αγωγή που χρησιμοποιείται για τη μείωση της μυκητιακής/μικροβιακής μόλυνσης ή άλλης προσβολής.

Οι προδιαγραφές περιλαμβάνουν λεπτομέρειες σχετικά με τη διαδικασία, τις δοκιμές και τα όρια καταλοίπων, κατά περίπτωση.

- β) Οι προμηθευτές φυτικών υλικών συμμορφώνονται με τις ορθές γεωργικές πρακτικές και πρακτικές συλλογής. Οι προμηθευτές επιθεωρούνται από τον παρασκευαστή του κτηνιατρικού φαρμάκου φυτικής προέλευσης σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα. Οι επιθεωρήσεις αυτές μπορούν να ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες.

I.5. Λαμβάνονται οι ακόλουθες προφυλάξεις όσον αφορά τους χώρους αποθήκευσης φυτικών υλικών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων:

- α) εφαρμόζονται αποτελεσματικά μέτρα για την πρόληψη της εξάπλωσης εντόμων, άλλων ζώων ή μικροοργανισμών που εισάγονται με τη φυτική ουσία, για την πρόληψη της ζύμωσης ή της ανάπτυξης ευρωτομυκήτων και για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης. Χρησιμοποιούνται χωριστές κλειστές περιοχές για την καραντίνα εισερχόμενων φυτικών ουσιών και για τις εγκεκριμένες φυτικές ουσίες·
- β) οι χώροι αποθήκευσης αερίζονται καλά και οι περιέκτες τοποθετούνται κατά τρόπο που να επιτρέπει την ελεύθερη κυκλοφορία του αέρα·
- γ) εφόσον απαιτείται, καθορίζονται και παρακολουθούνται ειδικές συνθήκες υγρασίας, θερμοκρασίας ή προστασίας από το φως.

I.6. Η ταυτότητα και η ποιότητα των φυτικών υλικών και των φαρμάκων φυτικής προέλευσης καθορίζονται σύμφωνα με τις σχετικές ισχύουσες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα και τις προδιαγραφές των φαρμάκων φυτικής προέλευσης και των παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης ή, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις απαιτήσεις ειδικών σχετικών μονογραφιών της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

I.7. Οι οδηγίες επεξεργασίας περιγράφουν τις διάφορες εργασίες στις οποίες πρέπει να υποβάλλεται η φυτική ουσία, όπως καθαρισμός, ξήρανση, σύνθλιψη και κοσκίνισμα, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου και των θερμοκρασιών ξήρανσης, καθώς και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του μεγέθους της κοπής ή του μεγέθους των σωματιδίων. Καταρτίζονται γραπτές οδηγίες και τηρούνται αρχεία για να εξασφαλίζεται ότι κάθε περιέκτης φυτικής ουσίας εξετάζεται προσεκτικά προκειμένου να εντοπίζεται τυχόν νοθεία/υποκατάσταση ή παρουσία ξένων υλών, όπως μεταλλικά ή γυάλινα αντικείμενα, μέρη ή περιττώματα ζώων, πέτρες, άμμος ή σήψη και σημεία αποσύνθεσης.

Οι οδηγίες επεξεργασίας περιγράφουν επίσης το κοσκίνισμα ασφαλείας ή άλλες μεθόδους αφαίρεσης ξένων υλών και κατάλληλες διαδικασίες για τον καθαρισμό/επιλογή του φυτικού υλικού πριν από την αποθήκευση της εγκεκριμένης φυτικής ουσίας ή πριν από την έναρξη της παρασκευής.

Οι οδηγίες παραγωγής φυτικών σκευασμάτων περιλαμβάνουν λεπτομέρειες σχετικά με τον διαλύτη, τον χρόνο και τη θερμοκρασία εκχύλισης, λεπτομέρειες για τυχόν στάδια συμπίκνωσης και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται.

I.8. Εάν παράγεται σκόνη κατά την επεξεργασία (συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας), εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης συστημάτων απαγωγής της σκόνης, ειδικών χώρων ή άλλων μέσων προκειμένου να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση και να διευκολύνεται ο καθαρισμός.

I.9. Ο εξοπλισμός και τα υλικά διήθησης που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής είναι συμβατά με τον διαλύτη εκχύλισης, ώστε να αποφεύγεται κάθε έκλυση ή ανεπιθύμητη απορρόφηση της ουσίας η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει το προϊόν.

I.10. Λόγω του γεγονότος ότι οι φαρμακευτικές φυτικές/βοτανικές ουσίες είναι ετερογενείς ως προς τη φύση τους, εφαρμόζονται τα ακόλουθα μέτρα όσον αφορά τη δειγματοληψία:

- α) κάθε παρτίδα ταυτοποιείται με χωριστό υλικό τεκμηρίωσης·
- β) ένα δείγμα αναφοράς του φυτικού υλικού είναι απαραίτητο, ιδίως στις περιπτώσεις όπου η φυτική ουσία δεν περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ή σε άλλη φαρμακοποία κράτους μέλους. Εάν χρησιμοποιούνται κόνεις, απαιτούνται δείγματα μη λειοτριβημένου φυτικού υλικού.

I.11. Το προσωπικό ελέγχου ποιότητας διαθέτει ιδιαίτερη εμπειρογνώμοσύνη και πείρα στον τομέα των φυτικών ουσιών, των φυτικών παρασκευασμάτων και/ή των φαρμάκων φυτικής προέλευσης, ώστε να είναι σε θέση να διενεργεί δοκιμές ταυτοποίησης και να αναγνωρίζει τυχόν νόθευση, παρουσία μυκήτων, προσβολή από επιβλαβείς οργανισμούς, ανομοιογένεια κατά την παράδοση ακατέργαστου υλικού κ.λπ.

II. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟΥΧΕΣ ΖΩΟΤΡΟΦΕΣ

II.1. Δεδομένου ότι η παρασκευή φαρμακούχων προμειγμάτων απαιτεί τη χρήση μεγάλων ποσοτήτων φυτικών υλών, οι οποίες συχνά προσελκύουν έντομα και τρωκτικά, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι χώροι σχεδιάζονται, εξοπλίζονται και λειτουργούν κατά τρόπο τέτοιο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διείσδυσης τέτοιων ζώων στον χώρο. Εφαρμόζονται ενισχυμένα συστήματα καταπολέμησης των επιβλαβών οργανισμών προκειμένου να παρακολουθείται και να ελαχιστοποιείται η είσοδος επιβλαβών οργανισμών και να λαμβάνονται μέτρα όπου αρμόζει.

II.2. Λόγω του μεγάλου όγκου σκόνης που παράγεται κατά την παραγωγή χύδην υλικού για προμείγματα, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ανάγκη αποφυγής διασταυρούμενης μόλυνσης και διευκόλυνσης του καθαρισμού, για παράδειγμα μέσω της εγκατάστασης σφραγισμένων συστημάτων μεταφοράς και συστημάτων απαγωγής σκόνης, όποτε είναι δυνατόν. Ωστόσο, η εγκατάσταση τέτοιων συστημάτων δεν εξαλείφει την ανάγκη τακτικού καθαρισμού των περιοχών παραγωγής.

II.3. Τα στάδια της διεργασίας που ενδέχεται να έχουν σημαντική αρνητική επίδραση στη σταθερότητα του ή των δραστικών συστατικών (π.χ. χρήση ατμού στην παρασκευή συμπιγμάτων) εκτελούνται με τρόπο ομοιόμορφο από παρτίδα σε παρτίδα.

II.4. Όποτε είναι δυνατόν, η παρασκευή προμειγμάτων πραγματοποιείται σε ειδικές περιοχές οι οποίες, εάν είναι δυνατόν, δεν αποτελούν μέρος της κύριας μονάδας παρασκευής. Εναλλακτικά, αυτές οι ειδικές περιοχές περιβάλλονται από ζώνη ασφαλείας προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης άλλων περιοχών παρασκευής.

III. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΕΞΩΠΑΡΑΣΙΤΩΝ

Τα κτηνιατρικά φάρμακα κατά των εξωπαρασίτων, που προορίζονται για εξωτερική χρήση σε ζώα, μπορούν να παράγονται και να γεμίζονται με διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων σε περιοχές ειδικές για τα παρασιτοκτόνα. Δεν επιτρέπεται η παραγωγή άλλων κατηγοριών κτηνιατρικών φαρμάκων στις περιοχές αυτές.

IV. ΥΓΡΑ, ΚΡΕΜΕΣ ΚΑΙ ΑΛΟΙΦΕΣ

Δεδομένου ότι τα υγρά, οι κρέμες και οι αλοιφές ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μικροβιακή και άλλη μόλυνση κατά την παρασκευή, εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης των ακόλουθων μέτρων:

- α) συνιστάται η χρήση κλειστών συστημάτων επεξεργασίας και μεταφοράς. Στις περιπτώσεις όπου τα προϊόντα ή οι ανοικτοί καθαροί περιέκτες εκτίθενται στο περιβάλλον, παρέχεται αποτελεσματικός αερισμός με φιλτραρισμένο αέρα·
- β) οι δεξαμενές, οι περιέκτες, οι σωληνώσεις και οι αντλίες σχεδιάζονται και εγκαθίσταται κατά τρόπο ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός. Ειδικότερα, ο εξοπλισμός περιλαμβάνει όσο το δυνατόν λιγότερα τμήματα σωληνώσεων με στάσιμο νερό ή σημεία όπου συσσωρεύονται κατάλοιπα που επιτρέπουν τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων·
- γ) η χρήση γυάλινων σκευών αποφεύγεται στο μέτρο του δυνατού. Ο ανοξειδωτός χάλυβας υψηλής ποιότητας είναι συχνά το υλικό πρώτης επιλογής για τα μέρη που έρχονται σε επαφή με το προϊόν·

- δ) προσδιορίζεται και παρακολουθείται η χημική και μικροβιολογική ποιότητα του νερού που χρησιμοποιείται στην παραγωγή. Λαμβάνεται μέριμνα για τη συντήρηση των συστημάτων νερού ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος πολλαπλασιασμού των μικροβίων. Μετά από οποιαδήποτε χημική απολύμανση των συστημάτων νερού, εφαρμόζεται επικυρωμένη διαδικασία έκπλυσης ώστε να διασφαλίζεται ότι το απολυμαντικό μέσο έχει απομακρυνθεί αποτελεσματικά·
- ε) τα υλικά που ενδέχεται να αποβάλουν ίνες ή άλλους παράγοντες μόλυνσης, όπως το χαρτόνι και οι ξύλινες παλέτες, δεν εισέρχονται στους χώρους όπου υπάρχουν εκτεθειμένα προϊόντα ή καθαροί περιέκτες·
- στ) η ομοιογένεια των μειγμάτων ή των εναιωρημάτων διατηρείται κατά τη διάρκεια της πλήρωσης. Λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα κατά την έναρξη της διαδικασίας πλήρωσης, μετά από τυχόν διακοπή και στο τέλος της διαδικασίας, ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση της ομοιογένειας·
- ζ) όταν το τελικό προϊόν δεν συσκευάζεται αμέσως, προσδιορίζεται και τηρείται η μέγιστη διάρκεια αποθήκευσης και οι συνθήκες αποθήκευσης.

V. ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΕΡΙΑ

V.1. Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν τμήμα προβλέπει πρόσθετες απαιτήσεις που ισχύουν για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ιατρικά αέρια. Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ο όρος «αέριο» καλύπτει κάθε ουσία που είναι εντελώς αέρια σε πίεση 1,013 bar και στους + 20 °C ή έχει τάση ατμών άνω των 3 bar στους + 50 °C.

Στην εξαιρετική περίπτωση της συνεχούς παρασκευής, όπου δεν είναι δυνατή η ενδιάμεση αποθήκευση του αερίου μεταξύ της παρασκευής της δραστικής ουσίας και της παρασκευής του φαρμάκου, ολόκληρη η διαδικασία (από τα αρχικά υλικά της δραστικής ουσίας έως το τελικό φάρμακο) εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος κανονισμού.

V.2. Προσωπικό

Το προσωπικό διαθέτει ειδική εκπαίδευση στους συγκεκριμένους κινδύνους που παρουσιάζουν τα εκάστοτε προϊόντα· τα προγράμματα εκπαίδευσης περιλαμβάνουν τους οδηγούς βυτιοφόρων και το προσωπικό υπεργολαβίας που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα των ιατρικών αερίων (όπως το προσωπικό που είναι αρμόδιο για τη συντήρηση των φιαλών⁽¹⁾ ή των βαλβίδων).

V.3. Χώροι

- V.3.1. Οι φιάλες και τα κινητά κρυογονικά δοχεία⁽²⁾ ελέγχονται, προετοιμάζονται, γεμίζονται και αποθηκεύονται σε χωριστές περιοχές από τα μη ιατρικά αέρια και δεν συμβαίνει ανταλλαγή φιαλών / κινητών κρυογονικών δοχείων μεταξύ των περιοχών αυτών. Ωστόσο, είναι αποδεκτό να ελέγχονται, να προετοιμάζονται, να γεμίζονται και να αποθηκεύονται άλλα αέρια στις ίδιες περιοχές, υπό την προϋπόθεση ότι οι εργασίες αυτές εκτελούνται σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική.

- V.3.2. Οι χώροι σχεδιάζονται έτσι ώστε να διαθέτουν χωριστές περιοχές για τα διάφορα αέρια και σαφή ταυτοποίηση και διαχωρισμό των φιαλών / κινητών κρυογονικών δοχείων στα διάφορα στάδια επεξεργασίας (π.χ. «εν αναμονή ελέγχου» «εν αναμονή πλήρωσης», «καραντίνα», «πιστοποιημένα», «απορριφθέντα», «έτοιμα προς παράδοση»). Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την επίτευξη αυτών των διαφόρων επιπέδων διαχωρισμού θα εξαρτηθεί από τη φύση, την έκταση και την πολυπλοκότητα ολόκληρης της επιχείρησης. Μπορούν να χρησιμοποιούνται γραμμές οριοθέτησης στο δάπεδο, χωρίσματα, φράγματα, πινακίδες, ετικέτες ή άλλα κατάλληλα μέσα.

- V.3.3. Οι φιάλες / τα οικιακά κρυογονικά δοχεία⁽³⁾ (είτε είναι κενά μετά τη διαλογή ή τη συντήρηση είτε γεμισμένα) αποθηκεύονται σε καλυμμένες θέσεις και προστατεύονται από τις δυσμενείς καιρικές συνθήκες. Οι γεμισμένες φιάλες / κινητά κρυογονικά δοχεία αποθηκεύονται κατά τρόπο που εξασφαλίζει ότι θα παραδοθούν σε καθαρή κατάσταση, συμβατή με το περιβάλλον στο οποίο θα χρησιμοποιηθούν.

⁽¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «φιάλη» νοείται ένας περιέκτης, συνήθως κυλινδρικού σχήματος, κατάλληλος για πεπιεσμένο, υγροποιημένο ή διαλυμένο αέριο και εφοδιασμένος με διάταξη για τη ρύθμιση της αυθόρμητης εκροής αερίου υπό ατμοσφαιρική πίεση και θερμοκρασία δωματίου.

⁽²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «κινητό κρυογονικό δοχείο» νοείται κινητός θερμομονωμένος περιέκτης σχεδιασμένος για τη διατήρηση του περιεχομένου σε υγρή κατάσταση. Ο όρος αυτός δεν περιλαμβάνει τα βυτιοφόρα οχήματα.

⁽³⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «οικιακό κρυογονικό δοχείο» νοείται ένα κινητό κρυογονικό δοχείο σχεδιασμένο για να γεμίζεται με υγρό οξυγόνο και να παρέχει αέριο οξυγόνο στον ασθενή κατ' οίκον.

V.3.4. Τηρούνται οι ειδικές συνθήκες αποθήκευσης που απαιτούνται από την άδεια κυκλοφορίας (π.χ. για μείγματα αερίων στα οποία σημειώνεται διαχωρισμός φάσεων κατά την κατάψυξη).

V.4. Εξοπλισμός

V.4.1. Ο εξοπλισμός σχεδιάζεται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι το σωστό αέριο γεμίζεται στους σωστούς περιέκτες⁽⁴⁾. Κανονικά δεν πρέπει να υπάρχουν διασταυρούμενες συνδέσεις μεταξύ αγωγών που μεταφέρουν διαφορετικά αέρια. Εάν οι διασταυρούμενες συνδέσεις είναι απαραίτητες (π.χ. στον εξοπλισμό πλήρωσης μειγμάτων) τότε κατά τη διαδικασία ελέγχου καταλληλότητας διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ των διάφορων αερίων. Επιπλέον, οι πολλαπλές⁽⁵⁾ διαθέτουν ειδικές συνδέσεις. Η χρήση συνδέσεων που πληρούν διαφορετικά πρότυπα στο ίδιο σημείο πλήρωσης ελέγχεται προσεκτικά, όπως και η χρήση των προσαρμογών που τυχόν χρειάζονται για την παράκαμψη των ειδικών συστημάτων σύνδεσης πλήρωσης.

V.4.2. Οι δεξαμενές⁽⁶⁾ και τα βυτιοφόρα οχήματα⁽⁷⁾ προορίζονται αποκλειστικά και μόνο για αέρια συγκεκριμένης ποιότητας. Ωστόσο, τα ιατρικά αέρια μπορούν να αποθηκεύονται ή να μεταφέρονται μέσα στις ίδιες δεξαμενές / φιάλες ενδιάμεσης αποθήκευσης / βυτιοφόρα οχήματα με το ίδιο μη ιατρικό αέριο, υπό τον όρο ότι η ποιότητα του τελευταίου είναι τουλάχιστον ίδια με την ποιότητα του ιατρικού αερίου, ότι τηρούνται τα πρότυπα καλής παρασκευαστικής πρακτικής και ότι η προσέγγιση αυτή δικαιολογείται σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα.

V.4.3. Ένα κοινό σύστημα παροχής αερίου προς πολλαπλές ιατρικών και μη ιατρικών αερίων είναι αποδεκτό μόνο εάν υπάρχει επικυρωμένη μέθοδος για την πρόληψη της αναρροής από τη γραμμή του μη ιατρικού αερίου προς τη γραμμή ιατρικού αερίου.

V.4.4. Οι πολλαπλές πλήρωσης χρησιμοποιούνται αποκλειστικά και μόνο για ένα μοναδικό ιατρικό αέριο ή συγκεκριμένο μείγμα ιατρικών αερίων. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να είναι αποδεκτή η τροφοδοσία αερίων πλήρωσης που χρησιμοποιούνται για μη ιατρικούς σκοπούς προς πολλαπλές για ιατρικά αέρια, εάν αυτό δικαιολογείται δεόντως και πραγματοποιείται υπό έλεγχο. Στις περιπτώσεις αυτές, η ποιότητα του μη ιατρικού αερίου είναι τουλάχιστον ίδια με την απαιτούμενη ποιότητα του ιατρικού αερίου και τηρούνται τα πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής. Επιπλέον, στις περιπτώσεις αυτές η πλήρωση πραγματοποιείται με διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων.

V.4.5. Οι εργασίες επισκευής και συντήρησης (συμπεριλαμβανομένου του καθαρισμού και της εκκαθάρισης⁽⁸⁾) του εξοπλισμού δεν επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα των ιατρικών αερίων. Ειδικότερα, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται μετά τις εργασίες επισκευής και συντήρησης που συνεπάγονται λύση της ακεραιότητας του συστήματος περιγράφονται σε ειδικές διαδικασίες. Συγκεκριμένα, προτού αποδοθεί και πάλι σε χρήση ο εξοπλισμός, αποδεικνύεται ότι είναι απαλλαγμένος από τυχόν μόλυνση που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Τηρούνται σχετικά αρχεία.

V.4.6. Ειδική διαδικασία περιγράφει τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται όταν ένα βυτιοφόρο επανέρχεται σε χρήση στη μεταφορά ιατρικού αερίου (αφού έχει χρησιμοποιηθεί στη μεταφορά μη ιατρικού αερίου υπό τους όρους που αναφέρονται στο τμήμα V.4.2 ή μετά από εργασίες συντήρησης), τα οποία περιλαμβάνουν κατάλληλες αναλυτικές δοκιμές.

V.5. Τεκμηρίωση

V.5.1. Τα δεδομένα που περιλαμβάνονται στα αρχεία για κάθε παρτίδα ιατρικών αερίων διασφαλίζουν την ιχνηλασιμότητα κάθε γεμισμένου περιέκτη μέχρι τα κυριότερα στάδια των σχετικών εργασιών πλήρωσης. Ανάλογα με την περίπτωση, καταγράφονται τα ακόλουθα:

- ονομασία του προϊόντος·
- αριθμός παρτίδας·

⁽⁴⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «περιέκτης» νοείται ένα κρυσταλλικό δοχείο (δεξαμενή, βυτιοφόρο όχημα ή άλλος τύπος κινητού κρυσταλλικού δοχείου), μια φιάλη, μια δέσμη φιαλών ή οποιαδήποτε άλλη συσκευασία που έρχεται σε άμεση επαφή με το αέριο.

⁽⁵⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «πολλαπλή» νοείται ο εξοπλισμός ή η συσκευή που επιτρέπει την ταυτόχρονη εκκένωση ή πλήρωση μίας ή περισσότερων φιαλών αερίου.

⁽⁶⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «δεξαμενή» νοείται ένας ακίνητος θερμομονωμένος περιέκτης σχεδιασμένος για την αποθήκευση υγροποιημένου ή κρυσταλλικού αερίου. Οι δεξαμενές λέγονται και «σταθερά κρυσταλλικά δοχεία».

⁽⁷⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «βυτιοφόρο όχημα» νοείται θερμομονωμένος περιέκτης στερεωμένος πάνω σε όχημα για τη μεταφορά υγροποιημένου ή κρυσταλλικού αερίου.

⁽⁸⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «εκκαθάριση» νοείται η απομάκρυνση των υπολειμμάτων αερίου από περιέκτη/σύστημα, πρώτα με αύξηση της πίεσης και, στη συνέχεια, εκτόνωση του αερίου εκκαθάρισης μέχρι τα 1,013 bar.

- ημερομηνία και ώρα της εργασίας πλήρωσης·
- υπόδειξη του ή των προσώπων που εκτέλεσαν κάθε σημαντικό στάδιο (π.χ. εκκαθάριση γραμμής, παραλαβή, προετοιμασία πριν από την πλήρωση, πλήρωση κ.λπ.)·
- κωδικοί αναφοράς της ή των παρτίδων για τα αέρια που χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία πλήρωσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασής τους·
- εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε (π.χ. πολλαπλή πλήρωσης)·
- ποσότητα φιαλών / κινητών κρυογονικών δοχείων πριν από την πλήρωση, συμπεριλαμβανομένων των ατομικών στοιχείων ταυτοποίησης και της χωρητικότητας σε νερό·
- εκτελεσθείσες εργασίες προπλήρωσης·
- βασικές παράμετροι που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ορθής πλήρωσης υπό τυπικές συνθήκες·
- αποτελέσματα των κατάλληλων ελέγχων για τη διασφάλιση της πλήρωσης των φιαλών / κινητών κρυογονικών δοχείων·
- δείγμα ετικέτας της παρτίδας·
- προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και αποτελέσματα των δοκιμών ελέγχου ποιότητας (με αναφορά στην κατάσταση βαθμονόμησης του εξοπλισμού δοκιμής)·
- αριθμός απορριφθεισών φιαλών / κινητών κρυογονικών δοχείων, με τα αντίστοιχα ατομικά στοιχεία ταυτοποίησης και τους λόγους της απόρριψης·
- λεπτομέρειες για τυχόν προβλήματα ή ασυνήθιστα περιστατικά και υπογεγραμμένη έγκριση για τυχόν παρεκκλίσεις από τις οδηγίες πλήρωσης·
- δήλωση πιστοποίησης από το ειδικευμένο πρόσωπο, με ημερομηνία και υπογραφή.

V.5.2. Τηρούνται αρχεία για κάθε παρτίδα αερίου που προορίζεται για παράδοση σε δεξαμενές ιδρυμάτων υγειονομικής περίθαλψης. Στα αρχεία αυτά περιλαμβάνονται τα ακόλουθα, κατά περίπτωση:

- ονομασία του προϊόντος·
- αριθμός παρτίδας·
- στοιχεία ταυτοποίησης της δεξαμενής·
- ημερομηνία και ώρα της εργασίας πλήρωσης·
- υπόδειξη του ή των προσώπων που εκτέλεσαν την πλήρωση της δεξαμενής (ή του βυτιοφόρου)·
- αναφορά στο βυτιοφόρο (δεξαμενή) τροφοδοσίας, και αναφορά στο αέριο πηγής, κατά περίπτωση·
- λεπτομέρειες σχετικά με την εργασία πλήρωσης·
- προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και αποτελέσματα των δοκιμών ελέγχου ποιότητας (με αναφορά στην κατάσταση βαθμονόμησης του εξοπλισμού δοκιμής)·
- λεπτομέρειες για τυχόν προβλήματα ή ασυνήθιστα περιστατικά και υπογεγραμμένη έγκριση για τυχόν παρεκκλίσεις από τις οδηγίες πλήρωσης·
- δήλωση πιστοποίησης από το ειδικευμένο πρόσωπο, με ημερομηνία και υπογραφή.

V.6. Παραγωγή

V.6.1. Οι μεταφορές και οι παραδόσεις κρυογονικού και υγροποιημένου ⁽⁹⁾ αερίου πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) Η μεταφορά κρυογονικών ή υγροποιημένων αερίων από την πρωτογενή αποθήκευση, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων πριν από τη μεταφορά, ακολουθεί επικυρωμένες διαδικασίες σχεδιασμένες με στόχο να αποφεύγεται η πιθανότητα μόλυνσης. Οι γραμμές μεταφοράς διαθέτουν βαλβίδες αντεπιστροφής ⁽¹⁰⁾ ή άλλες κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις. Οι εύκαμπτες συνδέσεις, οι εύκαμπτοι σωλήνες ζεύξης και οι σύνδεσμοι εκπλένονται με το σχετικό αέριο πριν από τη χρήση.
- β) Οι εύκαμπτοι σωλήνες μεταφοράς που χρησιμοποιούνται για την πλήρωση δεξαμενών και βυτιοφόρων διαθέτουν συνδέσεις ειδικές για κάθε προϊόν. Η χρήση προσαρμογών που επιτρέπουν τη σύνδεση δεξαμενών και βυτιοφόρων που δεν χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για το ίδιο αέριο γίνεται υπό επαρκή έλεγχο.
- γ) Οι παραδιδόμενες ποσότητες αερίου μπορούν να μεταγίζονται σε δεξαμενές που περιέχουν την ίδια καθορισμένη ποιότητα αερίου, υπό τον όρο ότι ένα δείγμα εξετάζεται για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα του παραδιδόμενου αερίου είναι αποδεκτή. Το δείγμα αυτό μπορεί να ληφθεί από το προς παράδοση αέριο ή από τη δεξαμενή παραλαβής μετά την παράδοση.
- δ) Η πλήρωση δεξαμενών που βρίσκονται στον χώρο του πελάτη πραγματοποιείται σύμφωνα με το τμήμα V.7.3.

V.6.2. Η πλήρωση και η επισήμανση φιαλών και κινητών κρυογονικών δοχείων πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) Πριν από την πλήρωση των φιαλών και των κινητών κρυογονικών δοχείων, μια ή περισσότερες παρτίδες αερίων προσδιορίζονται, ελέγχονται σύμφωνα με τις προδιαγραφές και εγκρίνονται για πλήρωση.
- β) Στην περίπτωση συνεχών διεργασιών, εφαρμόζονται επαρκείς έλεγχοι κατά τη διεργασία ώστε να διασφαλίζεται ότι το αέριο συμμορφώνεται με τις προδιαγραφές.
- γ) Οι φιάλες, τα κινητά κρυογονικά δοχεία και οι βαλβίδες πληρούν τις κατάλληλες τεχνικές προδιαγραφές και τις σχετικές απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας. Χρησιμοποιούνται αποκλειστικά και μόνο για ένα μοναδικό ιατρικό αέριο ή συγκεκριμένο μείγμα ιατρικών αερίων. Οι φιάλες φέρουν χρωματική κωδικοποίηση σύμφωνα με τα σχετικά πρότυπα. Καλό είναι να διαθέτουν βαλβίδες συγκράτησης ελάχιστης πίεσης ⁽¹¹⁾ με μηχανισμό αντεπιστροφής, ώστε να παρέχεται επαρκής προστασία από τη μόλυνση.
- δ) Οι φιάλες, τα κινητά κρυογονικά δοχεία και οι βαλβίδες ελέγχονται πριν από την πρώτη χρήση στην παραγωγή και συντηρούνται κατάλληλα. Όταν χρησιμοποιούνται ιατροτεχνολογικά προϊόντα με σήμανση CE, η συντήρηση γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- ε) Οι έλεγχοι και οι εργασίες συντήρησης δεν επηρεάζουν την ποιότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Το νερό που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή υδροστατικής πίεσης των φιαλών είναι ποιότητας κατάλληλης για πόση τουλάχιστον.
- στ) Στο πλαίσιο των ελέγχων και των εργασιών συντήρησης, οι φιάλες υποβάλλονται σε εσωτερική οπτική επιθεώρηση πριν από την τοποθέτηση της βαλβίδας, ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν έχουν μολυνθεί από νερό ή άλλους ρύπους. Αυτό επιβάλλεται να γίνει όταν οι φιάλες είναι καινούργιες και τίθενται σε χρήση με ιατρικό αέριο για πρώτη φορά, μετά από κάθε υποχρεωτική δοκιμή υδροστατικής πίεσης ή αντίστοιχη δοκιμή κατά την οποία αφαιρείται η βαλβίδα, και κάθε φορά που αντικαθίσταται η βαλβίδα.

⁽⁹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «υγροποιημένο αέριο» νοείται αέριο το οποίο, εντός της συσκευασίας μεταφοράς του, βρίσκεται σε υγρή (ή στερεά) μορφή εν μέρει σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των -50°C .

⁽¹⁰⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «βαλβίδα αντεπιστροφής» νοείται βαλβίδα που επιτρέπει τη ροή προς μία μόνο κατεύθυνση.

⁽¹¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «βαλβίδα συγκράτησης ελάχιστης πίεσης» νοείται μια βαλβίδα φιάλης η οποία διατηρεί θετική πίεση υψηλότερη από την ατμοσφαιρική εντός φιάλης αερίου μετά τη χρήση, ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση του εσωτερικού της φιάλης.

- ζ) Μετά την τοποθέτηση, η βαλβίδα παραμένει κλειστή ώστε να αποτρέπεται η είσοδος οποιασδήποτε μόλυνσης στη φιάλη. Σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με την εσωτερική κατάσταση της φιάλης, η βαλβίδα αφαιρείται και η φιάλη ελέγχεται εσωτερικά ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν έχει μολυνθεί.
- η) Οι εργασίες συντήρησης και επισκευής φιαλών, κινητών κρυογονικών δοχείων και βαλβίδων αποτελούν ευθύνη του παρασκευαστή του φαρμάκου. Εάν ανατεθούν σε υπεργολάβο, εκτελούνται μόνο από εγκεκριμένους υπεργολάβους και συνάπτονται συμβάσεις όπου προσδιορίζονται οι τεχνικές προδιαγραφές. Οι υπεργολάβοι επιθεωρούνται ώστε να διασφαλίζεται η τήρηση των κατάλληλων προτύπων.
- θ) Εφαρμόζεται σύστημα για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας των φιαλών, των κινητών κρυογονικών δοχείων και των βαλβίδων.
- ι) Οι έλεγχοι που πρέπει να διενεργούνται πριν από την πλήρωση περιλαμβάνουν τους εξής:

- Για τις φιάλες, διενεργείται έλεγχος σύμφωνα με καθορισμένη διαδικασία προκειμένου να επιβεβαιώνεται η παραμονή θετικής πίεσης σε κάθε φιάλη.

Εάν η φιάλη διαθέτει βαλβίδα συγκράτησης ελάχιστης πίεσης και δεν υπάρχει σήμα που να δείχνει ότι υπάρχει θετική εναπομένουσα πίεση, η ορθή λειτουργία της βαλβίδας ελέγχεται. Εάν διαπιστωθεί ότι η βαλβίδα δεν λειτουργεί σωστά, η φιάλη αποστέλλεται για συντήρηση.

Εάν η φιάλη δεν διαθέτει βαλβίδα συγκράτησης ελάχιστης πίεσης και δεν υπάρχει θετική εναπομένουσα πίεση, η φιάλη προωθείται για περαιτέρω ενέργειες, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν έχει μολυνθεί από νερό ή άλλους ρύπους· μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο λήψης πρόσθετων μέτρων, όπως π.χ. εσωτερική οπτική επιθεώρηση ακολουθούμενη από καθαρισμό με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου.

- Έλεγχος για να εξασφαλιστεί ότι έχουν αφαιρεθεί όλες οι προηγούμενες ετικέτες παρτίδας.
- Έλεγχος για να επιβεβαιωθεί ότι τυχόν φθαρμένες ετικέτες προϊόντος έχουν αφαιρεθεί και αντικατασταθεί.
- Οπτική εξωτερική επιθεώρηση κάθε φιάλης, κινητού κρυογονικού δοχείου και βαλβίδας για τυχόν κτυπήματα, οξείδωση από ηλεκτρικό τόξο, υπολείμματα, άλλες βλάβες ή μόλυνση από έλαιο ή γράσο· πραγματοποιείται καθαρισμός, αν χρειάζεται.
- Έλεγχος της σύνδεσης του στομίου κάθε φιάλης ή κινητού κρυογονικού δοχείου για να διαπιστωθεί ότι είναι ο τύπος είναι κατάλληλος για το εκάστοτε αέριο.
- Έλεγχος της ημερομηνίας της επόμενης δοκιμής που θα πραγματοποιηθεί στη βαλβίδα (στην περίπτωση βαλβίδων που πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδική δοκιμή).
- Έλεγχος των φιαλών ή των κινητών κρυογονικών δοχείων για να εξασφαλιστεί ότι έχουν διεξαχθεί και εξακολουθούν να είναι έγκυρες όλες οι δοκιμές που απαιτούνται από εθνικούς ή διεθνείς κανονισμούς (π.χ. δοκιμή υδροστατικής πίεσης ή ισοδύναμη δοκιμή για τις φιάλες).
- Έλεγχος για να διαπιστωθεί ότι κάθε φιάλη φέρει χρωματική κωδικοποίηση όπως ορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας (χρωματική κωδικοποίηση των σχετικών εθνικών/διεθνών προτύπων).

- ια) Οι φιάλες που έχουν επιστραφεί για επαναπλήρωση προετοιμάζονται με προσοχή ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας. Οι διαδικασίες αυτές, οι οποίες περιλαμβάνουν εργασίες εκκένωσης ⁽¹²⁾ και/ή εκκαθάρισης, επικυρώνονται ⁽¹³⁾.

- ιβ) Τα κινητά κρυογονικά δοχεία που έχουν επιστραφεί για επαναπλήρωση προετοιμάζονται με προσοχή ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας. Ειδικότερα, τα κινητά δοχεία χωρίς εναπομένουσα πίεση προετοιμάζονται με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου.

⁽¹²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως «εκκένωση» νοείται η απομάκρυνση υπολειμματικού αερίου από φιάλη/σύστημα μέχρι τιμή πίεσης μικρότερη των 1,013 bar, με τη χρήση συστήματος κενού.

⁽¹³⁾ Για τα πεπιεσμένα αέρια, θα πρέπει να επιτυγχάνεται ανώτατο θεωρητικό επίπεδο προσμείξεων 500 ppm κ.ό. για πίεση πλήρωσης 200 bar στους 15 °C (και ισοδύναμη για άλλες πιέσεις πλήρωσης).

- ιγ) Διενεργούνται κατάλληλοι έλεγχοι για τη διασφάλιση της ορθής πλήρωσης όλων των φιαλών / κινητών κρυογονικών δοχείων.
- ιδ) Κάθε γεμισμένη φιάλη υποβάλλεται σε δοκιμή για διαρροές με τη χρήση κατάλληλης μεθόδου, πριν από την τοποθέτηση της σφραγίδας ασφαλείας. Η μέθοδος δοκιμής δεν εισάγει ρύπους στο στόμιο εξόδου της βαλβίδας και, κατά περίπτωση, εκτελείται μετά τη λήψη οποιουδήποτε δείγματος ελέγχου ποιότητας.
- ιε) Μετά την πλήρωση, τοποθετούνται καλύμματα στις βαλβίδες των φιαλών ώστε τα στόμια εξόδου να προστατεύονται από τη μόλυνση. Στις φιάλες και τα κινητά κρυογονικά δοχεία τοποθετούνται σφραγίδες ασφαλείας.
- ιστ) Τοποθετείται επισημάνση σε όλες τις φιάλες και τα κινητά κρυογονικά δοχεία. Ο αριθμός παρτίδας και η ημερομηνία λήξης μπορούν να αναγράφονται σε χωριστή ετικέτα.
- ιζ) Στην περίπτωση των ιατρικών αερίων που παράγονται με ανάμειξη δύο ή περισσότερων διαφορετικών αερίων (εντός της γραμμής πριν από την πλήρωση ή απευθείας στις φιάλες), η διαδικασία ανάμειξης επικυρώνεται ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα αέρια αναμειγνύονται σωστά σε κάθε φιάλη και ότι το μείγμα είναι ομοιογενές.

V.7. Έλεγχος ποιότητας

- V.7.1. Για τις φιάλες, το σχέδιο δειγματοληψίας και οι απαιτούμενες αναλύσεις πληρούν τις ακόλουθες απαιτήσεις, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά στην άδεια κυκλοφορίας:
- α) Στην περίπτωση ενός μοναδικού ιατρικού αερίου που γεμίζεται σε περισσότερες από μία φιάλες μέσω πολλαπλής, το αέριο από τουλάχιστον μία φιάλη από κάθε κύκλο πλήρωσης της πολλαπλής υποβάλλεται σε ταυτοποίηση και ποσοτικό προσδιορισμό μετά από κάθε αλλαγή φιαλών στην πολλαπλή.
 - β) Στην περίπτωση ενός μοναδικού ιατρικού αερίου που γεμίζεται σε φιάλες ανά μία, το αέριο από τουλάχιστον μία φιάλη κάθε αδιάλειπτου κύκλου πλήρωσης υποβάλλεται σε ταυτοποίηση και ποσοτικό προσδιορισμό. Παράδειγμα αδιάλειπτου κύκλου πλήρωσης είναι η παραγωγή μίας μεμονωμένης βάρδιας με το ίδιο προσωπικό, τον ίδιο εξοπλισμό και την ίδια παρτίδα αερίου προς πλήρωση.
 - γ) Στην περίπτωση ιατρικού αερίου που παράγεται με ανάμειξη δύο ή περισσότερων αερίων σε φιάλη από την ίδια πολλαπλή, το αέριο από κάθε φιάλη υποβάλλεται σε ποσοτικό προσδιορισμό και ταυτοποίηση κάθε συστατικού αερίου. Για τα έκδοχα, εάν υπάρχουν, μπορεί να πραγματοποιηθεί δοκιμή ταυτοποίησης σε μία φιάλη ανά κύκλο πλήρωσης της πολλαπλής (ή ανά αδιάλειπτο κύκλο πλήρωσης στην περίπτωση πλήρωσης φιαλών ανά μία). Είναι αποδεκτή η δοκιμή λιγότερων φιαλών στην περίπτωση που χρησιμοποιείται επικυρωμένο αυτοματοποιημένο σύστημα πλήρωσης.
 - δ) Για τα προαναμεμιγμένα αέρια τηρούνται οι ίδιες αρχές όπως και για τα καθαρά αέρια όταν εκτελούνται συνεχείς δοκιμές του προς πλήρωση μείγματος επί της γραμμής. Για τα προαναμεμιγμένα αέρια τηρείται η ίδια αρχή όπως και για τα ιατρικά αέρια που παράγονται με την ανάμειξη αερίων μέσα στις φιάλες, όταν δεν εκτελούνται συνεχείς δοκιμές του προς πλήρωση μείγματος επί της γραμμής.

Διενεργούνται δοκιμές για την περιεκτικότητα σε υγρασία, εκτός εάν δικαιολογείται διαφορετικά.

- V.7.2. Οι τελικές δοκιμές των κινητών κρυογονικών δοχείων περιλαμβάνουν δοκιμή ποσοτικού προσδιορισμού και ταυτοποίησης σε κάθε δοχείο, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά στην άδεια κυκλοφορίας. Η δοκιμή κατά παρτίδες είναι αποδεκτή μόνον εάν έχει αποδειχθεί ότι έχουν διατηρηθεί τα κρίσιμα χαρακτηριστικά του αερίου που απομένει σε κάθε δοχείο πριν από την επαναπλήρωση.
- V.7.3. Τα κρυογονικά δοχεία που παραμένουν στην κατοχή των πελατών (δεξαμενές σε ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης ή οικιακά κρυογονικά δοχεία) και τα οποία επαναπληρώνονται επί τόπου από ειδικά βυτιοφόρα δεν χρειάζεται να υποβάλλονται σε δειγματοληψία μετά την πλήρωση, υπό τον όρο ότι η παραδιδόμενη ποσότητα συνοδεύεται από πιστοποιητικό ανάλυσης του περιεχομένου του βυτιοφόρου. Ωστόσο, πρέπει να αποδεικνύεται ότι οι προδιαγραφές του αερίου στα δοχεία δεν μεταβάλλονται μετά από διαδοχικές επαναπληρώσεις.
- V.7.4. Δεν απαιτούνται δείγματα αναφοράς και διατήρησης, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά. Δεν απαιτούνται διαρκείς μελέτες σταθερότητας σε περίπτωση που οι αρχικές μελέτες σταθερότητας έχουν αντικατασταθεί από βιβλιογραφικά δεδομένα ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Σημείωμα καθοδήγησης CPMP/QWP/1719/00.

VI. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΙΕΣΜΕΝΩΝ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΔΟΣΟΜΕΤΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ**VI.1. Γενικά**

- VI.1.1. Η παρασκευή πεπιεσμένων, δοσομετρικά εισπνεόμενων κτηνιατρικών φαρμακευτικών αερολυμάτων με βαλβίδες δοσομέτρησης πραγματοποιείται υπό συνθήκες που ελαχιστοποιούν τη μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση.
- VI.1.2. Η διασφάλιση της ποιότητας των συστατικών στοιχείων της βαλβίδας και, στην περίπτωση εναιωρημάτων, της ομοιογένειας είναι ιδιαίτερα σημαντική.

VI.2. Χώροι και εξοπλισμός

- VI.2.1. Όποτε είναι δυνατόν, η παρασκευή και η πλήρωση πραγματοποιούνται μέσα σε κλειστό σύστημα.
- VI.2.2. Όταν προϊόντα ή καθαρά συστατικά στοιχεία μένουν εκτεθειμένα, η περιοχή τροφοδοτείται με φιλτραρισμένο αέρα και συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις περιβάλλοντος βαθμίδας Δ τουλάχιστον, ενώ η είσοδος σ' αυτήν γίνεται μέσω αεροφρακτών.

VI.3. Παραγωγή και έλεγχος ποιότητας

- VI.3.1. Οι προδιαγραφές, η δειγματοληψία και οι δοκιμές των δοσομετρικών βαλβίδων καλύπτουν επαρκώς την πολυπλοκότητά τους.
- VI.3.2. Ο κατασκευαστής των βαλβίδων επιθεωρείται όσον αφορά τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις ποιότητας.
- VI.3.3. Όλα τα ρευστά (π.χ. υγρά ή αέρια προωθητικά) διηθούνται για να απομακρυνθούν σωματίδια μεγαλύτερα των 0,2 μm. Εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόσθετης διήθησης ακριβώς πριν από την πλήρωση, όπου είναι δυνατόν.
- VI.3.4. Οι περιέκτες και οι βαλβίδες καθαρίζονται με επικυρωμένη διαδικασία, κατάλληλη για τη χρήση του προϊόντος, ώστε να εξασφαλίζεται η απουσία παραγόντων μόλυνσης όπως τα βοηθητικά μέσα επεξεργασίας (π.χ. λιπαντικά) ή αδικαιολόγητης μικροβιολογικής μόλυνσης. Μετά τον καθαρισμό, οι βαλβίδες διατηρούνται μέσα σε καθαρούς και κλειστούς περιέκτες και λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να μην προκαλείται μόλυνση κατά τους περαιτέρω χειρισμούς, π.χ. τη λήψη δειγμάτων. Οι περιέκτες τροφοδοτούνται στη γραμμή πλήρωσης σε καθαρή κατάσταση ή καθαρίζονται επί της γραμμής ακριβώς πριν από την πλήρωση.
- VI.3.5. Λαμβάνονται προφυλάξεις για να εξασφαλίζεται η ομοιομορφία των εναιωρημάτων στο σημείο πλήρωσης καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας πλήρωσης.
- VI.3.6. Όταν χρησιμοποιείται μέθοδος πλήρωσης δύο δόσεων, πρέπει οπωσδήποτε να διασφαλίζεται ότι και οι δύο δόσεις έχουν το σωστό βάρος ώστε να επιτυγχάνεται η σωστή σύνδεση. Για τον σκοπό αυτό, συνιστάται έλεγχος βάρους σε ποσοστό 100 % σε κάθε στάδιο.
- VI.3.7. Οι έλεγχοι μετά την πλήρωση εξασφαλίζουν την απουσία αδικαιολόγητης διαρροής. Κάθε δοκιμή διαρροής εκτελείται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η μικροβιακή μόλυνση ή η υπολειμματική υγρασία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΜΗΧΑΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

I. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος αφορούν τα μηχανογραφικά συστήματα που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, εφόσον η χρήση αυτή εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής των ορθών παρασκευαστικών πρακτικών. Οι απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος δεν αφορούν τη χρήση υπολογιστικών συστημάτων στις μονάδες παρασκευής για σκοπούς που δεν συνδέονται με το σύστημα ποιότητας των φαρμάκων (π.χ. θέματα προσωπικού, θέματα εμπορίας κ.λπ.).

II. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

- II.1. Η υποδομή πληροφορικής⁽¹⁾ που χρησιμοποιείται για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων ελέγχεται ως προς την καταλληλότητά της. Κάθε σχετική εφαρμογή λογισμικού επικυρώνεται και αυτή. Η έκταση της επικύρωσης βασίζεται σε αρχές διαχείρισης κινδύνου, λαμβανομένης υπόψη της ανάγκης διασφάλισης της ποιότητας του προϊόντος και της ακεραιότητας των δεδομένων.
- II.2. Η εξωτερική ανάθεση καθηκόντων/εργασιών που σχετίζονται με την εγκατάσταση, τη διαμόρφωση, την επικύρωση, τη συντήρηση ή την τροποποίηση μηχανογραφικού συστήματος ή οποιαδήποτε άλλη συναφή υπηρεσία ή για την επεξεργασία δεδομένων πραγματοποιείται βάσει γραπτής σύμβασης που προβλέπει σαφή οριοθέτηση των αρμοδιοτήτων κάθε μέρους.
- II.3. Η καταλληλότητα του αναδόχου αξιολογείται (μεταξύ άλλων μέσω επιθεωρήσεων, όπου αρμόζει) με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνου.
- II.4. Η τεκμηρίωση που συνοδεύει τα έτοιμα προς χρήση προϊόντα του εμπορίου εξετάζεται από τον παρασκευαστή για να εξακριβωθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις των χρηστών.
- II.5. Οι προμηθευτές λογισμικού που έχει αναπτυχθεί/προσαρμοστεί ειδικά για χρήση στο πλαίσιο της διαδικασίας παρασκευής ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους. Όταν είναι αναγκαίο και κατόπιν αιτήματος των επιθεωρητών, ο παρασκευαστής κτηνιατρικών φαρμάκων είναι σε θέση να παρουσιάσει πληροφορίες από το σύστημα ποιότητας των προμηθευτών ή των φορέων ανάπτυξης του ειδικού λογισμικού. Οι συμβατικές συμφωνίες μεταξύ των προμηθευτών λογισμικού και του παρασκευαστή κτηνιατρικών φαρμάκων περιέχουν κατάλληλες σχετικές διατάξεις.

III. ΦΑΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

- III.1. Ο παρασκευαστής λαμβάνει όλα τα εύλογα μέτρα για να εξασφαλίσει ότι το σύστημα είναι κατάλληλο για τη διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος, της σταθερότητας της διαδικασίας παρασκευής και της συμμόρφωσης με τους στόχους του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων.
- III.2. Οι προδιαγραφές για τις απαιτήσεις των χρηστών περιγράφουν τις απαιτούμενες λειτουργίες του μηχανογραφικού συστήματος και βασίζονται σε αρχές εκτίμησης κινδύνου. Οι προδιαγραφές των απαιτήσεων των χρηστών παραμένουν ιχνηλάσιμες καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του μηχανογραφικού συστήματος.
- III.3. Τα πρότυπα, τα πρωτόκολλα, τα κριτήρια αποδοχής, οι διαδικασίες και τα αρχεία δικαιολογούνται βάσει εκτίμησης κινδύνου.
- III.4. Η τεκμηρίωση και οι εκθέσεις επικύρωσης καλύπτουν τα σχετικά στάδια ολόκληρου του κύκλου ζωής. Η τεκμηρίωση επικύρωσης περιλαμβάνει αρχεία ελέγχου μεταβολών (κατά περίπτωση) και εκθέσεις σχετικά με τυχόν αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διαδικασία επικύρωσης.
- III.5. Εφαρμόζεται διαδικασία για την επικύρωση κατά παραγγελία ή εξατομικευμένων μηχανογραφικών συστημάτων, η οποία διασφαλίζει την επίσημη αξιολόγηση και υποβολή εκθέσεων σχετικά με τις παραμέτρους ποιότητας και επιδόσεων για όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του συστήματος.

⁽¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «υποδομή πληροφορικής» νοείται το υλισμικό και το λογισμικό που είναι απαραίτητα για τη λειτουργία του συστήματος (π.χ. λογισμικό δικτύωσης και λειτουργικά συστήματα).

- III.6. Αποδεικνύεται η καταλληλότητα των διαδικασιών δοκιμής και των σεναρίων δοκιμής. Εξετάζονται δεόντως τα όρια παραμέτρων του συστήματος (διαδικασίας), τα όρια δεδομένων και ο χειρισμός σφαλμάτων. Όταν χρησιμοποιούνται αυτοματοποιημένα εργαλεία δοκιμών, απαιτείται αξιολόγηση της επάρκειάς τους, συμπεριλαμβανομένου του περιβάλλοντος στο οποίο διενεργείται η δοκιμή.
- III.7. Όταν διαβιβάζονται δεδομένα σε άλλο μορφότυπο ή σύστημα δεδομένων, επαληθεύεται ότι η διαδικασία μετάβασης δεν αλλοιώνει τα δεδομένα (ως προς τις τιμές ή τη σημασία).
- IV. ΦΑΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ
- IV.1. Τηρείται ενημερωμένος κατάλογος όλων των σχετικών συστημάτων και της λειτουργικότητάς τους (απογραφή). Για τα συστήματα κρίσιμης σημασίας, περιγράφονται λεπτομερώς οι φυσικές και λογικές ρυθμίσεις, οι ροές δεδομένων και οι διασυνδέσεις με άλλα συστήματα ή διεργασίες, τυχόν προαπαιτούμενο υλισμικό και λογισμικό και μέτρα ασφαλείας.
- IV.2. Τα μηχανογραφικά συστήματα που ανταλλάσσουν δεδομένα ηλεκτρονικά με άλλα συστήματα περιλαμβάνουν κατάλληλους ενσωματωμένους ελέγχους για την ορθή και ασφαλή εισαγωγή και επεξεργασία των δεδομένων.
- IV.3. Για κρίσιμα δεδομένα που εισάγονται διά χειρός, διενεργείται πρόσθετος έλεγχος της ορθότητας των δεδομένων. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να διενεργείται από δεύτερο χειριστή ή με επικυρωμένα ηλεκτρονικά μέσα. Η κρισιμότητα και οι πιθανές συνέπειες τυχόν σφάλματος ή λανθασμένης εισαγωγής δεδομένων αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνου.
- IV.4. Τα δεδομένα προστατεύονται από την αλλοίωση τόσο με φυσικά όσο και με ηλεκτρονικά μέσα. Διασφαλίζεται η αναγνωσιμότητα και η ορθότητα των αποθηκευμένων δεδομένων, καθώς και η προσβασιμότητα σε αυτά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου διατήρησης.
- IV.5. Λαμβάνονται τακτικά εφεδρικά αντίγραφα όλων των σημαντικών δεδομένων. Η ακεραιότητα και η ορθότητα των εφεδρικών αντιγράφων και η ικανότητα αποκατάστασης των δεδομένων ελέγχονται κατά τη διάρκεια της επικύρωσης και παρακολουθούνται περιοδικά.
- IV.6. Διασφαλίζεται ότι τα δεδομένα που έχουν αποθηκευτεί ηλεκτρονικά μπορούν να εκτυπωθούν. Για τα αρχεία στα οποία στηρίζεται η αποδέσμευση παρτίδων, υπάρχει δυνατότητα εκτύπωσης που αναφέρει αν κάποιο από τα δεδομένα έχει τροποποιηθεί μετά την αρχική καταχώριση.
- IV.7. Βάσει εκτίμησης κινδύνου, μπορεί να είναι σκόπιμο να ενσωματωθεί στο σύστημα η δημιουργία αρχείου όλων των αλλαγών και διαγραφών που συνδέονται με την απόδειξη της συμμόρφωσης με την ορθή παρασκευαστική πρακτική («διαδρομή επιθεώρησης» που δημιουργείται από το σύστημα). Σε περίπτωση αλλαγής ή διαγραφής σχετικών δεδομένων, ο λόγος τεκμηριώνεται. Οι διαδρομές επιθεώρησης είναι διαθέσιμες και μετατρέψιμες σε μορφή ευρέως κατανοητή και επανεξετάζονται τακτικά.
- IV.8. Οι αλλαγές σε ένα μηχανογραφικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των διαμορφώσεων του συστήματος, πραγματοποιούνται μόνο με ελεγχόμενο τρόπο σύμφωνα με καθορισμένη διαδικασία.
- IV.9. Τα μηχανογραφικά συστήματα αξιολογούνται περιοδικά ώστε να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν σε έγκυρη κατάσταση και σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος. Οι αξιολογήσεις αυτές περιλαμβάνουν, κατά περίπτωση, το υφιστάμενο φάσμα λειτουργιών, τα αρχεία αποκλίσεων, τα περιστατικά, τα προβλήματα, το ιστορικό αναβαθμίσεων, τις επιδόσεις, την αξιοπιστία, την ασφάλεια και τις εκθέσεις σχετικά με την κατάσταση της επικύρωσης.
- IV.10. Εφαρμόζονται φυσικοί ή λογικοί έλεγχοι για τον περιορισμό της πρόσβασης στα μηχανογραφικά συστήματα και στον χώρο αποθήκευσης δεδομένων μόνο σε εξουσιοδοτημένα πρόσωπα. Εφαρμόζονται κατάλληλες μέθοδοι για την αποτροπή της μη εξουσιοδοτημένης εισόδου στο σύστημα, ανάλογες προς την κρισιμότητα του μηχανογραφικού συστήματος.
- IV.11. Η δημιουργία, η αλλαγή ή η ακύρωση των αδειών πρόσβασης καταγράφεται.
- IV.12. Καταγράφεται η ταυτότητα των χειριστών που δημιουργούν, αλλάζουν, επιβεβαιώνουν ή διαγράφουν δεδομένα, μαζί με την ημερομηνία και την ώρα της ενέργειας.

- IV.13. Όλα τα περιστατικά, και όχι μόνο οι αστοχίες του συστήματος και τα σφάλματα δεδομένων, αναφέρονται και αξιολογούνται. Η βαθύτερη αιτία ενός κρίσιμου περιστατικού προσδιορίζεται και αποτελεί τη βάση για την εφαρμογή διορθωτικών και προληπτικών μέτρων, κατά περίπτωση.
- IV.14. Τα ηλεκτρονικά αρχεία μπορούν να υπογράφονται ηλεκτρονικά. Οι ηλεκτρονικές υπογραφές συνδέονται μόνιμα με το αντίστοιχο αρχείο τους και περιλαμβάνουν την ώρα και την ημερομηνία δημιουργίας τους.
- IV.15. Όταν χρησιμοποιείται μηχανογραφικό σύστημα για την καταγραφή της πιστοποίησης, το σύστημα σχεδιάζεται/ελέγχεται έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι μόνο το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να πιστοποιεί τις παρτίδες.
- IV.16. Διασφαλίζεται η ικανότητα συνέχισης των εργασιών που εκτελούνται από μηχανογραφικά συστήματα που υποστηρίζουν κρίσιμες διαδικασίες σε περίπτωση βλάβης του συστήματος (π.χ. μέσω χειροκίνητου ή άλλου εναλλακτικού συστήματος). Ο χρόνος που απαιτείται για την έναρξη χρήσης των εναλλακτικών ρυθμίσεων είναι ανάλογος προς τους σχετικούς κινδύνους. Οι εφαρμοζόμενες ρυθμίσεις τεκμηριώνονται και δοκιμάζονται.
- IV.17. Τα δεδομένα μπορούν να αρχειοθετούνται. Τα δεδομένα αυτά ελέγχονται ως προς την προσβασιμότητα, την αναγνωσιμότητα και την ακεραιότητα. Εάν πρόκειται να γίνουν σχετικές αλλαγές στο σύστημα (π.χ. εξοπλισμός ή προγράμματα υπολογιστών), τότε διασφαλίζεται και δοκιμάζεται η ικανότητα ανάκτησης των δεδομένων.
-

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V
ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ

I. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα αφορούν τον έλεγχο καταλληλότητας του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των παροχών και των συστημάτων που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων και την επικύρωση της διαδικασίας παρασκευής. Τα μηχανογραφικά συστήματα που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων επικυρώνονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παραρτήματος IV.

II. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

- II.1. Οι αποφάσεις σχετικά με το πεδίο και την έκταση του ελέγχου καταλληλότητας / της επικύρωσης βασίζονται σε τεκμηριωμένη εκτίμηση κινδύνου. Ο αναδρομικός έλεγχος καταλληλότητας ή επικύρωσης δεν είναι αποδεκτός/-ή. Δεδομένα που υποστηρίζουν τις μελέτες ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης και έχουν ληφθεί από πηγές άλλες εκτός των προγραμμάτων των ιδίων των παρασκευαστών μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπό την προϋπόθεση ότι η προσέγγιση αυτή δικαιολογείται και ότι υπάρχει επαρκής διασφάλιση της αξιοπιστίας της για την υποστήριξη του επιδιωκόμενου ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης.
- II.2. Οι δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης λαμβάνουν υπόψη τον κύκλο ζωής του σχετικού εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των παροχών, των συστημάτων και του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- II.3. Τυχόν προγραμματισμένες αλλαγές στον εξοπλισμό, τις εγκαταστάσεις, τις παροχές, τα συστήματα ή τη διαδικασία παρασκευής που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου τεκμηριώνονται επίσημα και αξιολογείται ο αντίκτυπός τους στην κατάσταση επικύρωσης ή τη στρατηγική ελέγχου.
- II.4. Οι δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης εκτελούνται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό που ακολουθεί εγκεκριμένες διαδικασίες, μεταξύ άλλων όσον αφορά την υποβολή εκθέσεων. Ασκείται κατάλληλη εποπτεία καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής της επικύρωσης.
- II.5. Τα βασικά στοιχεία του προγράμματος ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης της εγκατάστασης ορίζονται σαφώς και τεκμηριώνονται σε γενικό σχέδιο επικύρωσης ή άλλο αντίστοιχο έγγραφο, το οποίο περιλαμβάνει ή παραπέμπει τουλάχιστον στα ακόλουθα:
- α) τη γενική προσέγγιση ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης που εφαρμόζει ο παρασκευαστής·
 - β) την οργανωτική δομή, συμπεριλαμβανομένων των ρόλων και των αρμοδιοτήτων για τις δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης·
 - γ) σύνοψη του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των παροχών, των συστημάτων, των διαδικασιών παρασκευής επί τόπου και της κατάστασής τους ως προς τον έλεγχο καταλληλότητας / την επικύρωση·
 - δ) τη στρατηγική για την εφαρμογή αλλαγών (έλεγχος μεταβολών) και τη διαχείριση των αποκλίσεων για τον έλεγχο καταλληλότητας και την επικύρωση·
 - ε) καθοδήγηση για την ανάπτυξη κριτηρίων αποδοχής·
 - στ) παραπομπές σε έγγραφα που υποστηρίζουν/καταγράφουν τον έλεγχο καταλληλότητας και την επικύρωση·
 - ζ) τη στρατηγική / το σχέδιο ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης για τον εξοπλισμό, τις εγκαταστάσεις, τις παροχές, τα συστήματα ή τις διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου του επανελέγχου καταλληλότητας, κατά περίπτωση.
- II.6. Για τις δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης χρησιμοποιείται προσέγγιση διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα. Όπου απαιτείται, κατόπιν απόκτησης νέων γνώσεων κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής, οι εκτιμήσεις κινδύνου επαναλαμβάνονται. Τεκμηριώνεται ο τρόπος με τον οποίο οι εκτιμήσεις κινδύνου χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη των δραστηριοτήτων ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης.
- II.7. Κατάλληλοι έλεγχοι ενσωματώνονται στις εργασίες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης, ώστε να διασφαλίζεται η ακεραιότητα όλων των δεδομένων που συγκεντρώνονται.

III. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

- III.1. Όλα τα έγγραφα που παράγονται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας και της επικύρωσης εγκρίνονται από κατάλληλο προσωπικό, όπως ορίζεται στο σύστημα ποιότητας των φαρμάκων.
- III.2. Οι σχέσεις μεταξύ των διάφορων εγγράφων στα πολύπλοκα έργα ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης ορίζεται σαφώς.
- III.3. Καταρτίζονται πρωτόκολλα ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης που καθορίζουν τα κρίσιμα συστήματα, χαρακτηριστικά και παραμέτρους, με τα σχετικά κριτήρια αποδοχής.
- III.4. Τα έγγραφα ελέγχου καταλληλότητας μπορούν να συνδυάζονται, όπου αρμόζει, π.χ. όσον αφορά τον έλεγχο καταλληλότητας εγκατάστασης και λειτουργίας.
- III.5. Όταν τα πρωτόκολλα ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης και άλλο υλικό τεκμηρίωσης προέρχονται από τρίτο μέρος που παρέχει υπηρεσίες επικύρωσης, κατάλληλο προσωπικό στη μονάδα παρασκευής επιβεβαιώνει την καταλληλότητα και τη συμμόρφωση του υλικού με τις εσωτερικές διαδικασίες προτού το εγκρίνει. Τα πρωτόκολλα των προμηθευτών μπορούν να συμπληρώνονται από πρόσθετο υλικό τεκμηρίωσης / πρωτόκολλα δοκιμών πριν από τη χρήση.
- III.6. Όλες οι σημαντικές αλλαγές στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης (π.χ. κριτήρια αποδοχής, παράμετροι λειτουργίας κ.λπ.) τεκμηριώνονται ως απόκλιση και δικαιολογούνται επιστημονικά.
- III.7. Τα αποτελέσματα που δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής καταγράφονται ως αποκλίσεις και διερευνώνται πλήρως. Οι επιπτώσεις στην κατάσταση ως προς τον έλεγχο καταλληλότητας / την επικύρωση εξετάζονται στην έκθεση.
- III.8. Υποβάλλεται έκθεση με την επανεξέταση και τα συμπεράσματα του ελέγχου καταλληλότητας / της επικύρωσης και τα αποτελέσματα που προκύπτουν συνοψίζονται σε σχέση με τα κριτήρια αποδοχής. Τυχόν μεταγενέστερες αλλαγές στα κριτήρια αποδοχής δικαιολογούνται επιστημονικά και διατυπώνεται τελική σύσταση σχετικά με το αποτέλεσμα του ελέγχου καταλληλότητας / της επικύρωσης.
- III.9. Επίσημη άδεια για το επόμενο στάδιο της διαδικασίας ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης δίνεται από το αρμόδιο προσωπικό είτε μαζί με την έγκριση της έκθεσης ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης είτε με χωριστό περιληπτικό έγγραφο. Έγκριση υπό όρους για τη μετάβαση στο επόμενο στάδιο ελέγχου καταλληλότητας / επικύρωσης μπορεί να δοθεί όταν δεν καλύπτονται πλήρως ορισμένα από τα κριτήρια αποδοχής ή τις αποκλίσεις και υπάρχει τεκμηριωμένη αξιολόγηση που υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι δεν υφίσταται σημαντικός αντίκτυπος στην επόμενη δραστηριότητα.

IV. ΣΤΑΔΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ, ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ, ΠΑΡΟΧΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

- IV.1. Οι δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας λαμβάνουν υπόψη όλα τα στάδια, από την αρχική ανάπτυξη των προδιαγραφών απαιτήσεων χρήστη έως την τελική χρήση του εξοπλισμού, της εγκατάστασης, της παροχής ή του συστήματος. Τα μεμονωμένα στάδια/κριτήρια πρέπει να προσαρμόζονται στα χαρακτηριστικά του εκάστοτε έργου, αλλά στα τμήματα IV.2 έως IV.7 αναφέρονται τα κύρια στάδια και ορισμένα κριτήρια που μπορούν να περιλαμβάνονται σε όλα τα στάδια, για σκοπούς καθοδήγησης.
- IV.2. **Προδιαγραφή απαιτήσεων χρήστη**
Οι προδιαγραφές για τον εξοπλισμό, τις εγκαταστάσεις, τις παροχές ή τα συστήματα καθορίζονται σε προδιαγραφή απαιτήσεων χρήστη ή σε έγγραφο λειτουργικών προδιαγραφών. Τα ουσιώδη στοιχεία ποιότητας ενσωματώνονται σε αυτό το στάδιο και τυχόν κίνδυνοι μετριάζονται μέχρι ενός αποδεκτού επιπέδου. Η προδιαγραφή απαιτήσεων χρήστη αποτελεί σημείο αναφοράς καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής της επικύρωσης.
- IV.3. **Έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού**
Ο έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των παροχών ή των συστημάτων είναι κατάλληλος για τον επιδιωκόμενο σκοπό. Μέσω της πιστοποίησης σχεδιασμού αποδεικνύεται και τεκμηριώνεται επίσης η συμμόρφωση του σχεδιασμού με την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Οι απαιτήσεις της προδιαγραφής απαιτήσεων χρήστη επαληθεύονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας σχεδιασμού.

IV.4. Δοκιμές αποδοχής εργοστασίου / Δοκιμές αποδοχής μονάδας παραγωγής

Κατά περίπτωση, ο εξοπλισμός μπορεί να αξιολογείται στο χώρο του πωλητή, πριν από την παράδοση. Αυτό αφορά ιδίως τις νέες ή τις πολύπλοκες τεχνολογίες.

Πριν από την εγκατάσταση, η συμμόρφωση του εξοπλισμού με την προδιαγραφή απαιτήσεων χρήστη / τις λειτουργικές προδιαγραφές επιβεβαιώνεται στον χώρο του πωλητή, κατά περίπτωση.

Εφόσον αυτό αρμόζει και δικαιολογείται, η εξέταση του υλικού τεκμηρίωσης και ορισμένες δοκιμές μπορούν να διενεργούνται στο πλαίσιο της δοκιμής αποδοχής στο εργοστάσιο ή στο πλαίσιο άλλων σταδίων χωρίς να χρειάζεται να επαναληφθούν στη μονάδα παραγωγής στο πλαίσιο του ελέγχου καταλληλότητας εγκατάστασης ή του ελέγχου καταλληλότητας λειτουργίας, υπό την προϋπόθεση ότι αποδεικνύεται ότι η λειτουργικότητα δεν επηρεάζεται από τη μεταφορά και την εγκατάσταση.

Οι δοκιμές αποδοχής εργοστασίου μπορούν να συμπληρώνονται με την εκτέλεση δοκιμών αποδοχής μετά την παραλαβή του εξοπλισμού στη μονάδα παραγωγής.

IV.5. Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (IQ)

Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, οι παροχές ή τα συστήματα, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, συμμορφώνονται με τον εγκεκριμένο σχεδιασμό και τις συστάσεις του κατασκευαστή.

Ο έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα:

- α) επαλήθευση της ορθής εγκατάστασης των συστατικών στοιχείων, των οργάνων, του εξοπλισμού, των σωληνώσεων και των υπηρεσιών με βάση τα μηχανολογικά σχέδια και προδιαγραφές·
- β) επαλήθευση της ορθής εγκατάστασης με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια·
- γ) συλλογή και ταξινόμηση των οδηγιών χειρισμού και λειτουργίας του προμηθευτή και των απαιτήσεων συντήρησης·
- δ) βαθμονόμηση οργάνων·
- ε) επαλήθευση των υλικών κατασκευής.

IV.6. Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (OQ)

Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, οι παροχές ή τα συστήματα, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, λειτουργούν όπως προβλέπεται καθ' όλο το αναμενόμενο εύρος λειτουργίας. Ο έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας ακολουθεί συνήθως τον έλεγχο καταλληλότητας εγκατάστασης, αλλά μπορεί να πραγματοποιηθεί συνδυασμένος έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης/λειτουργίας, ανάλογα με την πολυπλοκότητα του εξοπλισμού.

Ο έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα:

- δοκιμές που έχουν αναπτυχθεί με βάση τις γνώσεις σχετικά με τις διαδικασίες, τα συστήματα και τον εξοπλισμό για να διασφαλιστεί ότι το σύστημα λειτουργεί όπως έχει σχεδιαστεί·
- δοκιμές για την επιβεβαίωση των ανώτατων και κατώτατων ορίων λειτουργίας, μεταξύ άλλων και υπό συνθήκες χειρίστης περίπτωσης.

IV.7. Έλεγχος καταλληλότητας επιδόσεων

Έλεγχος καταλληλότητας επιδόσεων είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, οι παροχές ή τα συστήματα μπορούν να λειτουργούν αποτελεσματικά και αναπαραγώγιμα με βάση τις εγκεκριμένες προδιαγραφές και την εγκεκριμένη διαδικασία παρασκευής. Το στάδιο αυτό πραγματοποιείται κατά κανόνα μετά την επιτυχή ολοκλήρωση του ελέγχου καταλληλότητας εγκατάστασης και λειτουργίας αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να ενδείκνυται η εκτέλεσή του σε συνδυασμό με τον έλεγχο καταλληλότητας λειτουργίας ή την επικύρωση διεργασίας.

Ο έλεγχος καταλληλότητας επιδόσεων περιλαμβάνει δοκιμές, με τη χρήση υλικών παραγωγής, κατάλληλων υποκαταστάτων ή προσομοιωμένου προϊόντος, τα οποία έχουν αποδεδειγμένα αντίστοιχη συμπεριφορά υπό κανονικές συνθήκες λειτουργίας με μεγέθη παρτίδας χειρίστης περίπτωσης. Παρέχεται δικαιολόγηση της επιλεγμένης συχνότητας δειγματοληψίας για την επιβεβαίωση του ελέγχου της διεργασίας.

Οι δοκιμές καλύπτουν το εύρος λειτουργίας της προβλεπόμενης διεργασίας, εκτός εάν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία από τις φάσεις ανάπτυξης που επιβεβαιώνουν το εύρος λειτουργίας.

Λοιπές απαιτήσεις

- IV.8. Η ποιότητα του ατμού, του νερού, του αέρα και άλλων αερίων επιβεβαιώνεται μετά την εγκατάσταση σύμφωνα με την ανωτέρω προσέγγιση. Για την περίοδο και την έκταση του ελέγχου καταλληλότητας λαμβάνονται δεόντως υπόψη οι εποχικές διακυμάνσεις (κατά περίπτωση) και η προβλεπόμενη χρήση της παροχής.
- IV.9. Διενεργείται εκτίμηση κινδύνου σε περιπτώσεις όπου ενδέχεται να υπάρξει άμεση επαφή [π.χ. συστήματα θέρμανσης, αερισμού και κλιματισμού (HVAC)] ή έμμεση επαφή (π.χ. μέσω εναλλάκτη θερμότητας) με το προϊόν, ώστε να μετριάζονται οι κίνδυνοι αποτυχίας.
- IV.10. Ο έλεγχος καταλληλότητας του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται για την πρωτογενή συσκευασία πραγματοποιείται με τις ανώτατες και τις κατώτατες τιμές εύρους λειτουργίας που καθορίζονται για τις κρίσιμες παραμέτρους της διεργασίας, όπως η θερμοκρασία, η ταχύτητα των μηχανημάτων και η πίεση σφράγισης.
- V. ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ
- V.1. Ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, οι παροχές και τα συστήματα επαναξιολογούνται με την ενδεδειγμένη συχνότητα ώστε να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν κατάλληλα για τις σχεδιαζόμενες εργασίες.
- V.2. Η ανάγκη για επανέλεγχο καταλληλότητας (π.χ. κατόπιν αλλαγών στον εξοπλισμό ή σε συστήματα) αξιολογείται με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα.
- VI. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ
- VI.1. **Γενικές απαιτήσεις**
- VI.1.1. Επικύρωση διεργασίας είναι τα τεκμηριωμένα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η διεργασία, όταν λειτουργεί εντός των καθορισμένων παραμέτρων, μπορεί να επιτύχει αποτελεσματικά και αναπαραγώγιμα την παραγωγή ενός κτηνιατρικού φαρμάκου σύμφωνα με τις απαιτούμενες προδιαγραφές και χαρακτηριστικά ποιότητας και σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.
- VI.1.2. Μέσω της επικύρωσης διεργασίας αποδεικνύεται ότι όλα τα χαρακτηριστικά ποιότητας και οι παράμετροι διεργασίας που είναι σημαντικά για τη διασφάλιση της απαιτούμενης ποιότητας προϊόντος μπορούν να επιτευχθούν σταθερά από τη διεργασία. Η ταξινόμηση των παραμέτρων διεργασίας και των χαρακτηριστικών ποιότητας σε κρίσιμα και μη κρίσιμα γίνεται με βάση τις διαθέσιμες γνώσεις για τα προϊόντα και τις διεργασίες⁽¹⁾ και βάσει εκτίμησης κινδύνου· τεκμηριώνεται δεόντως.
- VI.1.3. Η ικανότητα των διεργασιών παρασκευής να εξασφαλίζουν ομοιογενή παραγωγή ενός προϊόντος της απαιτούμενης ποιότητας και σύμμοφο με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας αποδεικνύεται προτού τα κτηνιατρικά φάρμακα διατεθούν στην αγορά. Η αναδρομική επικύρωση δεν είναι αποδεκτή.
- VI.1.4. Η επικύρωση διεργασίας των νέων προϊόντων καλύπτει όλες τις περιεκτικότητες που σχεδιάζεται να διατεθούν στην αγορά και όλες τις μονάδες παραγωγής. Μπορεί να δικαιολογηθεί η προσέγγιση περικλεισης για νέα προϊόντα όταν υπάρχουν εκτεταμένες γνώσεις σχετικά με τις διεργασίες από το στάδιο της ανάπτυξης σε συνδυασμό με κατάλληλο διαρκές πρόγραμμα επαλήθευσης.
- VI.1.5. Για την επικύρωση διεργασίας σε προϊόντα που μεταφέρονται από μία εγκατάσταση σε άλλη ή μετακινούνται εντός της ίδιας εγκατάστασης, ο αριθμός των παρτίδων επικύρωσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση προσέγγισης περικλεισης. Η προσέγγιση αυτή δικαιολογείται επιστημονικά με βάση τις υφιστάμενες γνώσεις για τα προϊόντα. Προσέγγιση περικλεισης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για διαφορετικές περιεκτικότητες, διαφορετικά μεγέθη παρτίδων και διαφορετικά μεγέθη συσκευασίας ή είδη περιεκτών, εφόσον δικαιολογείται.
- VI.1.6. Οι παρτίδες που χρησιμοποιούνται για την επικύρωση διεργασίας είναι κατά κανόνα του ίδιου μεγέθους με τις προβλεπόμενες παρτίδες εμπορικής κλίμακας· η χρήση παρτίδων οποιουδήποτε άλλου μεγέθους δικαιολογείται δεόντως.

⁽¹⁾ Η επαρκής γνώση των διεργασιών είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν χρησιμοποιείται η έννοια του «χώρου σχεδιασμού», καθώς και για την ανάπτυξη τυχόν μαθηματικών μοντέλων.

VI.1.7. Ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, οι παροχές και τα συστήματα που χρησιμοποιούνται για την επικύρωση διεργασίας ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους. Επιπλέον, οι μέθοδοι δοκιμών που χρησιμοποιούνται για την επικύρωση διεργασίας επικυρώνονται ως προς την προβλεπόμενη χρήση τους.

VI.1.8. Οι παρτίδες επικύρωσης μπορούν να διατίθενται στην αγορά μόνον εφόσον αυτό έχει προαποφασιστεί και υπό την προϋπόθεση ότι συμμορφώνονται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική (συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων αποδοχής επικύρωσης ή των κριτηρίων συνεχούς επαλήθευσης διεργασίας) και με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.

VI.2. Παραδοσιακή επικύρωση διεργασίας

VI.2.1. Με τη λεγόμενη «παραδοσιακή» προσέγγιση, ορισμένος αριθμός παρτίδων του τελικού προϊόντος παρασκευάζεται υπό τις συνθήκες συνθήκες προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αναπαραγωγικότητα.

VI.2.2. Ενώ γενικά θεωρείται αποδεκτή η επικύρωση διεργασίας με τρεις κατ' ελάχιστον διαδοχικές παρτίδες παρασκευασμένες υπό συνθήκες συνθήκες, ο αριθμός παρτίδων που χρησιμοποιείται στην επικύρωση δικαιολογείται βάσει εκτίμησης κινδύνου που λαμβάνει υπόψη την πολυπλοκότητα της διεργασίας και τη μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων της, καθώς και άλλους σχετικούς παράγοντες.

Μπορεί να δικαιολογηθεί διαφορετικός αριθμός παρτίδων αν ληφθεί υπόψη το κατά πόσον χρησιμοποιούνται τυποποιημένες μέθοδοι παρασκευής και κατά πόσον παρόμοια προϊόντα ή διεργασίες έχουν ήδη παρασκευαστεί/χρησιμοποιηθεί στην εγκατάσταση. Μια αρχική διαδικασία επικύρωσης με τρεις παρτίδες ενδέχεται να χρειαστεί να συμπληρωθεί με περαιτέρω δεδομένα που λαμβάνονται από μεταγενέστερες παρτίδες στο πλαίσιο μιας διαρκούς διαδικασίας επαλήθευσης.

VI.2.3. Καταρτίζεται πρωτόκολλο επικύρωσης διεργασίας το οποίο καθορίζει τις κρίσιμες παραμέτρους της διεργασίας (δηλαδή τις παραμέτρους διεργασίας των οποίων η μεταβλητότητα θίγει κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας και οι οποίες, ως εκ τούτου, παρακολουθούνται ή ελέγχονται ώστε να διασφαλίζεται η επιθυμητή ποιότητα του προϊόντος), τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (φυσικά, χημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά χαρακτηριστικά που ελέγχονται ώστε να διασφαλίζεται η επιθυμητή ποιότητα του προϊόντος) και τα σχετικά κριτήρια αποδοχής με βάση τα δεδομένα από τη φάση ανάπτυξης ή τις γνώσεις σχετικά με τη διεργασία.

VI.2.4. Τα πρωτόκολλα επικύρωσης διεργασίας περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα:

- α) σύντομη περιγραφή της διεργασίας και παραπομπή στο αντίστοιχο αρχείο παρτίδας·
- β) καθήκοντα και αρμοδιότητες·
- γ) σύνοψη των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας που πρέπει να διερευνηθούν·
- δ) σύνοψη των κρίσιμων παραμέτρων διεργασίας και των σχετικών ορίων τους·
- ε) σύνοψη άλλων (μη κρίσιμων) χαρακτηριστικών και παραμέτρων που πρέπει να διερευνώνται ή να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας επικύρωσης, καθώς και τους λόγους συμπερίληψής τους·
- στ) κατάλογο του εξοπλισμού / των εγκαταστάσεων που θα χρησιμοποιηθούν (και του εξοπλισμού μέτρησης/ παρακολούθησης/καταγραφής), με την αντίστοιχη κατάσταση βαθμονόμησης·
- ζ) κατάλογο αναλυτικών μεθόδων και επικύρωσης μεθόδων, κατά περίπτωση·
- η) προτεινόμενους ελέγχους κατά τη διεργασία, με κριτήρια αποδοχής και τους λόγους για τους οποίους επιλέγεται ο κάθε έλεγχος·
- θ) πρόσθετες δοκιμές που πρέπει να διενεργούνται, με κριτήρια αποδοχής·
- ι) το σχέδιο δειγματοληψίας και το σκεπτικό στο οποίο βασίζεται·
- ια) μέθοδοι καταγραφής και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων·
- ιβ) τη διαδικασία για την αποδέσμευση και την πιστοποίηση των παρτίδων (κατά περίπτωση).

VI.3. Συνεχής επαλήθευση διεργασίας

VI.3.1. Η συνεχής επαλήθευση διεργασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση αντί της παραδοσιακής επικύρωσης διεργασίας για προϊόντα που αναπτύσσονται στο πλαίσιο προσέγγισης «ποιότητας εκ σχεδιασμού», εφόσον έχει εξακριβωθεί επιστημονικά κατά τη φάση ανάπτυξης ότι η καθιερωμένη στρατηγική ελέγχου παρέχει υψηλό βαθμό διασφάλισης της ποιότητας του προϊόντος.

- VI.3.2. Καθορίζεται η μέθοδος με την οποία θα επαληθευτεί η διεργασία. Υφίσταται επιστημονικά τεκμηριωμένη στρατηγική ελέγχου για τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά για εισερχόμενα υλικά, τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας και τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας. Η στρατηγική ελέγχου αξιολογείται τακτικά. Η τεχνολογία αναλύσεων διεργασίας και ο πολυμεταβλητός στατιστικός έλεγχος διεργασίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία.
- VI.3.3. Ο αριθμός των παρτίδων που απαιτούνται για να αποδειχθεί ότι η διεργασία είναι ικανή να αποδίδει σταθερά ένα προϊόν της επιθυμητής ποιότητας και σύμμορφο με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας καθορίζεται κατά περίπτωση, λαμβανομένων υπόψη των ιδιοτεροτήτων του προϊόντος και με εφαρμογή διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα.
- VI.4. **Υβριδική προσέγγιση**
- VI.4.1. Υβριδική μέθοδος που συνδυάζει την παραδοσιακή προσέγγιση και τη συνεχή επαλήθευση διεργασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει σημαντικός όγκος γνώσεων σχετικά με τα προϊόντα και τις διεργασίες από την πείρα με τη διεργασία παρασκευής και από τα ιστορικά δεδομένα για τις παρτίδες.
- VI.4.2. Η προσέγγιση αυτή μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τυχόν δραστηριότητες επικύρωσης μετά από αλλαγές ή κατά τη διαρκή επαλήθευση διεργασίας, ακόμη κι αν το προϊόν επικυρώθηκε αρχικά με τη χρήση παραδοσιακής προσέγγισης.
- VI.5. **Διαρκής επαλήθευση διεργασίας κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής**
- VI.5.1. Η διαρκής επαλήθευση διεργασίας (γνωστή και ως συνεχής επαλήθευση διεργασίας) είναι η τεκμηριωμένη απόδειξη ότι η διεργασία παρασκευής είναι ικανή να εξασφαλίσει ομοιόμορφη παραγωγή ενός προϊόντος της απαιτούμενης ποιότητας και σύμμορφου με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας. Η διαρκής επαλήθευση διεργασίας μπορεί να εφαρμοστεί ανεξάρτητα από την επιλεγμένη προσέγγιση για την επικύρωση διεργασίας (παραδοσιακή, συνεχή ή υβριδική).
- VI.5.2. Η έκταση και η συχνότητα της διαρκούς επαλήθευσης διεργασίας επανεξετάζονται περιοδικά, με συνεκτίμηση του επιπέδου κατανόησης και των επιδόσεων της διεργασίας.
- VI.5.3. Η διαρκής επαλήθευση διεργασίας διενεργείται βάσει εγκεκριμένου πρωτοκόλλου ή ισοδύναμων εγγράφων και συντάσσεται έκθεση για την τεκμηρίωση των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων. Κατά περίπτωση, χρησιμοποιούνται στατιστικά εργαλεία για την υποστήριξη τυχόν συμπερασμάτων.
- VI.5.4. Η διαρκής επαλήθευση διεργασίας χρησιμοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος για την υποστήριξη της κατάστασης επικύρωσης του προϊόντος, με συνεκτίμηση του αποτελέσματος της επανεξέτασης της ποιότητας του προϊόντος. Εξετάζονται επίσης το ενδεχόμενο πραγματοποίησης σταδιακών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου και αξιολογείται η ανάγκη για τυχόν πρόσθετες ενέργειες, π.χ. ενισχυμένη δειγματοληψία.
- VI.6. **Παράλληλη επικύρωση**
- VI.6.1. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν υπάρχει ισχυρή σχέση οφέλους-κινδύνου για το ζώο που υποβάλλεται σε θεραπεία, μπορεί να είναι αποδεκτή η έναρξη κανονικής παραγωγής προτού ολοκληρωθεί το πρόγραμμα επικύρωσης, με χρήση παράλληλης επικύρωσης. Ωστόσο, η απόφαση για τη διενέργεια παράλληλης επικύρωσης πρέπει να δικαιολογείται, να τεκμηριώνεται και να εγκρίνεται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.
- VI.6.2. Εάν υιοθετηθεί προσέγγιση παράλληλης επικύρωσης, υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να συναχθεί το συμπέρασμα ότι κάθε δεδομένη παρτίδα προϊόντος είναι ομοιόμορφη και πληροί τα καθορισμένα κριτήρια αποδοχής. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα τεκμηριώνονται επίσημα και τίθενται στη διάθεση του ειδικευμένου προσώπου πριν από την πιστοποίηση της παρτίδας.

VII. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΔΟΚΙΜΗΣ

- VII.1. Οι μέθοδοι ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή τον έλεγχο κτηνιατρικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποστηρίζουν την επικύρωση και τον έλεγχο καταλληλότητας) επικυρώνονται. Η επικύρωση αποδεικνύει την καταλληλότητα των μεθόδων ανάλυσης για τον επιδιωκόμενο σκοπό.
- VII.2. Οι διαδικασίες ανάλυσης οι οποίες είτε περιγράφονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή τη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους είτε συνδέονται με μονογραφία για συγκεκριμένο προϊόν και εκτελούνται σύμφωνα με τη μονογραφία, θεωρούνται κατά κανόνα επικυρωμένες. Στις περιπτώσεις αυτές, η καταλληλότητα της επικυρωμένης δοκιμής για τον επιδιωκόμενο σκοπό επαληθεύεται.
- VII.3. Όταν διενεργούνται μικροβιολογικές δοκιμές του προϊόντος, η μέθοδος επικυρώνεται ώστε να επιβεβαιώνεται ότι το προϊόν δεν επηρεάζει την ανάκτηση μικροοργανισμών.
- VII.4. Όταν διενεργούνται μικροβιολογικές δοκιμές των επιφανειών των καθαρών αιθουσών, η μέθοδος δοκιμής επικυρώνεται ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η χρήση παραγόντων εξυγίανσης δεν επηρεάζει την ανάκτηση μικροοργανισμών.

VIII. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ

- VIII.1. Επικύρωση καθαρισμού είναι τα τεκμηριωμένα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι μια δεδομένη διαδικασία καθαρισμού αφαιρεί με αναπαραγώγιμο τρόπο τους παράγοντες μόλυνσης, τα κατάλοιπα από προηγούμενο προϊόν και τα καθαριστικά μέσα μέχρι ενός επιπέδου χαμηλότερου από ένα προκαθορισμένο όριο. Απαιτείται επικύρωση καθαρισμού για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα των διαδικασιών καθαρισμού για όλο τον εξοπλισμό που έρχεται σε επαφή με το προϊόν.
- VIII.2. Μπορούν να χρησιμοποιούνται μέσα προσομοίωσης (υλικά που μιμούνται καλά τα ειδικά χαρακτηριστικά του σχετικού προϊόντος), υπό την προϋπόθεση ότι αυτό δικαιολογείται επιστημονικά.
- VIII.3. Η επικύρωση καθαρισμού για παρόμοιους τύπους εξοπλισμού μπορεί να ομαδοποιείται υπό την προϋπόθεση ότι αυτό δικαιολογείται δεόντως.
- VIII.4. Ο οπτικός έλεγχος της καθαριότητας αποτελεί μέρος των κριτηρίων αποδοχής για την επικύρωση καθαρισμού, αλλά το κριτήριο αυτό κατά κανόνα δεν επαρκεί από μόνο του. Επιπλέον, η επανάληψη του καθαρισμού και της δοκιμής έως ότου ληφθούν αποδεκτά αποτελέσματα όσον αφορά τα κατάλοιπα δεν θεωρείται αποδεκτή προσέγγιση.
- VIII.5. Αναγνωρίζεται ότι πιθανόν να χρειαστεί αρκετός χρόνος για να ολοκληρωθεί η επικύρωση καθαρισμού και ότι, στις περιπτώσεις αυτές, απαιτείται επαλήθευση⁽²⁾ μετά από κάθε παρτίδα έως ότου ολοκληρωθεί η επικύρωση. Όταν εφαρμόζεται η προσέγγιση αυτή, συγκεντρώνονται επαρκή δεδομένα από την επαλήθευση ώστε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι ο εξοπλισμός είναι καθαρός και διαθέσιμος για περαιτέρω χρήση.
- VIII.6. Κατά την επικύρωση λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο αυτοματοποίησης της διαδικασίας καθαρισμού. Όταν χρησιμοποιείται αυτόματη διαδικασία, το καθορισμένο κανονικό εύρος λειτουργίας των παροχών και του εξοπλισμού επικυρώνεται.
- VIII.7. Διενεργείται αξιολόγηση για να προσδιοριστούν οι μεταβλητοί παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και τις επιδόσεις της διαδικασίας καθαρισμού (π.χ. χειριστές, επίπεδο λεπτομέρειας των διαδικασιών όπως χρόνος έκπλυσης κ.λπ.). Εάν εντοπιστούν μεταβλητοί παράγοντες, ως βάση των μελετών επικύρωσης καθαρισμού χρησιμοποιούνται οι συνθήκες χειρίστης περίπτωσης.

⁽²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «επαλήθευση καθαρισμού» νοείται η συγκέντρωση στοιχείων μέσω χημικής ανάλυσης μετά από κάθε παραγωγή παρτίδας / διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων για να αποδειχθεί ότι τα κατάλοιπα του προηγούμενου προϊόντος ή των καθαριστικών μέσων έχουν μειωθεί κάτω από το επιστημονικά καθορισμένο ανώτατο όριο.

- VIII.8. Τα όρια για τη μεταφορά καταλοίπων προϊόντος βασίζονται σε τοξικολογική αξιολόγηση ⁽³⁾. Η δικαιολόγηση των επιλεγμένων ορίων τεκμηριώνεται σε εκτίμηση κινδύνου που περιλαμβάνει όλες τις υποστηρικτικές παραπομπές. Καθορίζονται επίσης όρια για την απομάκρυνση των χρησιμοποιούμενων καθαριστικών μέσων. Τα κριτήρια αποδοχής λαμβάνουν υπόψη τις δυνητικές σωρευτικές συνέπειες από την παρουσία μεγάλου αριθμού συσκευών. Ωστόσο, είναι δυνατές οι ακόλουθες προσαρμογές:
- α) είναι γνωστό ότι τα θεραπευτικά μακρομόρια και πεπτίδια διασπώνται και αποδιατάσσονται όταν εκτίθενται σε ακραίες τιμές pH και/ή σε θερμότητα, οπότε μπορεί να καταστούν φαρμακολογικά αδρανή. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να μην είναι εφικτή η χρήση τοξικολογικής αξιολόγησης σε αυτές τις περιπτώσεις·
 - β) εάν δεν είναι εφικτή η δοκιμή για κατάλοιπα συγκεκριμένου προϊόντος, μπορούν να επιλεγούν άλλες αντιπροσωπευτικές παράμετροι, π.χ. ολικός οργανικός άνθρακας (TOC) και αγωγιμότητα.
- VIII.9. Ο κίνδυνος που παρουσιάζει η μόλυνση από μικρόβια και ενδοτοξίνες λαμβάνεται υπόψη κατά την ανάπτυξη πρωτοκόλλων επικύρωσης καθαρισμού.
- VIII.10. Η επίδραση του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της παρασκευής και του καθαρισμού και του χρόνου μεταξύ του καθαρισμού και της χρήσης λαμβάνεται υπόψη προκειμένου να καθοριστεί ο ακάθαρτος και ο καθαρός χρόνος διατήρησης για τη διαδικασία καθαρισμού.
- VIII.11. Όταν πραγματοποιείται διαδοχική παραγωγή περιορισμένων παρτίδων, εξετάζεται ο αντίκτυπος στην ευκολία καθαρισμού στο τέλος της παραγωγής και η μέγιστη διάρκεια παραγωγής (σε χρόνο και/ή αριθμό παρτίδων) χρησιμεύει ως βάση για τις μελέτες επικύρωσης καθαρισμού.
- VIII.12. Όταν χρησιμοποιείται προσέγγιση προϊόντος χείριστης περίπτωσης ως μοντέλο επικύρωσης καθαρισμού, παρέχεται το επιστημονικό σκεπτικό για την επιλογή του προϊόντος χείριστης περίπτωσης και τον αντίκτυπο των νέων προϊόντων που αξιολογούνται. Τα κριτήρια για τον προσδιορισμό της χείριστης περίπτωσης μπορεί να περιλαμβάνουν τη διαλυτότητα, την ευκολία καθαρισμού, την τοξικότητα και τη δραστικότητα.
- VIII.13. Τα πρωτόκολλα επικύρωσης καθαρισμού προσδιορίζουν ή αναφέρουν τις θέσεις δειγματοληψίας και το σκεπτικό για την επιλογή των εν λόγω θέσεων και καθορίζουν τα κριτήρια αποδοχής.
- VIII.14. Η δειγματοληψία μπορεί να πραγματοποιείται με λήψη επιχρίσματος, με έκπλυση ή με άλλα μέσα ανάλογα με τον εξοπλισμό παραγωγής. Τα υλικά και η μέθοδος δειγματοληψίας δεν επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Αποδεικνύεται ότι είναι δυνατή η ανάκτηση από όλα τα υλικά του εξοπλισμού που έρχονται σε επαφή με το προϊόν και που εξετάζονται με τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους δειγματοληψίας.
- VIII.15. Η διαδικασία καθαρισμού εκτελείται όσες φορές ενδείκνυται με βάση εκτίμηση κινδύνου και πληροί τα κριτήρια αποδοχής, προκειμένου να αποδειχθεί ότι η μέθοδος καθαρισμού έχει επικυρωθεί.
- VIII.16. Όταν μια διαδικασία καθαρισμού είναι αναποτελεσματική ή δεν είναι κατάλληλη για κάποιον εξοπλισμό, χρησιμοποιείται ειδικός εξοπλισμός ή άλλα κατάλληλα μέτρα.
- VIII.17. Όταν εκτελείται καθαρισμός του εξοπλισμού διά χειρός, η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας επιβεβαιώνεται με δικαιολογημένη συχνότητα.

⁽³⁾ Βλέπε κατευθυντήρια γραμμή του EMA σχετικά με τον καθορισμό ορίων έκθεσης με βάση την υγεία για χρήση στον προσδιορισμό κινδύνων κατά την παρασκευή διαφορετικών φαρμάκων σε κοινές εγκαταστάσεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΥΡΙΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Σημείωση 1: Ο κύριος φάκελος εγκατάστασης αφορά τις φαρμακευτικές δραστηριότητες που ασκούνται σε συγκεκριμένη εγκατάσταση. Εάν σε μια εγκατάσταση εκτελείται μόνο ένα μέρος της διαδικασίας παραγωγής, ο κύριος φάκελος εγκατάστασης αφορά μόνο τις εν λόγω εργασίες (π.χ. ανάλυση, συσκευασία).

Σημείωση 2: Ο κύριος φάκελος εγκατάστασης περιέχει επαρκείς πληροφορίες αλλά, στο μέτρο του δυνατού, δεν υπερβαίνει τις 25-30 σελίδες, συν τα προσαρτήματα. Το έγγραφο είναι αναγνώσιμο όταν εκτυπώνεται σε φύλλα χαρτιού A4.

Σημείωση 3: Ο κύριος φάκελος εγκατάστασης επικαιροποιείται και είναι αντιπροσωπευτικός των τρεχουσών δραστηριοτήτων. Ο κύριος φάκελος εγκατάστασης αναγράφει αριθμό έκδοσης, την ημερομηνία έναρξης ισχύος του και την ημερομηνία κατά την οποία πρέπει να επανεξεταστεί. Κάθε προσάρτημα μπορεί να έχει χωριστή ημερομηνία έναρξης ισχύος και να υπόκειται σε συγκεκριμένη ημερομηνία επανεξέτασης.

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ

1.1. Στοιχεία επικοινωνίας του παρασκευαστή

- Επωνυμία και επίσημη διεύθυνση του παρασκευαστή.
- Επωνυμία και διεύθυνση της εγκατάστασης, των κτιρίων και των μονάδων παραγωγής που βρίσκονται στην εγκατάσταση.
- Στοιχεία επικοινωνίας του παρασκευαστή, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού τηλεφώνου του προσωπικού που πρέπει να ενημερώνεται σε περίπτωση ελαττωμάτων ή ανακλήσεων του προϊόντος (αυτός ο αριθμός τηλεφώνου απαντά οποιαδήποτε στιγμή, ακόμη και εκτός ωρών εργασίας).
- Αναγνωριστικός αριθμός της εγκατάστασης βάσει συστήματος γεωτοποσίμου όπως το Galileo ή το GPS. Επιπλέον, η υπηρεσία OMS ⁽¹⁾ είναι υποχρεωτική για την υποβολή στοιχείων στον ΕΟΧ.

1.2. Εγκεκριμένες δραστηριότητες παρασκευής φαρμάκων στην εγκατάσταση

- Αντίγραφο έγκυρης άδειας παρασκευής που έχει εκδοθεί από τη σχετική αρμόδια αρχή παρέχεται ως προσάρτημα 1. Εναλλακτικά, μπορεί να δοθεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMDP (κατά περίπτωση). Εάν η σχετική αρμόδια αρχή δεν έχει εκδώσει άδεια παρασκευής, εξηγούνται οι λόγοι.
- Σύντομη περιγραφή της παρασκευής, του ελέγχου, της αποθήκευσης, της εισαγωγής, της εξαγωγής, των μεταφορών ή άλλων δραστηριοτήτων που έχουν εγκριθεί από τη σχετική αρμόδια αρχή ή αρχές, συμπεριλαμβανομένων των αλλοδαπών αρχών, με αναφορά στις εγκεκριμένες φαρμακοτεχνικές μορφές/δραστηριότητες, εάν αυτές δεν καλύπτονται από την άδεια παρασκευής.
- Κατάλογος με τους τύπους των προϊόντων που παρασκευάζονται στην εγκατάσταση κατά τον χρόνο εκείνο παρέχεται ως προσάρτημα 2, εάν αυτοί δεν καλύπτονται από καταχώριση στο προσάρτημα 1 ή στην EudraGMDP.
- Κατάλογος των επιθεωρήσεων ΟΠΠ στην εγκατάσταση κατά τα τελευταία 5 έτη, με ημερομηνία και με την ονομασία / τη χώρα της αρμόδιας αρχής που διενήργησε την επιθεώρηση.
- Αντίγραφο του ισχύοντος πιστοποιητικού ΟΠΠ ή, εναλλακτικά, παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMDP παρέχεται ως προσάρτημα 3.

1.3. Κάθε άλλη δραστηριότητα παρασκευής που διεξάγεται στην εγκατάσταση

- Περιγραφή των μη φαρμακευτικών δραστηριοτήτων στην εγκατάσταση, εάν εκτελούνται.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ

2.1. Σύστημα διαχείρισης ποιότητας του παρασκευαστή

- Σύντομη περιγραφή των συστημάτων διαχείρισης της ποιότητας που εφαρμόζει η εταιρεία και αναφορά στα χρησιμοποιούμενα πρότυπα.
- Αρμοδιότητες που σχετίζονται με τη συντήρηση του συστήματος ποιότητας, μεταξύ άλλων και για τα ανώτερα διοικητικά στελέχη.
- Πληροφορίες σχετικά με τις δραστηριότητες για τις οποίες η εγκατάσταση διαθέτει διαπίστευση και πιστοποίηση, συμπεριλαμβανομένων των ημερομηνιών και του περιεχομένου των διαπιστεύσεων και των ονομασιών των φορέων διαπίστευσης.

2.2. Διαδικασία αποδέσμευσης τελικών προϊόντων

- Λεπτομερής περιγραφή των απαιτούμενων προσόντων (εκπαίδευση και επαγγελματική πείρα) του ή των εξουσιοδοτημένων προσώπων / ειδικευμένων προσώπων που είναι υπεύθυνα για τις διαδικασίες πιστοποίησης και αποδέσμευσης παρτίδων.
- Γενική περιγραφή της διαδικασίας πιστοποίησης και αποδέσμευσης παρτίδων.
- Σύντομη περιγραφή της διαδικασίας αποδέσμευσης παρτίδων, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών καθηκόντων του εξουσιοδοτημένου προσώπου / ειδικευμένου προσώπου και των ρυθμίσεων για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης με την άδεια κυκλοφορίας (κατά περίπτωση).
- Ρυθμίσεις μεταξύ των εξουσιοδοτημένων προσώπων / ειδικευμένων προσώπων όταν στη διαδικασία εμπλέκονται περισσότερα του ενός πρόσωπα.
- Δήλωση σχετικά με το αν η στρατηγική ελέγχου χρησιμοποιεί αναλυτική τεχνολογία διεργασίας (PAT) ή αποδέσμευση σε πραγματικό χρόνο ή παραμετρική αποδέσμευση.

2.3. Διαχείριση προμηθευτών και εργολάβων

- Σύντομη περίληψη της αλυσίδας εφοδιασμού και του προγράμματος εξωτερικών επιθεωρήσεων.
- Σύντομη περιγραφή του συστήματος ελέγχου καταλληλότητας εργολάβων, παρασκευαστών δραστικών φαρμακευτικών ουσιών και άλλων προμηθευτών κρίσιμων υλικών.
- Μέτρα που εξασφαλίζουν ότι τα παραγόμενα προϊόντα συμμορφώνονται με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη μεταδοτική σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια (ΜΣΕ), κατά περίπτωση.
- Μέτρα για την αντιμετώπιση περιπτώσεων όπου πιθανολογείται ή διαπιστώνεται παραποίηση/αλλοίωση προϊόντων, χύδην προϊόντων (δηλαδή μη συσκευασμένων δισκίων), δραστικών φαρμακευτικών συστατικών ή εκδόχων.
- Χρήση εξωτερικής επιστημονικής, αναλυτικής ή άλλης τεχνικής βοήθειας σε δραστηριότητες παρασκευής ή ελέγχου.
- Κατάλογος συμβεβλημένων παρασκευαστών και εργαστηρίων, με διευθύνσεις και σχετικά στοιχεία επικοινωνίας, καθώς και διαγράμματα ροής των αλυσίδων εφοδιασμού για δραστηριότητες παρασκευής και ελέγχου ποιότητας που ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες (π.χ. αποστείρωση υλικών στοιχειώδους συσκευασίας για άσηπτες διεργασίες, δοκιμές αρχικών πρώτων υλών κ.λπ.) παρέχονται στο προσάρτημα 4.
- Σύντομη επισκόπηση της κατανομής αρμοδιοτήτων μεταξύ του αναθέτοντος και του εργολάβου όσον αφορά τη συμμόρφωση με την άδεια κυκλοφορίας (όταν αυτή δεν περιλαμβάνεται στο σημείο 2.2).

2.4. Διαχείριση κινδύνων για την ποιότητα

- Σύντομη περιγραφή των μεθοδολογιών διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα που εφαρμόζει ο παρασκευαστής.
- Πεδίο εφαρμογής και εστίαση της διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα, συμπεριλαμβανομένης σύντομης περιγραφής τυχόν δραστηριοτήτων που εκτελούνται σε εταιρικό επίπεδο και δραστηριοτήτων που εκτελούνται σε τοπικό επίπεδο. Δηλώνεται κάθε εφαρμογή του συστήματος διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα που αποσκοπεί στην αποφυγή διαταραχών του εφοδιασμού που συνδέονται με ζητήματα παραγωγής.

2.5. Επανεξέταση ποιότητας προϊόντων

- Σύντομη περιγραφή των μεθοδολογιών που χρησιμοποιούνται.

3. ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

- Οργανόγραμμα στο οποίο παρουσιάζονται οι ρυθμίσεις για τις θέσεις / τους τίτλους στη διαχείριση ποιότητας, την παραγωγή και τον έλεγχο ποιότητας, συμπεριλαμβανομένων των ανώτερων διοικητικών στελεχών και των ειδικευμένων προσώπων, παρέχεται στο προσάρτημα 5.
- Αριθμός υπαλλήλων που συμμετέχουν στη διαχείριση ποιότητας, την παραγωγή, τον έλεγχο ποιότητας και την αποθήκευση.

4. ΧΩΡΟΙ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

4.1. Χώροι

- Σύντομη περιγραφή της μονάδας, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους της εγκατάστασης και ενός καταλόγου των κτιρίων. Εάν η παραγωγή για διαφορετικές χώρες πραγματοποιείται σε διαφορετικά κτίρια της εγκατάστασης, απαριθμούνται τα κτίρια με υπόδειξη των αντίστοιχων αγορών προορισμού (εάν δεν προσδιορίζονται στο σημείο 1.1).
- Απλό σχέδιο ή περιγραφή των περιοχών παρασκευής, με ένδειξη της κλίμακας (δεν απαιτούνται αρχιτεκτονικά ή τεχνικά σχέδια).
- Διαγράμματα διαρρύθμισης και ροής των περιοχών παραγωγής, όπου παρουσιάζονται ο χαρακτηρισμός κάθε αίθουσας και οι διαφορές πίεσης μεταξύ των παρακείμενων περιοχών και όπου αναφέρονται οι δραστηριότητες παραγωγής (π.χ. ανάμειξη, πλήρωση, αποθήκευση, συσκευασία κ.λπ.) μέσα στις αίθουσες, παρέχονται ως προσάρτημα 6.
- Η διαρρύθμιση των αποθηκών και των περιοχών αποθήκευσης, με υπόδειξη των ειδικών περιοχών για την αποθήκευση και τον χειρισμό εξαιρετικά τοξικών, επικίνδυνων και ευαισθητοποιητικών υλικών, κατά περίπτωση, παρέχεται ως μέρος του προσαρτήματος 6.
- Σύντομη περιγραφή των ειδικών συνθηκών αποθήκευσης, κατά περίπτωση, εκτός εάν αναφέρονται ήδη στα διαγράμματα διαρρύθμισης.

4.1.1. Σύντομη περιγραφή των συστημάτων θέρμανσης, αερισμού και κλιματισμού (HVAC):

- Αρχές για τον καθορισμό της παροχής αέρα, της θερμοκρασίας, της υγρασίας, των διαφορών πίεσης και των ρυθμών ανανέωσης του αέρα, πολιτική ανακυκλοφορίας του αέρα (%).

4.1.2. Σύντομη περιγραφή των συστημάτων νερού:

- Πρότυπα ποιότητας του παραγόμενου νερού.
- Σχηματικά σχέδια των συστημάτων παρέχονται ως προσάρτημα 7.

4.1.3. Σύντομη περιγραφή άλλων σημαντικών παροχών, όπως ατμού, πεπιεσμένου αέρα, αζώτου κ.λπ.

4.2. Εξοπλισμός

4.2.1. Κατάλογος του βασικού εργαστηριακού εξοπλισμού παραγωγής και ελέγχου, με υπόδειξη των κρίσιμων στοιχείων εξοπλισμού, παρέχεται ως προσάρτημα 8.

4.2.2. Καθαρισμός και υγιεινή:

- Σύντομη περιγραφή των μεθόδων καθαρισμού και υγιεινής για τις επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν (π.χ. καθαρισμός διά χειρός, αυτόματος καθαρισμός επιτόπου κ.λπ.).

4.2.3. Κρίσιμα μηχανογραφικά συστήματα ΟΠΠ:

- Περιγραφή κρίσιμων μηχανογραφικών συστημάτων ΟΠΠ (εκτός από ειδικούς προγραμματιζόμενους λογικούς ελεγκτές για συγκεκριμένο εξοπλισμό).

5. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

- Σύντομη περιγραφή του συστήματος τεκμηρίωσης (δηλαδή ηλεκτρονικό ή χειρόγραφο).
- Κατά περίπτωση, παρέχεται κατάλογος του είδους των εγγράφων/αρχείων που αποθηκεύονται ή αρχειοθετούνται εκτός των εγκαταστάσεων (συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, κατά περίπτωση), καθώς και το όνομα και η διεύθυνση του τόπου αποθήκευσης και εκτίμηση του χρόνου που απαιτείται για την ανάκτηση εγγράφων από το αρχείο εκτός των εγκαταστάσεων.

6. ΠΑΡΑΓΩΓΗ

6.1. Τύπος προϊόντων ⁽²⁾

- Τύπος παρασκευαζόμενων προϊόντων, με κατάλογο φαρμακοτεχνικών μορφών.
- Χειρισμός τοξικών ή επικίνδυνων ουσιών (π.χ. με υψηλή φαρμακολογική δραστηριότητα και/ή με ιδιότητες ευαισθητοποιητή).
- Τύποι προϊόντων που παρασκευάζονται σε ειδική εγκατάσταση ή στο πλαίσιο διαδοχικής παραγωγής περιορισμένων παρτίδων, κατά περίπτωση.
- Χρησιμοποιούμενη αναλυτική τεχνολογία διεργασίας (PAT), κατά περίπτωση: γενική δήλωση της σχετικής τεχνολογίας και των συναφών μηχανογραφικών συστημάτων.

6.2. Επικύρωση διεργασίας:

- Σύντομη περιγραφή της γενικής πολιτικής για την επικύρωση διεργασίας.
- Σύντομη περιγραφή της πολιτικής για την επανεπεξεργασία ή την επανακατεργασία.

6.3. Διαχείριση και αποθήκευση υλικών

- Σύντομη περιγραφή των ρυθμίσεων για τον χειρισμό των υλικών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, συμπεριλαμβανομένων των υλικών συσκευασίας, των χύδην προϊόντων και των τελικών προϊόντων. Εξετάζονται επίσης η δειγματοληψία, η καραντίνα, η αποδέσμευση και η αποθήκευση.
- Σύντομη περιγραφή των ρυθμίσεων για τον χειρισμό των απορριφθέντων υλικών και προϊόντων.

7. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (QC)

- Σύντομη περιγραφή των δραστηριοτήτων ελέγχου ποιότητας που διεξάγονται στην εγκατάσταση, όσον αφορά τις φυσικές, χημικές, μικροβιολογικές και βιολογικές δοκιμές.

8. ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ, ΠΑΡΑΠΟΝΑ, ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

8.1. Ρυθμίσεις μεταφοράς (όπως ισχύουν για τον ρόλο του παρασκευαστή):

- Τύποι (κάτοχοι αδειών χονδρικής πώλησης, κάτοχοι αδειών παρασκευής κ.λπ.) και τοποθεσίες (ΕΕ/ΕΟΧ, ΗΠΑ κ.λπ.) των εταιρειών στις οποίες αποστέλλονται προϊόντα από την εγκατάσταση.
- Περιγραφή του συστήματος που χρησιμοποιείται για να επαληθεύεται ότι κάθε πελάτης/αποδέκτης έχει νόμιμο δικαίωμα να παραλαμβάνει τα προϊόντα από τον παρασκευαστή.
- Σύντομη περιγραφή του συστήματος για τη διασφάλιση κατάλληλων περιβαλλοντικών συνθηκών κατά τη διαμετακόμιση, π.χ. παρακολούθηση/έλεγχος της θερμοκρασίας.
- Ρυθμίσεις για τη διανομή των προϊόντων και μέθοδοι με τις οποίες διατηρείται η ιχνηλασιμότητα του προϊόντος.
- Μέτρα που λαμβάνονται για να αποτρέπεται η εκτροπή των προϊόντων των παρασκευαστών προς παράνομες αλυσίδες εφοδιασμού.

⁽²⁾ Η παραπομπή στις πληροφορίες που παρέχονται στο προσάρτημα 1 ή 2 είναι αποδεκτή.

8.2. Παράπονα, ελαττώματα και ανακλήσεις προϊόντων

— Σύντομη περιγραφή του συστήματος χειρισμού παραπόνων και ελαττωμάτων και ανακλήσεων προϊόντων.

9. ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ

— Σύντομη περιγραφή του συστήματος αυτοεπιθεώρησης με έμφαση στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των περιοχών που θα καλυφθούν κατά τις προγραμματισμένες επιθεωρήσεις, στις πρακτικές ρυθμίσεις και στις περαιτέρω ενέργειες.

Προσάρτηματα

- Προσάρτημα 1: Αντίγραφο έγκυρης άδειας παρασκευής.
 - Προσάρτημα 2: Κατάλογος των φαρμακευτικών μορφών που παρασκευάζονται, με την ονομασία INN ή την κοινόχρηστη ονομασία (αν υπάρχει) των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (ΔΦΟ) που χρησιμοποιούνται.
 - Προσάρτημα 3: Αντίγραφο έγκυρου πιστοποιητικού ΟΠΠ.
 - Προσάρτημα 4: Κατάλογος συμβεβλημένων παρασκευαστών και εργαστηρίων, με διευθύνσεις και στοιχεία επικοινωνίας, καθώς και διαγράμματα ροής των αλυσίδων εφοδιασμού για τις εν λόγω ανατεθείσες δραστηριότητες.
 - Προσάρτημα 5: Οργανογράμματα.
 - Προσάρτημα 6: Διαρρύθμιση των περιοχών παραγωγής, με υπόδειξη των ροών υλικών και προσωπικού και των γενικών διαγραμμάτων ροής των διεργασιών παρασκευής κάθε τύπου (φαρμακοτεχνικής μορφής) προϊόντος, καθώς και της διαρρύθμισης των αποθηκών και των περιοχών αποθήκευσης.
 - Προσάρτημα 7: Σχηματικά διαγράμματα των συστημάτων νερού.
 - Προσάρτημα 8: Κατάλογος βασικού εξοπλισμού παραγωγής και εργαστηρίου.
-

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΧΡΗΣΗ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

I. ΓΕΝΙΚΑ

Οι απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος ισχύουν για τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων. Οι ειδικές απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος ισχύουν μόνο για τη διεργασία ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ενώ άλλες πτυχές της διαδικασίας παρασκευής συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, κατά περίπτωση.

Η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας που πρέπει να χορηγείται, με τα αντίστοιχα όρια, προβλέπεται στην άδεια κυκλοφορίας.

II. ΧΩΡΟΙ

Οι χώροι σχεδιάζονται και λειτουργούν έτσι ώστε οι ακτινοβολημένοι περιέκτες να διαχωρίζονται από τους μη ακτινοβολημένους προκειμένου να αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνσή τους. Όταν ο χειρισμός των υλικών πραγματοποιείται εντός κλειστών περιεκτών ακτινοβολήσης, ενδέχεται να μην είναι αναγκαίος ο διαχωρισμός των υλικών που προορίζονται για την παραγωγή φαρμάκων από άλλα είδη υλικών, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης των πρώτων από τα δεύτερα. Αποκλείεται κάθε πιθανότητα μόλυνσης των προϊόντων από ραδιονουκλίδιο από την πηγή.

III. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

III.1. Δοσίμετρα

III.1.1. Τα χρησιμοποιούμενα δοσίμετρα βαθμονομούνται σύμφωνα με τα σχετικά πρότυπα. Η περίοδος ισχύος της βαθμονόμησης τεκμηριώνεται εγγράφως, με την κατάλληλη δικαιολόγηση, και τηρείται.

III.1.2. Το ίδιο όργανο χρησιμοποιείται κανονικά για τη σχεδίαση της καμπύλης βαθμονόμησης των δοσιμέτρων και για τη μέτρηση της μεταβολής της απορρόφησης τους μετά την ακτινοβολήση. Εάν χρησιμοποιείται διαφορετικό όργανο, εξακριβώνεται η απόλυτη απορρόφηση κάθε οργάνου.

III.1.3. Ανάλογα με τον τύπο του χρησιμοποιούμενου δοσιμέτρου, λαμβάνονται δεόντως υπόψη τα πιθανά αίτια τυχόν σφάλματος μέτρησης, συμπεριλαμβανομένης της μεταβολής της περιεκτικότητας σε υγρασία, της μεταβολής της θερμοκρασίας, του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της ακτινοβολήσης και της μέτρησης, ή του ρυθμού δόσης.

III.1.4. Το μήκος κύματος του οργάνου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της μεταβολής της απορρόφησης των δοσιμέτρων και του οργάνου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του πάχους τους υπόκειται σε τακτικούς ελέγχους βαθμονόμησης σε διαστήματα που καθορίζονται με γνώμονα τη σταθερότητα, τον σκοπό και τη χρήση.

III.2. Συσκευές ακτινοβολήσης

III.2.1. Έλεγχος καταλληλότητας

III.2.1.1. Μέσω κατάλληλης τεκμηρίωσης αποδεικνύεται ότι οι συσκευές ακτινοβολήσης είναι ικανές να αποδίδουν σταθερά εντός προκαθορισμένων ορίων όταν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές της διεργασίας. Στο πλαίσιο αυτό, προκαθορισμένα όρια είναι η μέγιστη και η ελάχιστη δόση που προβλέπεται να απορροφηθούν από τον περιέκτη ακτινοβολήσης. Δεν επιτρέπεται η εκδήλωση διακυμάνσεων στη λειτουργία της συσκευής ακτινοβολήσης, οι οποίες να συνεπάγονται τη χορήγηση δόσεων εκτός των ορίων αυτών χωρίς τη γνώση του χειριστή.

III.2.1.2. Όταν πραγματοποιείται αλλαγή στη διεργασία ή τη συσκευή ακτινοβολήσης, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατανομή της δόσης στον περιέκτη ακτινοβολήσης (π.χ. αλλαγή των ράβδων πηγής), αξιολογείται εκ νέου κατά πόσον η συσκευή ακτινοβολήσης εξακολουθεί να λειτουργεί σταθερά εντός των προκαθορισμένων ορίων. Η έκταση της απαιτούμενης εκτίμησης εξαρτάται από την έκταση της πραγματοποιηθείσας αλλαγής στη συσκευή ακτινοβολήσης ή στο φορτίο.

III.2.2. Συσκευές ακτινοβολήσης με ακτίνες γ

III.2.2.1. Σχεδιασμός

Η συσκευή ακτινοβολήσης σχεδιάζεται με συνεκτίμηση του γεγονότος ότι η απορροφώμενη δόση που δέχεται ένα συγκεκριμένο τμήμα ενός περιέκτη ακτινοβολήσης σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο σημείο της συσκευής ακτινοβολήσης μπορεί να επηρεαστεί από τους ακόλουθους παράγοντες:

- την ενεργότητα και τη γεωμετρία της πηγής·
- την απόσταση από την πηγή έως τον περιέκτη·
- τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, που ελέγχεται από τη ρύθμιση του χρονοδιακόπτη ή την ταχύτητα του ιμάντα μεταφοράς·
- τη σύνθεση και την πυκνότητα του υλικού, συμπεριλαμβανομένων τυχόν άλλων προϊόντων, που παρεμβάλλονται μεταξύ της πηγής και του συγκεκριμένου τμήματος του περιέκτη·
- τη διαδρομή των περιεκτών διαμέσου συσκευής συνεχούς ακτινοβολήσης ή τη διαρρύθμιση φόρτωσης σε συσκευή ακτινοβολήσης κατά παρτίδες·
- τον αριθμό των κύκλων έκθεσης.

III.2.2.2. Χαρτογράφηση δόσεων

Τα αποτελέσματα της διαδικασίας χαρτογράφησης δόσεων δίνουν τη μέγιστη και την ελάχιστη απορροφώμενη δόση στο προϊόν και στην επιφάνεια του περιέκτη για ένα δεδομένο σύνολο παραμέτρων συσκευής ακτινοβολήσης, πυκνότητας προϊόντος και διαρρύθμισης φόρτωσης.

Για τη διαδικασία χαρτογράφησης δόσεων ισχύουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) Η συσκευή ακτινοβολήσης γεμίζεται με περιέκτες ακτινοβολήσης που περιέχουν απομιμήσεις προϊόντος ή αντιπροσωπευτικό προϊόν ομοιόμορφης πυκνότητας. Τοποθετούνται δοσίμετρα σε τρεις τουλάχιστον γεμισμένους περιέκτες ακτινοβολήσης που διέρχονται από τη συσκευή ακτινοβολήσης και περιβάλλονται από παρόμοιους περιέκτες ή απομιμήσεις προϊόντος. Εάν το προϊόν δεν είναι ομοιόμορφα συσκευασμένο, τοποθετούνται δοσίμετρα σε μεγαλύτερο αριθμό περιεκτών.
- β) Η τοποθέτηση των δοσιμέτρων εξαρτάται από το μέγεθος του περιέκτη ακτινοβολήσης. Για παράδειγμα, για περιέκτες μεγέθους έως $1 \times 1 \times 0,5$ m, μπορεί να είναι κατάλληλο ένα τρισδιάστατο πλέγμα 20 cm σε ολόκληρο τον όγκο του περιέκτη, συμπεριλαμβανομένων των εξωτερικών επιφανειών. Εάν οι αναμενόμενες θέσεις χορήγησης της ελάχιστης και της μέγιστης δόσης είναι γνωστές από προηγούμενο χαρακτηρισμό των επιδόσεων της συσκευής ακτινοβολήσης, κάποια δοσίμετρα μπορούν να αφαιρεθούν από τις θέσεις που δέχονται μια μέση δόση και να τοποθετηθούν έτσι ώστε να σχηματίσουν πλέγμα 10 cm στις περιοχές ακραίων δόσεων.
- γ) Ιδανικά, χρησιμοποιούνται δοσίμετρα αναφοράς λόγω της μεγαλύτερης ακριβείας τους. Επιτρέπονται τα κοινά δοσίμετρα, αλλά συνιστάται να τοποθετούνται δοσίμετρα αναφοράς δίπλα τους, στις αναμενόμενες θέσεις ελάχιστης και μέγιστης δόσης και στη συνήθη θέση παρακολούθησης, σε καθέναν από τους πανόμοιους περιέκτες ακτινοβολήσης. Οι παρατηρούμενες τιμές δόσης θα έχουν μια συνεπαγόμενη τυχαία αβεβαιότητα, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί από τις διακυμάνσεις των πανόμοιων μετρήσεων.
- δ) Η ελάχιστη παρατηρούμενη δόση, μετρούμενη με κοινά δοσίμετρα, που είναι αναγκαία για να εξασφαλιστεί ότι όλοι οι περιέκτες ακτινοβολήσης λαμβάνουν την ελάχιστη απαιτούμενη δόση, καθορίζεται λαμβανομένης υπόψη της τυχαίας μεταβλητότητας των χρησιμοποιούμενων κοινών δοσιμέτρων.
- ε) Οι παράμετροι της συσκευής ακτινοβολήσης διατηρούνται σταθερές, παρακολουθούνται και καταγράφονται κατά τη χαρτογράφηση δόσεων. Τα αρχεία, μαζί με τα αποτελέσματα δοσιμετρίας και όλα τα άλλα αρχεία που δημιουργούνται, διατηρούνται.

III.2.3. Συσκευές ακτινοβολήσης με ηλεκτρόνια

III.2.3.1. Σχεδιασμός

Η συσκευή ακτινοβολήσης σχεδιάζεται με συνεκτίμηση του γεγονότος ότι η απορροφώμενη δόση που δέχεται μια ορισμένη μερίδα ενός ακτινοβολημένου προϊόντος σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο σημείο της συσκευής ακτινοβολήσης μπορεί να επηρεαστεί από τους ακόλουθους παράγοντες:

- τα χαρακτηριστικά της δέσμης, τα οποία είναι: ενέργεια ηλεκτρονίων, μέσο ρεύμα δέσμης, πλάτος σάρωσης και ομοιομορφία σάρωσης·
- την ταχύτητα του ιμάντα μεταφοράς·

- τη σύνθεση και την πυκνότητα του προϊόντος·
- τη σύνθεση, την πυκνότητα και το πάχος του υλικού ανάμεσα στη θυρίδα εξόδου και στη συγκεκριμένη μερίδα του προϊόντος·
- την απόσταση ανάμεσα στη θυρίδα εξόδου και τον περιέκτη.

III.2.3.2. Χαρτογράφηση δόσεων

Τα αποτελέσματα της διαδικασίας χαρτογράφησης δόσεων δίνουν τη μέγιστη και την ελάχιστη απορροφώμενη δόση στο προϊόν και στην επιφάνεια του περιέκτη για ένα δεδομένο σύνολο παραμέτρων συσκευής ακτινοβολήσης, πυκνότητας προϊόντος και διαρρύθμισης φόρτωσης.

Για τη διαδικασία χαρτογράφησης δόσεων τοποθετούνται δοσίμετρα μεταξύ στρωμάτων ομοιογενών φύλλων απορρόφησης που σχηματίζουν μια απομίμηση προϊόντος ή μεταξύ στρωμάτων αντιπροσωπευτικών προϊόντων ομοιόμορφης πυκνότητας, έτσι ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν τουλάχιστον δέκα μετρήσεις εντός της μέγιστης εμβέλειας των ηλεκτρονίων. Ισχύουν επίσης οι απαιτήσεις των στοιχείων β) έως δ) του τμήματος III.2.2.2.

IV. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

- IV.1. Οι αριθμοί των περιεκτών που παραλαμβάνονται, ακτινοβολούνται και αποστέλλονται συμφωνούν μεταξύ τους και με τη σχετική τεκμηρίωση. Τυχόν ασυμφωνίες δηλώνονται και διαλευκαίνονται.
- IV.2. Ο χειριστής της συσκευής ακτινοβολήσης πιστοποιεί εγγράφως το εύρος των δόσεων που δέχεται κάθε ακτινοβολημένος περιέκτης εντός μιας παρτίδας ή μιας παραδιδόμενης ποσότητας.
- IV.3. Τα αρχεία διεργασιών και ελέγχου για κάθε παρτίδα ακτινοβολήσης ελέγχονται και υπογράφονται από διορισμένο υπεύθυνο πρόσωπο και φυλάσσονται.
- IV.4. Το υλικό τεκμηρίωσης που συνδέεται με την επικύρωση / τον έλεγχο καταλληλότητας της συσκευής ακτινοβολήσης φυλάσσεται για ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης ή τουλάχιστον πέντε έτη μετά την αποδέσμευση του τελευταίου προϊόντος που υποβλήθηκε σε επεξεργασία με τη συσκευή ακτινοβολήσης, όποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο.

V. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

V.1. Γενικά

- V.1.1. Οι περιέκτες ακτινοβολήσης στοιβάζονται σύμφωνα με την ή τις καθορισμένες διαμορφώσεις φόρτωσης που καθορίζονται κατά την επικύρωση.
- V.1.2. Κατά τη διάρκεια της διεργασίας, η δόση ακτινοβολίας που χορηγείται στους περιέκτες ακτινοβολήσης παρακολουθείται με επικυρωμένες διαδικασίες δοσιμετρίας. Η σχέση μεταξύ της δόσης αυτής και της δόσης που απορροφάται από το προϊόν εντός του περιέκτη πρέπει να προσδιορίζεται κατά την επικύρωση της διεργασίας και στο πλαίσιο του ελέγχου καταλληλότητας της συσκευής ακτινοβολήσης.
- V.1.3. Χρησιμοποιούνται δείκτες ακτινοβολίας ως βοήθημα για τη διάκριση των ακτινοβολημένων από τους μη ακτινοβολημένους περιέκτες. Οι δείκτες αυτοί ωστόσο δεν χρησιμοποιούνται ως το μοναδικό μέσο διάκρισης ούτε θεωρούνται ένδειξη ικανοποιητικής επεξεργασίας.
- V.1.4. Μεικτά φορτία περιεκτών υφίστανται επεξεργασία εντός του θαλάμου ακτινοβολήσης μόνον όταν υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η δόση ακτινοβολίας που δέχονται οι μεμονωμένοι περιέκτες παραμένει εντός των καθορισμένων ορίων.

V.1.5. Όταν η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας επιτυγχάνεται, εκ σχεδιασμού, κατόπιν περισσότερων της μιας εκδόσεων ή διελεύσεων, αυτό προσδιορίζεται στη σύμβαση, μαζί με σημαντικές λεπτομέρειες σχετικά με την προκαθορισμένη χρονική περίοδο. Τυχόν απρόβλεπτες διακοπές κατά την ακτινοβολήση, οι οποίες παρατείνουν τη διεργασία ακτινοβολήσης πέραν των προδιαγραφών που ορίζονται στη σύμβαση, κοινοποιούνται στον αναθέτοντα, ο οποίος γνωστοποιεί τις πληροφορίες στο ειδικευμένο πρόσωπο.

V.1.6. Τα μη ακτινοβολημένα προϊόντα διαχωρίζονται συνεχώς από τα ακτινοβολημένα προϊόντα. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός χρησιμοποιούνται δείκτες ακτινοβολίας και κατάλληλος σχεδιασμός των χώρων.

V.2. **Συσκευές ακτινοβολήσης με ακτίνες γ**

V.2.1. Για τους τρόπους λειτουργίας συνεχούς επεξεργασίας ⁽¹⁾ ισχύουν τα ακόλουθα:

- α) τα δοσίμετρα τοποθετούνται έτσι ώστε τουλάχιστον δύο να εκτίθενται στην ακτινοβολία ανά πάσα στιγμή·
- β) υπάρχει θετική ένδειξη της ορθής θέσης της πηγής και αλληλομανδάλωση μεταξύ της θέσης της πηγής και της κίνησης του ιμάντα μεταφοράς. Η ταχύτητα του ιμάντα μεταφοράς παρακολουθείται συνεχώς και καταγράφεται.

V.2.2. Για τους τρόπους λειτουργίας κατά παρτίδες ⁽²⁾ ισχύουν τα ακόλουθα:

- α) τουλάχιστον δύο δοσίμετρα εκτίθενται σε θέσεις που συνδέονται με τη θέση ελάχιστης δόσης·
- β) οι χρόνοι κίνησης της πηγής και έκθεσης για κάθε παρτίδα παρακολουθούνται και καταγράφονται.

V.2.3. Για μια δεδομένη επιθυμητή δόση, η ρύθμιση του χρονοδιακόπτη ή η ταχύτητα του ιμάντα μεταφοράς προσαρμόζονται ανάλογα με τον ρυθμό διάσπασης της πηγής και τις προσθήκες στην πηγή. Καταγράφεται και τηρείται η περίοδος ισχύος της ρύθμισης ή της ταχύτητας.

V.3. **Συσκευές ακτινοβολήσης με δέσμη ηλεκτρονίων**

V.3.1. Τοποθετείται δοσίμετρο σε κάθε περιέκτη.

V.3.2. Το μέσο ρεύμα δέσμης, η ενέργεια ηλεκτρονίων, το πλάτος σάρωσης και η ταχύτητα του ιμάντα μεταφοράς καταγράφονται συνεχώς. Οι μεταβλητές αυτές, εκτός από την ταχύτητα του ιμάντα μεταφοράς, ελέγχονται εντός των προκαθορισμένων ορίων που καθορίζονται σύμφωνα με το τμήμα III.2.1.

VI. **ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ**

VI.1. Μέσω της επικύρωσης διεργασίας αποδεικνύεται ότι η χορήγηση της προβλεπόμενης απορροφώμενης δόσης στο προϊόν επιτυγχάνει τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

VI.2. Η επικύρωση περιλαμβάνει χαρτογράφηση δόσεων για την εξακρίβωση της κατανομής της απορροφώμενης δόσης εντός του περιέκτη ακτινοβολήσης όταν αυτός περιέχει προϊόν σε καθορισμένη διαμόρφωση.

VI.3. Οι προδιαγραφές της διεργασίας ακτινοβολήσης περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- α) λεπτομέρειες για τη συσκευασία του προϊόντος·
- β) διαρρυθμίσεις φόρτωσης του προϊόντος εντός του περιέκτη ακτινοβολήσης. Όταν επιτρέπεται να τοποθετείται μείγμα προϊόντων μέσα στον περιέκτη ακτινοβολήσης, λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα ώστε να μη σημειώνεται υποδοσολογία των πυκνών προϊόντων ή σκίαση άλλων προϊόντων από πυκνά προϊόντα. Κάθε διάταξη μείγματος προϊόντων προσδιορίζεται και επικυρώνεται·

⁽¹⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τρόπος λειτουργίας συνεχούς επεξεργασίας» νοείται ένας τύπος διεργασίας ακτινοβολήσης κατά τον οποίο ένα αυτόματο σύστημα μεταφέρει τα προϊόντα στον θάλαμο ακτινοβολήσης, τα περνά μπροστά από την εκτεθειμένη πηγή ακτινοβολίας κατά μήκος μιας καθορισμένης διαδρομής και με κατάλληλη ταχύτητα, και κατόπιν τα εξάγει από τον θάλαμο.

⁽²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ως «τρόπος λειτουργίας κατά παρτίδες» νοείται ένας τύπος διεργασίας ακτινοβολήσης κατά τον οποίο το προϊόν διατάσσεται σε συγκεκριμένες θέσεις γύρω από την πηγή ακτινοβολίας και δεν μπορεί να φορτωθεί ή να εκφορτωθεί ενόσω η πηγή ακτινοβολίας είναι εκτεθειμένη.

- γ) η διαρρύθμιση φόρτωσης των περιεκτών ακτινοβόλησης γύρω από την πηγή (τρόπος λειτουργίας κατά παρτίδες) ή τη διαδρομή διαμέσου του θαλάμου (τρόπος λειτουργίας συνεχούς επεξεργασίας)·
 - δ) ανώτατο και κατώτατο όριο απορροφώμενης δόσης στο προϊόν, με τη σχετική συνήθη δοσιμετρία·
 - ε) ανώτατο και κατώτατο όριο απορροφώμενης δόσης στον περιέκτη ακτινοβόλησης, με τη σχετική συνήθη δοσιμετρία για την παρακολούθηση αυτής της απορροφώμενης δόσης·
 - στ) άλλες παράμετροι διεργασίας, όπως ο ρυθμός δόσης, ο μέγιστος χρόνος έκθεσης, ο αριθμός εκθέσεων κ.λπ.
- Όταν η ακτινοβόληση ανατίθεται σε τρίτους, τα στοιχεία δ) και ε) αποτελούν μέρος της σύμβασης.

VII. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η μικροβιολογική παρακολούθηση αποτελεί ευθύνη του παρασκευαστή του κτηνιατρικού φαρμάκου. Ενδέχεται να απαιτείται περιβαλλοντική παρακολούθηση και παρακολούθηση βιολογικού φορτίου πριν από την ακτινοβόληση, όπως ορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας.

VIII. ΥΠΕΡΓΟΛΑΒΙΑ

VIII.1. Όταν η επεξεργασία με ακτινοβόληση ανατίθεται σε υπεργολάβο, ο υπεργολάβος διαθέτει κατάλληλη άδεια παρασκευής.

VIII.2. Ο παρασκευαστής του κτηνιατρικού φαρμάκου φέρει την ευθύνη για την ποιότητα του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της επίτευξης του στόχου της ακτινοβόλησης. Ο υπεργολάβος για τη διεργασία ακτινοβολίας διασφαλίζει ότι η δόση ακτινοβολίας που απαιτείται από τον παρασκευαστή χορηγείται στον περιέκτη ακτινοβολίας (δηλαδή στον εξωτερικό περιέκτη μέσα στον οποίο ακτινοβολούνται τα προϊόντα).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

I. Υπόδειγμα επιβεβαίωσης μερικής παρασκευής

[ΚΕΦΑΛΙΔΑ ΕΠΙΣΤΟΛΟΧΑΡΤΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ]

1. Ονομασία του προϊόντος και περιγραφή του σταδίου παρασκευής (π.χ. δισκία παρακεταμόλης, στοιχειώδης συσκευασία blister).
2. Αριθμός παρτίδας.
3. Ονομασία και διεύθυνση της εγκατάστασης που πραγματοποιεί τη μερική παρασκευή.
4. Παραπομπή στη γραπτή συμφωνία στην οποία περιγράφονται λεπτομερώς οι αρμοδιότητες των δύο μερών (σύμφωνα με το άρθρο 43).
5. Δήλωση επιβεβαίωσης:
Με την παρούσα επιβεβαιώνω ότι τα στάδια παρασκευής που αναφέρονται στη γραπτή συμφωνία που αναφέρεται στο τμήμα 4 εκτελέστηκαν σε πλήρη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ισχύουν στην ΕΕ και με τους όρους που περιγράφονται στη συμφωνία, όπως προβλέπεται από [αναθέτοντα/παρασκευαστή που πιστοποιεί και αποδεσμεύει την παρτίδα].
6. Ονοματεπώνυμο του ειδικευμένου προσώπου που επιβεβαιώνει τη μερική παρασκευή.
7. Υπογραφή του ειδικευμένου προσώπου που επιβεβαιώνει τη μερική παρασκευή.
8. Ημερομηνία υπογραφής.

II. Υπόδειγμα πιστοποιητικού αποδέσμευσης παρτίδας

[ΚΕΦΑΛΙΔΑ ΕΠΙΣΤΟΛΟΧΑΡΤΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ ΠΟΥ ΠΙΣΤΟΠΟΙΕΙ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΕΙ ΤΗΝ ΠΑΡΤΙΔΑ]

1. Ονομασία, περιεκτικότητα, φαρμακοτεχνική μορφή και μέγεθος συσκευασίας (πανομοιότυπο με το κείμενο στη συσκευασία του τελικού προϊόντος).
2. Αριθμός παρτίδας του τελικού προϊόντος.
3. Ονομασία της χώρας / των χωρών προορισμού της παρτίδας, τουλάχιστον όταν πρόκειται για χώρες εντός της ΕΕ.
4. Δήλωση πιστοποίησης:
Με την παρούσα πιστοποιώ ότι όλα τα στάδια παρασκευής της παρούσας παρτίδας τελικού προϊόντος διεξήχθησαν σε πλήρη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ισχύουν στην ΕΕ και με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας [προστίθεται μόνον όταν η παρτίδα εξάγεται: της χώρας ή των χωρών προορισμού].
5. Ονοματεπώνυμο του ειδικευμένου προσώπου που πιστοποιεί την παρτίδα.
6. Υπογραφή του ειδικευμένου προσώπου που πιστοποιεί την παρτίδα.
7. Ημερομηνία υπογραφής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΧ

ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ

I. ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ

- I.1. Στο πλαίσιο μιας προσέγγισης δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο, ένας συνδυασμός παρακολούθησης και ελέγχων κατά τη διεργασία μπορεί να αντικαταστήσει τις δοκιμές τελικού προϊόντος στο πλαίσιο της αποδέσμευσης παρτίδας. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να εφαρμοστεί μόνο εάν έχει εγκριθεί στην άδεια κυκλοφορίας.
- I.2. Κατά τον σχεδιασμό της στρατηγικής δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο, λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα ελάχιστα κριτήρια:
- η προτεινόμενη μέτρηση και έλεγχος των σχετικών χαρακτηριστικών του υλικού σε πραγματικό χρόνο κατά τη διεργασία και των παραμέτρων διεργασίας συνιστούν ορθούς δείκτες πρόβλεψης των αντίστοιχων χαρακτηριστικών του τελικού προϊόντος·
 - η καταλληλότητα του συνδυασμού των σχετικών αξιολογημένων χαρακτηριστικών του υλικού και των ελέγχων κατά τη διεργασία για την αντικατάσταση των δοκιμών τελικού προϊόντος αποδεικνύεται επιστημονικά·
 - οι συνδυασμένες μετρήσεις κατά τη διεργασία (παράμετροι διεργασίας και χαρακτηριστικά υλικού) και όλα τα άλλα δεδομένα δοκιμών που παράγονται κατά τη διαδικασία παρασκευής συνιστούν αξιόπιστη βάση για τη λήψη απόφασης σχετικά με την αποδέσμευση παρτίδας.
- I.3. Μια στρατηγική δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο ενσωματώνεται και ελέγχεται στο πλαίσιο του συστήματος ποιότητας των φαρμάκων, ιδίως όσον αφορά:
- α) προσωπικό: η εφαρμογή δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο απαιτεί τη συμβολή μιας διατομεακής/ πολυδύναμης ομάδας με σχετική πείρα σε θέματα όπως η μηχανική, η ανάλυση, η χημειομετρική μοντελοποίηση ή η στατιστική·
 - β) στρατηγική ελέγχου: κατά την εφαρμογή δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο, είναι υψίστης σημασίας να διασφαλίζεται η αξιοπιστία των ελέγχων που πραγματοποιούνται κατά τη διαδικασία παρασκευής και η καταλληλότητά τους για τη διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος και της ομοιόμορφης παραγωγής. Η στρατηγική ελέγχου προσαρμόζεται καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής με βάση τις αποκτηθείσες γνώσεις και σύμφωνα με τις αρχές διαχείρισης κινδύνων για την ποιότητα·
 - γ) διαχείριση μεταβολών: οι απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 26 παράγραφος 3 είναι ιδιαίτερα σημαντικές κατά την εφαρμογή δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο·
 - δ) πολιτική επικύρωσης και ελέγχου καταλληλότητας: ο έλεγχος καταλληλότητας και η επικύρωση των μεθόδων ανάλυσης εν σειρά ⁽¹⁾ και επί της γραμμής παραγωγής ⁽²⁾ είναι ιδιαίτερα σημαντικές όταν εφαρμόζονται δοκιμές αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο, και ιδίως όταν χρησιμοποιούνται προηγμένες μέθοδοι ανάλυσης. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στη θέση τοποθέτησης της μήλης δειγματοληψίας εντός του εξοπλισμού παρασκευής·
 - ε) κάθε απόκλιση ή αποτυχία της διαδικασίας διερευνάται διεξοδικά και κάθε δυσμενής τάση μεταβολής που υποδεικνύει αλλαγή στην κατάσταση ελέγχου της διεργασίας, του εξοπλισμού ή των εγκαταστάσεων εξετάζεται κατάλληλα·
 - στ) η διαρκής μάθηση μέσω της συλλογής και ανάλυσης δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός προϊόντος είναι σημαντική. Οι παρασκευαστές αξιολογούν επιστημονικά τα δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων των τάσεων μεταβολής των δεδομένων), προκειμένου να αξιολογήσουν τις ευκαιρίες βελτίωσης της ποιότητας και/ή της ομοιομορφίας. Για την πραγματοποίηση αλλαγών εφαρμόζεται το άρθρο 26 παράγραφος 3.

⁽¹⁾ Ο εξοπλισμός δοκιμών ενσωματώνεται στη γραμμή διεργασίας, και οι αναλύσεις πραγματοποιούνται υπό τις συνθήκες της διεργασίας. Μετά τη μέτρηση, το δείγμα προωθείται συνεχώς ακολουθώντας τη ροή. Αυτή ήταν η αρχική μέθοδος ανάλυσης σε πραγματικό χρόνο.

⁽²⁾ Το δείγμα εξάγεται από τη γραμμή διεργασίας, με στατιστικά αντιπροσωπευτικό τρόπο, και εισάγεται στη ζώνη μέτρησης. Οι συνθήκες μέτρησης είναι παρόμοιες με τις συνθήκες της γραμμής διεργασίας. Μετά τη μέτρηση, το δείγμα μπορεί να αποχετευτεί ως απόβλητο ή να επανεισχθεί στη γραμμή διεργασίας.

I.4. Όταν οι δοκιμές αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο εγκρίνονται στην άδεια κυκλοφορίας, η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται συστηματικά για την αποδέσμευση παρτίδων και δεν μπορεί να αντικατασταθεί από δοκιμές τελικού προϊόντος (εκτός εάν τροποποιηθούν οι όροι της άδειας κυκλοφορίας). Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα των δοκιμών αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο αποτύχουν ή τείνουν προς την αποτυχία, διενεργείται διεξοδική διερεύνηση. Τα αποτελέσματα της διερεύνησης λαμβάνονται δεόντως υπόψη για τη λήψη απόφασης σχετικά με την αποδέσμευση της παρτίδας (η αποδέσμευση αποφασίζεται μόνον εάν διαπιστωθεί ότι το προϊόν συμμορφώνεται με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής). Για τις τάσεις μεταβολής εκτελούνται οι κατάλληλες περαιτέρω ενέργειες.

I.5. Τα χαρακτηριστικά (π.χ. ομοιομορφία του περιεχομένου) που ελέγχονται έμμεσα με εγκεκριμένες δοκιμές αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο αναγράφονται στα πιστοποιητικά ανάλυσης των παρτίδων. Η εγκεκριμένη μέθοδος για τις δοκιμές τελικού προϊόντος αναφέρεται και τα αποτελέσματα δηλώνονται ως «Συμμορφώνεται εάν ελεγχθεί» με υποσημείωση: «Ελέγχθηκε με εγκεκριμένες δοκιμές αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο».

II. ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ

II.1. Παραμετρική αποδέσμευση για τα προϊόντα που υφίστανται τελική αποστείρωση είναι η αποδέσμευση παρτίδας βάσει εξέτασης κρίσιμων παραμέτρων ελέγχου της διεργασίας αντί για δοκιμές του τελικού προϊόντος ως προς τη στειρότητα. Ισχύουν οι απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα I σχετικά με την τελική αποστείρωση.

II.2. Η δοκιμή τελικού προϊόντος ως προς τη στειρότητα παρουσιάζει περιορισμένη ικανότητα εντοπισμού τυχόν μόλυνσης, καθώς χρησιμοποιεί μικρό μόνο αριθμό δειγμάτων σε σχέση με το συνολικό μέγεθος της παρτίδας, αλλά και επειδή τα θρεπτικά υλικά μπορούν να στηρίξουν την ανάπτυξη ορισμένων μόνο, και όχι όλων των μικροοργανισμών. Ως εκ τούτου, η δοκιμή του τελικού προϊόντος ως προς τη στειρότητα επιτρέπει τον εντοπισμό σημαντικών μόνο αστοχιών του συστήματος διασφάλισης της στειρότητας (δηλαδή αστοχιών που έχουν ως αποτέλεσμα τη μόλυνση μεγάλου αριθμού μονάδων προϊόντος ή που καταλήγουν σε μόλυνση από συγκεκριμένους μικροοργανισμούς, ικανούς να αναπτυχθούν στα καθορισμένα θρεπτικά υλικά). Αντιθέτως, τα δεδομένα που προέρχονται από ελέγχους κατά τη διεργασία (π.χ. βιολογικό φορτίο του προϊόντος πριν από την αποστείρωση, περιβαλλοντική παρακολούθηση) και από την παρακολούθηση σχετικών παραμέτρων αποστείρωσης μπορούν να παρέχουν πιο ορθές και χρήσιμες πληροφορίες για την τεκμηρίωση της διασφάλισης της στειρότητας του προϊόντος.

II.3. Η παραμετρική αποδέσμευση μπορεί να εφαρμόζεται μόνο σε προϊόντα που αποστειρώνονται μέσα τον τελικό περιέκτη τους με χρήση υγρής θερμότητας, ξηρής θερμότητας ή ιοντίζουσας ακτινοβολίας (δοσιμετρική αποδέσμευση), σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Επιπλέον, ο παρασκευαστής πρέπει να έχει καλό ιστορικό συμμόρφωσης με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και να εφαρμόζει άρτιο πρόγραμμα διασφάλισης της στειρότητας, ώστε να αποδεικνύεται η σταθερότητα του ελέγχου και της κατανόησης της διεργασίας.

II.4. Το πρόγραμμα διασφάλισης της στειρότητας τεκμηριώνεται και περιλαμβάνει, τουλάχιστον, τον προσδιορισμό και την παρακολούθηση των κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας, την ανάπτυξη και την επικύρωση του κύκλου αποστείρωσης, την επικύρωση της ακεραιότητας του περιέκτη / της συσκευασίας, τον έλεγχο βιολογικού φορτίου, το πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης και σχετικές πτυχές που αφορούν το προσωπικό, τους χώρους, τον εξοπλισμό και τις παροχές.

II.5. Η διαχείριση κινδύνου αποτελεί ουσιώδη πτυχή της παραμετρικής αποδέσμευσης και επικεντρώνεται στον μετριασμό των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο αποτυχίας στην επίτευξη και τη διατήρηση της στειρότητας κάθε μονάδας κάθε παρτίδας. Εάν μελετάται η εφαρμογή παραμετρικής αποδέσμευσης σε νέο προϊόν ή διεργασία, διενεργείται εκτίμηση κινδύνου κατά την ανάπτυξη της διεργασίας, συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης των δεδομένων παραγωγής από υφιστάμενα προϊόντα, κατά περίπτωση. Εάν μελετάται η εφαρμογή σε υφιστάμενο προϊόν ή διεργασία, η εκτίμηση κινδύνου περιλαμβάνει αξιολόγηση ιστορικών δεδομένων.

II.6. Το προσωπικό που συμμετέχει στη διαδικασία παραμετρικής αποδέσμευσης διαθέτει πείρα στους ακόλουθους τομείς: μικροβιολογία, διασφάλιση στειρότητας, μηχανική, παραγωγή και αποστείρωση. Τεκμηριώνονται τα προσόντα, η πείρα και η κατάρτιση του προσωπικού που ασχολείται με την παραμετρική αποδέσμευση.

II.7. Κάθε προτεινόμενη αλλαγή που ενδέχεται να επηρεάσει τη διασφάλιση της στειρότητας αντιμετωπίζεται σύμφωνα με το άρθρο 26 παράγραφος 3 από κατάλληλο προσωπικό που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και πείρα στη διασφάλιση στειρότητας.

- II.8. Για την υποστήριξη της παραμετρικής αποδέσμευσης αναπτύσσεται πρόγραμμα παρακολούθησης του βιολογικού φορτίου πριν από την αποστείρωση για το προϊόν και για το υλικό στοιχειώδους συσκευασίας. Εκτελείται παρακολούθηση για κάθε παρτίδα και οι θέσεις δειγματοληψίας των γεμισμένων μονάδων πριν από την αποστείρωση βασίζονται στο σενάριο χειρίστης περίπτωσης και είναι αντιπροσωπευτικές της παρτίδας. Όλοι οι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται ταυτοποιούνται ώστε να επιβεβαιώνεται ότι δεν πρόκειται για σποριογόννα μικρόβια που ενδέχεται να είναι πιο ανθεκτικά στη διαδικασία αποστείρωσης.
- II.9. Η κατάλληλη μέτρηση των κρίσιμων παραμέτρων διεργασίας κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης αποτελεί κρίσιμη απαίτηση σε ένα πρόγραμμα παραμετρικής αποδέσμευσης. Τα πρότυπα που χρησιμοποιούνται για τα όργανα μέτρησης διεργασιών προσδιορίζονται και η βαθμονόμηση ανάγεται σε εθνικά ή διεθνή πρότυπα.
- II.10. Οι κρίσιμες παράμετροι της διεργασίας επιλέγονται, ορίζονται και υποβάλλονται σε περιοδική επαναξιολόγηση. Τα εύρη λειτουργίας αναπτύσσονται με βάση τη διεργασία αποστείρωσης, τη δυναμικότητα της διεργασίας, τα όρια ανοχών της βαθμονόμησης και την κρισιμότητα των παραμέτρων.
- II.11. Η τακτική παρακολούθηση του κλιβάνου αποστείρωσης αποδεικνύει ότι οι επικυρωμένες συνθήκες που είναι αναγκαίες για τη διενέργεια της καθορισμένης διεργασίας επιτυγχάνονται σε κάθε κύκλο. Οι κρίσιμες διεργασίες παρακολουθούνται χωριστά κατά τη φάση αποστείρωσης.
- II.12. Τηρείται αρχείο αποστείρωσης το οποίο περιλαμβάνει όλες τις κρίσιμες παραμέτρους της διεργασίας. Τα αρχεία αποστείρωσης ελέγχονται ως προς τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητα συστήματα. Τα συστήματα αυτά μπορούν να αποτελούνται από δύο άτομα ή από ένα επικυρωμένο σύστημα πληροφορικής συν ένα άτομο.
- II.13. Αφού εγκριθεί η χρήση παραμετρικής αποδέσμευσης στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας, οι αποφάσεις για την αποδέσμευση ή την απόρριψη μιας παρτίδας βασίζονται στις εγκεκριμένες προδιαγραφές και στην επανεξέταση κρίσιμων δεδομένων ελέγχου της διεργασίας. Οι τακτικοί έλεγχοι του κλιβάνου αποστείρωσης, οι αλλαγές, οι αποκλίσεις, οι απρόβλεπτες και οι προγραμματισμένες δραστηριότητες συντήρησης καταγράφονται, αξιολογούνται και εγκρίνονται πριν από την αποδέσμευση των προϊόντων για διάθεση στην αγορά. Τυχόν μη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές παραμετρικής αποδέσμευσης δεν μπορεί να αγνοηθεί βάσει αποτελεσμάτων δοκιμών στεριότητας.