



ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

17 Σεπτεμβρίου 2024

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 5215

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. απόφ. 0-246/8η/20.6.2024

Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση.

ΤΟ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Έχοντας υπόψη:

1. Την παρ. 2 του άρθρου 4 της υπό στοιχεία Δ3(α)/14709/21-3-2018 (Β' 1152) κοινής υπουργικής απόφασης.

2. Το άρθρο 2 τις περ. β) και δ) της παρ. 1 και την παρ. 10 του άρθρου 3 και την περ. 6 της παρ. 1 του άρθρου 6 του ν. 1316/1983 (Α' 3).

3. Την υπό στοιχεία Δ.ΥΓ.3α/Γ.Π. 32221/2013 απόφαση (Β' 1049) περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ (1.311 28-11-2001).

4. Τον Κανονισμό 536/2014/ΕΚ «Κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.».

5. Την Τ.Ε. 5/2024 Εισήγηση του Τμήματος Επιθεώρησης του ΕΟΦ.

6. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

1. Να εγκριθούν οι λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση.

2. Την κατάργηση του Παραρτήματος 13 «Υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα» της υπό στοιχεία 0-833/18η/6.10.2008 (Β' 135/2009) απόφασης ΔΣ ΕΟΦ, όπως προστέθηκε με την υπ' αρ. 62060/2010 απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ (Β' 1586).

Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο της παρ. 1 του άρθρου 63 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται στο δεύτερο εδάφιο της παρ. 1 του άρθρου 63, του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014¹.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές συμπληρώνουν τον κατ' εξουσιοδότηση Κανονισμό (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, της 23ης Μαΐου 2017, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα² που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και ρυθμίσεις για επιθεωρήσεις που έχουν ως νομική βάση το πρώτο εδάφιο της παρ. 1 του άρθρου 63 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές καθορίζουν κατάλληλα εργαλεία για την αντιμετώπιση ειδικών ζητημάτων που αφορούν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα όσον αφορά τους Κανόνες Καλής Παραγωγής. Τα εργαλεία είναι ευέλικτα ώστε να παρέχουν αλλαγές καθώς αυξάνεται η γνώση της διεργασίας και είναι κατάλληλα για το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος.

Το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται στο άρθρο 2 παρ. 5 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 ως φαρμακευτικό προϊόν το οποίο δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως προϊόν αναφοράς, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, σε μια κλινική δοκιμή και η παραγωγή, ορίζεται ως η ολική και μερική παραγωγή, καθώς και οι διάφορες διεργασίες διάιρεσης, συσκευασίας και επισήμανσης (συμπεριλαμβανομένης της τυφλοποίησης) στο άρθρο 2, παρ. 24 του εν λόγω Κανονισμού.

Το άρθρο 63, παρ. 1 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 προβλέπει ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται με την εφαρμογή παρασκευαστικής πρα-

¹ Κανονισμός (ΕΕ) 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ (ΕΕ L 158 της 27.5.2014, σ. 1).

² Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, της 23ης Μαΐου 2017, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή παρασκευαστική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και ρυθμίσεων για τις επιθεωρήσεις (ΕΕ L 238/12 της 16.9.2017).

κτικής, η οποία διασφαλίζει την ποιότητα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφάλεια του συμμετέχοντα και η αξιοπιστία και η ευρωστία των κλινικών δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή («Κανόνες Καλής Παραγωγής»).

Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα καθορίζονται στον κατ' εξουσιοδότηση Κανονισμό (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής και στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές.

Επιπλέον, κατά περίπτωση, οι παραγωγοί και οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 47, δεύτερο εδάφιο της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ³, οι οποίες δημοσιεύονται από την Επιτροπή στον «Οδηγό Κανόνων Καλής Παραγωγής για τα φαρμακευτικά προϊόντα και για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα» (EudraLex, τόμος 4). Παραδείγματα εφαρμοστέων τμημάτων του EudraLex, τόμος 4 για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία δεν αναφέρονται ρητά στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές, είναι το μέρος I κεφάλαια 2 και 6 και το μέρος III.

Όσον αφορά την EudraLex, τόμος 4, μέρος II, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο κανονισμός (ΕΕ) 536/2014 δεν θεσπίζει απαιτήσεις κανόνων καλής παραγωγής για τις δραστικές ουσίες υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κλινική δοκιμή για την υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, θα πρέπει να εξεταστεί το μέρος II του EudraLex, τόμος 4. Οι διαδικασίες πρέπει να είναι ευέλικτες ώστε να προβλέπουν αλλαγές καθώς αυξάνεται η γνώση της διεργασίας και είναι κατάλληλες για το στάδιο ανάπτυξης των προϊόντων.

Στις κλινικές δοκιμές μπορεί να υπάρχει πρόσθετος κίνδυνος για τους συμμετέχοντες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Η εφαρμογή Κανόνων Καλής Παραγωγής για την παραγωγή και την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων αποσκοπεί να εξασφαλίσει ότι οι συμμετέχοντες δεν εκτίθενται σε αδικαιολόγητο κίνδυνο και ότι τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών δεν επηρεάζονται από την ανεπαρκή ποιότητα, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα που προκύπτει από μη ικανοποιητική παραγωγή ή εισαγωγή. Επίσης, αποσκοπεί στη διασφάλιση της συνοχής μεταξύ των παρτίδων του ίδιου υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται στις ίδιες ή διαφορετικές κλινικές δοκιμές και της επαρκούς τεκμηρίωσης και αιτιολόγησης των μεταβολών κατά την ανάπτυξη ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

Η παραγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων συνεπάγεται πρόσθετη πολυπλοκότητα σε σχέση με τα εγκεκριμένα φάρμακα λόγω έλλειψης σταθερών συνηθειών, ποικιλίας σχεδίων κλινικών δοκιμών και επακόλουθων σχεδίων συσκευασίας. Η τυχαιοποίηση και η τυφλοποίηση προσθέτουν σε αυτή την πολυπλοκότητα

τα αυξημένο κίνδυνο διασταυρούμενης μόλυνσης και ανάμειξης του προϊόντος. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει ελλιπής γνώση της δραστηριότητας και της τοξικότητας του προϊόντος και έλλειψη πλήρους επικύρωσης αξιοπιστίας της διεργασίας. Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιούνται εγκεκριμένα προϊόντα τα οποία έχουν επανασυσκευασθεί ή τροποποιηθεί με κάποιο τρόπο. Οι προκλήσεις αυτές απαιτούν προσωπικό με πλήρη κατανόηση και κατάρτιση στην εφαρμογή των Κανόνων Καλής Παραγωγής στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Η αυξημένη πολυπλοκότητα στις εργασίες παραγωγής απαιτεί ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό σύστημα ποιότητας.

Για να μπορούν οι παραγωγοί να εφαρμόζουν και να συμμορφώνονται με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, απαιτείται συνεργασία μεταξύ παραγωγών και χορηγών κλινικών δοκιμών. Η εν λόγω συνεργασία θα πρέπει να περιγράφεται σε τεχνική συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού, όπως αναφέρεται στην αιτιολογική σκέψη 4 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569.

1. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές ισχύουν για την παραγωγή ή την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.

Για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών, το άρθρο 16 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής ορίζει ότι οι απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής προσαρμόζονται στα ειδικά χαρακτηριστικά των εν λόγω προϊόντων σύμφωνα με προσέγγιση βάσει κινδύνου και συνάδουν με τις ορθές απαιτήσεις παραγωγής που ισχύουν για τα εγκεκριμένα φάρμακα προηγμένης θεραπείας. Οι προσαρμογές αυτές εξετάζονται στις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών⁴. Ως εκ τούτου, αυτές οι λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση δεν εφαρμόζονται στην παραγωγή ή εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων προηγμένης θεραπείας.

Η ανασύσταση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων δεν θεωρείται παραγωγή, και, ως εκ τούτου, δεν καλύπτεται από την παρούσα κατευθυντήρια γραμμή.

Η ανασύσταση νοείται ως η απλή διεργασία διάλυσης ή διασποράς του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για χορήγηση του προϊόντος σε συμμετέχοντα στη δοκιμή, ή αραίωση ή ανάμειξη του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος με κάποια άλλη(-ες) χρησιμοποιούμενη(-ες) ουσία(-ες) ως όχημα με σκοπό τη χορήγηση του σε υποκείμενο της δοκιμής.

Η ανασύσταση δεν είναι η ανάμειξη διαφόρων συστατικών, συμπεριλαμβανομένης της δραστικής ουσίας, για την παραγωγή του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος. Ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να

³ Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κωδικός για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L311 της 28.11.201, σ. 67).

⁴ Κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, Eudralex τόμος 4, μέρος IV

υπάρχει πριν από μια διεργασία που ορίζεται ως ανασύσταση.

Η διεργασία ανασύστασης πρέπει να πραγματοποιηθεί χρονικά όσο το δυνατόν εγγύτερα στη χορήγηση και πρέπει να ορίζεται στον φάκελο της αίτησης κλινικής δοκιμής και να τεκμηριώνεται στο χώρο της κλινικής δοκιμής.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές δεν εφαρμόζονται στις διεργασίες που αναφέρονται στο άρθρο 61 παρ. 5 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Οι εν λόγω διεργασίες θα πρέπει να υπόκεινται από τα κράτη μέλη σε κατάλληλες και αναλογικές απαιτήσεις για τη διασφάλιση της ασφάλειας, της αξιοπιστίας και της ευρωστίας των δεδομένων που προέκυψαν από την κλινική δοκιμή.

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Το φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας που απαιτείται από τον παραγωγό σύμφωνα με το άρθρο 5 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής και σχεδιάζεται, εγκαθίστανται και επιβεβαιώνεται από τον παραγωγό θα πρέπει να περιγράφεται σε γραπτές διαδικασίες, λαμβάνοντας υπόψη το EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 1, κατά περίπτωση, για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι προδιαγραφές του προϊόντος και οι οδηγίες παραγωγής μπορούν να τροποποιηθούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, αλλά ο πλήρης έλεγχος και η ιχνηλασιμότητα των αλλαγών θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να διατηρούνται. Οι αποκλίσεις από τυχόν προκαθορισμένες προδιαγραφές και οδηγίες θα πρέπει να είναι καταγεγραμμένες, να διερευνώνται και διορθωτικά και προληπτικά μέτρα να εφαρμόζονται, όπου απαιτείται.

Η επιλογή, η αξιολόγηση, η έγκριση και η διατήρηση των προμηθευτών πρώτων υλών, μαζί με την αγορά και την αποδοχή τους, θα πρέπει να τεκμηριώνονται ως μέρος του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας για την εξασφάλιση της ακεραιότητας της εφοδιαστικής αλυσίδας και την προστασία κατά των ψευδεπίγραφων προϊόντων. Το επίπεδο εποπτείας θα πρέπει να είναι ανάλογο προς τους κινδύνους που προκαλούνται από τα μεμονωμένα υλικά, λαμβάνοντας υπόψη την πηγή τους, την διεργασία παραγωγής, την πολυπλοκότητα της εφοδιαστικής αλυσίδας και την τελική χρήση που έχει το υλικό στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Τα υποστηρικτικά στοιχεία για κάθε έγκριση προμηθευτή και υλικού θα πρέπει να τεκμηριώνεται και να διατηρείται.

2.1. Φάκελος προδιαγραφών προϊόντος

Ο φάκελος προδιαγραφών προϊόντος, υπό το πρίσμα του άρθρου 2 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής συγκεντρώνει και περιέχει όλα τα ουσιώδη έγγραφα αναφοράς, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα και την άδεια κλινικής δοκιμής. Οι φάκελοι προδιαγραφών προϊόντων είναι ένα από τα βασικά στοιχεία του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας.

Τα εφαρμοστέα τμήματα του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να είναι διαθέσιμα κατά την έναρξη της παραγωγής της πρώτης παρτίδας υπό έρευνα φαρμακευτικού για κλινική δοκιμή.

Ο φάκελος προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιείται συνεχώς κατά την εξέλιξη της ανάπτυξης του προϊόντος, εξασφαλίζοντας την κατάλληλη ιχνηλασιμότητα στις προηγούμενες εκδόσεις. Θα πρέπει να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει τουλάχιστον στα ακόλουθα έγγραφα:

- i. Προδιαγραφές και αναλυτικές μέθοδοι για τα αρχικά υλικά, τα υλικά συσκευασίας, το ενδιάμεσο προϊόν, χύμα προϊόν και τελικό προϊόν.
- ii. Μέθοδοι παραγωγής.
- iii. Δοκιμές και μέθοδοι κατά τη διεργασία.
- iv. Εγκεκριμένο αντίγραφο ετικέτας.
- v. Τις σχετικές εγκρίσεις κλινικών δοκιμών και τις τροποποιήσεις τους, το πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών και τους κωδικούς τυχαίοποίησης, κατά περίπτωση.
- vi. Τις σχετικές τεχνικές συμφωνίες με τους δότες και δέκτες συμβολαίων, ανάλογα με την περίπτωση.
- vii. Σχέδιο σταθερότητας και εκθέσεις.
- viii. Λεπτομέρειες των σχεδίων και των ρυθμίσεων για τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης.
- ix. Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς.
- x. Λεπτομέρειες της εφοδιαστικής αλυσίδας, συμπεριλαμβανομένων των εγκαταστάσεων παραγωγής, συσκευασίας, επισήμανσης και δοκιμών για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, κατά προτίμηση με τη μορφή ολοκληρωμένου διαγράμματος.

Αυτός ο κατάλογος εγγράφων δεν είναι ούτε εξαντλητικός ούτε αποκλειστικός. Το περιεχόμενο του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος θα ποικίλλει ανάλογα με το προϊόν και το στάδιο ανάπτυξης.

Όταν πραγματοποιούνται διαφορετικά στάδια παραγωγής σε διαφορετικές τοποθεσίες υπό την ευθύνη διαφορετικών ειδικευμένων προσώπων, είναι αποδεκτό να διατηρούνται χωριστοί φάκελοι που περιορίζονται σε πληροφορίες σχετικές με τις δραστηριότητες στις αντίστοιχες τοποθεσίες. Η μονάδα παραγωγής θα πρέπει να έχει πρόσβαση στην αναγκαία τεκμηρίωση του φακέλου των προδιαγραφών του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών, ώστε να είναι δυνατή η εκτέλεση των σχετικών δραστηριοτήτων.

3. ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Οι απαιτήσεις όσον αφορά το προσωπικό ορίζονται στο άρθρο 6 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη το EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 2, ανάλογα με την περίπτωση. Όλο το προσωπικό που ασχολείται με την παραγωγή, την εισαγωγή, την αποθήκευση ή τον χειρισμό των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στις ειδικές απαιτήσεις για αυτούς τους τύπους προϊόντων. Ακόμη και όταν ο αριθμός του προσωπικού που ασχολείται με την παραγωγή ή την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων είναι μικρός, θα πρέπει, για κάθε παρτίδα, να υπάρχουν χωριστά άτομα υπεύθυνα για την παραγωγή και τον ποιοτικό έλεγχο.

Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να πληροί τις προϋποθέσεις χαρακτηρισμού που ορίζονται στο άρθρο 49 παρ. 2 και 3 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, σύμφωνα με το άρθρο 61 παρ. 2 στοιχείο β) του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Οι αρμοδιότητες του ειδικευμένου προσώπου ορίζονται στο άρθρο 62 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2015 και αναλύονται περαιτέρω στο άρθρο 12 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

Το ειδικευμένο πρόσωπο που πιστοποιεί την τελική παρτίδα υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για χρήση στην κλινική δοκιμή θα πρέπει να διασφαλίζει ότι υπάρχουν συστήματα που πληρούν τις απαιτήσεις των κανόνων καλής παραγωγής και θα πρέπει να έχει ευρεία γνώση της φαρμακευτικής ανάπτυξης, των διεργασιών κλινικών δοκιμών και της εφοδιαστικής αλυσίδας της σχετικής παρτίδας.

4. ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Η τοξικότητα, η δραστηριότητα ή η πιθανή ευαισθητοποίηση ενδέχεται να μην είναι πλήρως κατανοητά για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα και αυτό ενισχύει την ανάγκη ελαχιστοποίησης όλων των κινδύνων διασταυρούμενης μόλυνσης. Ο σχεδιασμός του εξοπλισμού και των εγκαταστάσεων, οι μέθοδοι επιθεώρησης/δοκιμής και τα όρια αποδοχής που πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά τον καθαρισμό θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν τη φύση αυτών των κινδύνων και να λαμβάνουν υπόψη τις αρχές διαχείρισης του κινδύνου στην ποιότητα που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος I, κεφάλαια 3 και 5.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, κατά περίπτωση, η παραγωγή σε καμπάνιες (campaign manufacturing). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαλυτότητα του προϊόντος στις αποφάσεις σχετικά με την επιλογή του διαλύτη καθαρισμού.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται διεργασία διαχείρισης του κινδύνου στην ποιότητα, η οποία περιλαμβάνει δραστηριότητα και τοξικολογική αξιολόγηση, για την αξιολόγηση και τον έλεγχο των κινδύνων διασταυρούμενης επιμόλυνσης που παρουσιάζουν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται. Στους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη περιλαμβάνονται:

- i. σχεδιασμός και χρήση εγκαταστάσεων/εξοπλισμού·
- ii. ροή προσωπικού και υλικών·
- iii. μικροβιολογικοί έλεγχοι·
- iv. φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστηρικής ουσίας·
- v. χαρακτηριστικά της διεργασίας·
- vi. διεργασίες καθαρισμού·
- vii. αναλυτικές ικανότητες σε σχέση με τα σχετικά όρια που καθορίζονται από την αξιολόγηση των υπό έρευνα φαρμάκων.

Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός αναμένεται να έχουν αξιολογηθεί ως προς την καταλληλότητα τους σύμφωνα με το EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 15.

5. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Η τεκμηρίωση θα πρέπει να παράγεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος I, κεφάλαιο 4. Η περίοδος διατήρησης των οδηγιών και των αρχείων που απαιτούνται για την απόδειξη της συμμόρφωσης με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τον τύπο του εγγράφου, ενώ παράλληλα θα πρέπει να συμμορφώνεται με την απαίτηση του άρθρου 8 του

κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, κατά περίπτωση. Σύμφωνα με το άρθρο 8 παρ. 1 του προαναφερθέντος κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού, η τεκμηρίωση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τον φάκελο προδιαγραφών προϊόντος. Τα έγγραφα που αποτελούν μέρος του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος διατηρούνται για περίοδο τουλάχιστον 5 ετών, όπως απαιτείται από το άρθρο 8 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού.

Ο χορηγός έχει συγκεκριμένες αρμοδιότητες για τη διατήρηση εγγράφων του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με το άρθρο 58 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και υποχρεούται να διατηρεί τα εν λόγω έγγραφα για τουλάχιστον 25 έτη μετά το τέλος της δοκιμής. Εάν ο χορηγός και ο παραγωγός δεν είναι η ίδια οντότητα, ο χορηγός πρέπει να προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις με τον παραγωγό για να εκπληρώσει την απαίτηση του χορηγού να διατηρήσει τον κύριο φάκελο της κλινικής δοκιμής. Οι ρυθμίσεις για τη διατήρηση των εν λόγω εγγράφων και το είδος των εγγράφων που πρέπει να διατηρούνται θα πρέπει να καθορίζονται σε συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού.

5.1 Προδιαγραφές και οδηγίες

Οι προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες, τα άμεσα υλικά συσκευασίας, τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα χύμα προϊόντα και τα τελικά προϊόντα, την συνταγή παραγωγής και οι οδηγίες επεξεργασίας και συσκευασίας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πληρέστερες, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης γνώσεων. Θα πρέπει να επανεξεταστούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και να επικαιροποιηθούν ανάλογα όπως απαιτείται. Κάθε νέα έκδοση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα τελευταία δεδομένα, την τρέχουσα τεχνολογία που χρησιμοποιείται, τις κανονιστικές εξελίξεις και τις εξελίξεις της Φαρμακοποιίας και θα πρέπει να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα του προηγούμενου εγγράφου. Τυχόν αλλαγές θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με γραπτή διαδικασία η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζει τυχόν επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος, όπως η σταθερότητα και η βιοϊσοδυναμία. Η διεργασία έγκρισης των οδηγιών και των τροποποιήσεων τους περιλαμβάνει υπεύθυνο προσωπικό στη μονάδα παραγωγής.

Θα πρέπει να καταγράφονται οι λόγοι για τις αλλαγές και να διερευνώνται και να τεκμηριώνονται πλήρως οι συνέπειες μιας αλλαγής στην ποιότητα των προϊόντων και σε τυχόν εν εξελίξει κλινικές δοκιμές.

5.2 Εντολή

Ο παραγωγός θα πρέπει να διατηρεί την εντολή για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα στο πλαίσιο της τεκμηρίωσης της παρτίδας. Η εντολή θα πρέπει να αιτείται την επεξεργασία ή/και τη συσκευασία ορισμένου αριθμού μονάδων ή/και τη διανομή τους και να δοθεί από ή για λογαριασμό του χορηγού στον παραγωγό. Η εντολή θα πρέπει να είναι γραπτή, αν και μπορεί να διαβιβάζεται με ηλεκτρονικά μέσα, και να είναι αρκετά ακριβής ώστε να αποφεύγεται οποιαδήποτε ασάφεια. Θα πρέπει να εγκρίνεται επίσημα από τον χορηγό ή τον αντιπρόσωπο του και να παραπέμπει στον φάκελο των

προδιαγραφών προϊόντος και στο σχετικό πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής, ανάλογα με την περίπτωση.

5.3 Συνταγή παραγωγής και οδηγίες επεξεργασίας

Για κάθε εργασία παραγωγής ή προμήθειας θα πρέπει να υπάρχουν σαφείς και επαρκείς γραπτές οδηγίες και γραπτά αρχεία που καταρτίζονται με τη χρήση των ειδικών πληροφοριών κλινικής μελέτης που περιγράφονται λεπτομερώς στον φάκελο των προδιαγραφών του προϊόντος. Τα αρχεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την προετοιμασία της τελικής έκδοσης των εγγράφων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στη συνήθη παραγωγή μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Οι σχετικές πληροφορίες του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη σύνταξη των λεπτομερών γραπτών οδηγιών σχετικά με την επεξεργασία, τη συσκευασία, τις δοκιμές ποιοτικού ελέγχου και την αποθήκευση, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών αποθήκευσης.

5.4 Οδηγίες συσκευασίας

Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα συσκευάζονται συνήθως με ατομικό τρόπο για κάθε συμμετέχοντα που περιλαμβάνεται στην κλινική δοκιμή. Ο αριθμός των μονάδων που συσκευάζονται θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη των εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των μονάδων που είναι απαραίτητες για τη διενέργεια ποιοτικού ελέγχου και για τη διατήρηση τυχόν δειγμάτων διατήρησης. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται απολογισμοί ώστε να διασφαλίζεται ότι η σωστή ποσότητα κάθε προϊόντος που απαιτείται έχει ληφθεί υπόψη σε κάθε στάδιο της επεξεργασίας.

Οι διαδικασίες θα πρέπει να περιγράφουν τις προδιαγραφές, την δημιουργία, τις δοκιμές, την ασφάλεια, τη διανομή, τον χειρισμό και τη διατήρηση οποιουδήποτε κωδικού τυχαίοποίησης που χρησιμοποιείται για τη συσκευασία των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και του μηχανισμού διακοπής του κωδικού. Θα πρέπει να τηρούνται τα κατάλληλα αρχεία.

5.5 Αρχεία παρτίδων

Τα αρχεία των παρτίδων πρέπει να τηρούνται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να προσδιορίζεται με ακρίβεια η ακολουθία των εργασιών. Τα αρχεία αυτά θα πρέπει να περιέχουν τυχόν σχετικές παρατηρήσεις που να δικαιολογούν τις χρησιμοποιούμενες διαδικασίες και τυχόν αλλαγές, να βελτιώνουν τη γνώση του προϊόντος, να αναπτύσσουν τις εργασίες παραγωγής και να τεκμηριώνουν αποκλίσεις από προκαθορισμένες απαιτήσεις.

Τα αρχεία παραγωγής παρτίδων θα πρέπει να τηρούνται από τον παραγωγό για τουλάχιστον 5 έτη μετά την ολοκλήρωση ή την επίσημη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής στην οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα, όπως ορίζεται στο άρθρο 8 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

6. ΠΑΡΑΓΩΓΗ

6.1 Υλικά συσκευασίας

Οι προδιαγραφές και οι έλεγχοι ποιότητας θα πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρα για την αποφυγή ακούσιας αποτυφλοποίησης λόγω αλλαγών στην εμφάνιση μεταξύ διαφορετικών παρτίδων υλικών συσκευασίας.

6.2 Εργασίες παραγωγής

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, οι κρίσιμες παράμετροι θα πρέπει να προσδιορίζονται και οι έλεγχοι κατά τη διεργασία (in process) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κυρίως για τον έλεγχο της διαδικασίας. Οι προσωρινές παράμετροι παραγωγής και οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διεργασίας μπορούν να συναχθούν από προηγούμενη εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που αποκτήθηκε από προηγούμενες εργασίες ανάπτυξης. Απαιτείται προσεκτική εξέταση από το βασικό προσωπικό προκειμένου να διατυπωθούν οι απαραίτητες οδηγίες και να προσαρμόζονται συνεχώς στην εμπειρία που αποκτήθηκε στην παραγωγή. Οι παράμετροι που προσδιορίζονται και ελέγχονται θα πρέπει να αιτιολογούνται με βάση τη γνώση που είναι διαθέσιμη εκείνη τη στιγμή. Σύμφωνα με το άρθρο 9 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού, η διαδικασία παραγωγής δεν πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία στον βαθμό που απαιτείται για τη συνήθη παραγωγή, αλλά να επικυρώνεται για την αξιοπιστία στο σύνολο της, στον βαθμό που ενδείκνυται, λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος. Θα πρέπει να τεκμηριώνεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 15. Το άρθρο 9 (παρ. 3) του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής ορίζει επίσης ότι ο παραγωγός προσδιορίζει τα στάδια της διεργασίας που διασφαλίζουν την ασφάλεια του συμμετέχοντα, καθώς και την αξιοπιστία και την ευρωστία των δεδομένων των κλινικών δοκιμών που παράγονται στην κλινική μελέτη. Για την αποφυγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης, θα πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες καθαρισμού και αναλυτικές μέθοδοι για την επαλήθευση της διαδικασίας καθαρισμού.

Για τα στείρα προϊόντα, η επικύρωση αξιοπιστίας των διεργασιών αποστείρωσης θα πρέπει να ακολουθεί τα ίδια πρότυπα με τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα και να λαμβάνει υπόψη τις αρχές για την παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων όπως περιγράφονται με λεπτομέρεια στο EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 1. Ομοίως, όταν απαιτείται, θα πρέπει να αποδεικνύεται η αδρανοποίηση/απομάκρυνση του ιού και η απομάκρυνση άλλων προσμείξεων βιολογικής προέλευσης, ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των βιοτεχνολογικά παραγόμενων και βιολογικών προϊόντων ακολουθώντας τις επιστημονικές αρχές και τεχνικές που ορίζονται στις διαθέσιμες οδηγίες στον τομέα αυτό.

Η επικύρωση αξιοπιστίας των άσηπτων διεργασιών παρουσιάζει ειδικά προβλήματα όταν το μέγεθος της παρτίδας είναι μικρό· στις περιπτώσεις αυτές, ο αριθμός των μονάδων που γεμίζονται μπορεί να είναι ο μέγιστος αριθμός των γεμισμένων μονάδων παραγωγής. Εάν είναι εφικτό, και κατά τα άλλα συνάδει με την προσομοίωση της διαδικασίας, ένας μεγαλύτερος αριθμός μονάδων θα πρέπει να πληρωθεί με θεραπευτικά μέσα για να παρέχει μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα που προέκυψαν. Η πλήρωση και η σφράγιση είναι συχνά μια χειροκίνητη ή ημι-αυτοματοποιημένη λειτουργία που παρουσιάζει μεγάλες προκλήσεις στη στεριότητα, επομένως θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στην

εκπαίδευση του χειριστή και στην επικύρωση αξιοπιστίας της άσηπτης τεχνικής του κάθε χειριστή.

6.3 Τροποποίηση προϊόντων σύγκριση

Σε περίπτωση τροποποίησης ενός προϊόντος, θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (π.χ. σταθερότητα, συγκριτική διαλυτοποίηση ή βιοδιαθεσιμότητα) για να αποδειχθεί ότι οι αλλαγές αυτές δεν μεταβάλλουν σημαντικά τα αρχικά ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος.

Η ημερομηνία λήξης που αναφέρεται για το προϊόν σύγκρισης στην αρχική του συσκευασία ενδέχεται να μην ισχύει για το προϊόν όταν έχει ανασυσκευασθεί σε διαφορετικό περιέκτη που ενδέχεται να μην προσφέρει ισοδύναμη προστασία ή να είναι συμβατό με το προϊόν. Θα πρέπει να καθορίζεται κατάλληλη ημερομηνία επανελέγχου, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση του προϊόντος, τα χαρακτηριστικά του περιέκτη και τις συνθήκες αποθήκευσης στις οποίες μπορεί να υποβληθεί το προϊόν, από τον χορηγό ή για λογαριασμό του χορηγού. Η ημερομηνία αυτή θα πρέπει να αιτιολογείται και να μην είναι μεταγενέστερη της ημερομηνίας λήξης της αρχικής συσκευασίας. Θα πρέπει να υπάρχει συμβατότητα της ημερομηνίας λήξης και της διάρκειας της κλινικής δοκιμής.

Ένα δείγμα αναφοράς του προϊόντος σύγκρισης, το οποίο έχει ανασυσκευασθεί ή ενκαψυλωθεί για λόγους τυφλοποίησης, θα πρέπει να λαμβάνεται σε σημείο αντιπροσωπευτικό της πρόσθετης επεξεργασίας και να διατηρείται, δεδομένου ότι το πρόσθετο στάδιο επεξεργασίας θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στη σταθερότητα ή να απαιτείται για σκοπούς ταυτοποίησης σε περίπτωση ποιοτικής διερεύνησης ελαττωμάτων, η οποία δεν θα καλυπτόταν από το δείγμα που διατίθεται στο εμπόριο.

6.4 Διεργασίες Τυφλοποίησης

Όταν τα προϊόντα τυφλοποιούνται, θα πρέπει να υπάρχουν συστήματα που να εξασφαλίζουν ότι η τυφλοποίηση επιτυγχάνεται και διατηρείται, επιτρέποντας παράλληλα την ταυτοποίηση των «τυφλοποιημένων» προϊόντων, όταν είναι απαραίτητο, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών παρτίδων των προϊόντων πριν από τυφλοποίησης. Η ταχεία ταυτοποίηση του προϊόντος θα πρέπει επίσης να είναι δυνατή σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Όταν έχει ανατεθεί στον παραγωγό η ευθύνη για την παραγωγή κωδικών τυχαιοποίησης, ο παραγωγός θα πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα στο αρμόδιο προσωπικό του χώρου του υπεύθυνου ερευνητή, να διαθέτει τις πληροφορίες αποτυφλοποίησης, πριν από την παράδοση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων.

Όταν τα προϊόντα τυφλοποιούνται, η ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί θα πρέπει να αναφέρεται στην ημερομηνία λήξης του προϊόντος με τη συντομότερη λήξη, έτσι ώστε να διατηρείται η τυφλοποίηση.

6.5 Συσκευασία

Κατά τη διάρκεια της συσκευασίας των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, μπορεί να είναι απαραίτητος ο χειρισμός διαφορετικών προϊόντων στην ίδια γραμμή συσκευασίας ταυτόχρονα. Ο κίνδυνος ακούσιας ανάμειξης του προϊόντος (mix-ups) πρέπει να ελαχιστοποιείται με τη χρήση κατάλληλων διαδικασιών και/ή ειδικευμένου εξοπλισμού, ανάλογα με την περίπτωση, και με τη

σχετική εκπαίδευση του προσωπικού. Η τεκμηρίωση πρέπει να είναι επαρκής ώστε να αποδεικνύεται ότι διατηρήθηκε ο κατάλληλος διαχωρισμός κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε εργασιών συσκευασίας.

Η συσκευασία και η επισήμανση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων είναι πιθανό να είναι πιο περίπλοκες και πιο επιρρεπείς σε σφάλματα τα οποία είναι επίσης πιο δύσκολο να εντοπιστούν από ό,τι για τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται τυφλοποιημένα προϊόντα με παρόμοια εμφάνιση. Οι προφυλάξεις κατά της λανθασμένης επισήμανσης, όπως ο απολογισμός, η εκκαθάριση γραμμής, οι έλεγχοι κατά τον έλεγχο της διαδικασίας από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό θα πρέπει να εντατικοποιηθούν ανάλογα. Η συσκευασία πρέπει να εξασφαλίζει ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παραμένουν σε καλή κατάσταση κατά τη μεταφορά και αποθήκευση σε ενδιάμεσους προορισμούς. Κάθε άνοιγμα ή παραποίηση της εξωτερικής συσκευασίας κατά τη διάρκεια της μεταφοράς θα πρέπει να είναι ευδιάκριτο.

Οι εργασίες ανασυσκευασίας μπορούν να εκτελούνται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό σε νοσοκομείο, κέντρο υγείας ή κλινική που πληροί τις απαιτήσεις του άρθρου 61 παρ. 5 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

6.6 Επισήμανση

Η επισήμανση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις των άρθρων 66, 67, 68 και 69 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Κατάλογος των πληροφοριών που αναγράφονται στην επισήμανση παρατίθεται στο παράρτημα VI του εν λόγω κανονισμού. Η εργασία επισήμανσης θα πρέπει να εκτελείται σε εγκεκριμένη μονάδα παραγωγής που συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του άρθρου 61 παρ. 1 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Εάν καταστεί απαραίτητο να αλλάξει η ημερομηνία λήξης, θα πρέπει να επικολληθεί μια πρόσθετη ετικέτα στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Αυτή η πρόσθετη ετικέτα πρέπει να αναφέρει τη νέα ημερομηνία λήξης και να επαναλαμβάνει τον αριθμό παρτίδας και τον αριθμό αναφοράς της κλινικής δοκιμής. Μπορεί να τοποθετηθεί πάνω από την παλαιά ημερομηνία λήξης, αλλά για λόγους ποιοτικού ελέγχου, όχι στον αρχικό αριθμό παρτίδας.

Η εργασία επανασήμανσης θα πρέπει να εκτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής και τις ειδικές τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας και θα πρέπει να ελέγχεται από δεύτερο πρόσωπο. Αυτή η πρόσθετη επισήμανση θα πρέπει να τεκμηριώνεται κατάλληλα στα αρχεία των παρτίδων. Για να αποφευχθούν λάθη, η πρόσθετη δραστηριότητα επισήμανσης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μια περιοχή που είναι ξεχωρισμένη ή διαχωρισμένη από άλλες δραστηριότητες. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκκαθάριση γραμμής κατά την έναρξη και το τέλος της δραστηριότητας και να πραγματοποιηθεί απολογισμός ετικετών. Τυχόν αποκλίσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του απολογισμού θα πρέπει να διερευνώνται και να καταλογίζονται πριν από την απελευθέρωση.

Η εργασία επανασήμανσης μπορεί να πραγματοποιηθεί από εξουσιοδοτημένο προσωπικό σε νοσοκομείο, κέντρο υγείας ή κλινική που πληροί τις απαιτήσεις του άρθρου 61 παρ. 5 στοιχείο α) του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

7. ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Σύμφωνα με το άρθρο 10 του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, ο παραγωγός υποχρεούται να θεσπίσει και να διατηρήσει σύστημα ποιοτικού ελέγχου το οποίο τίθεται υπό την εποπτεία προσώπου που διαθέτει τα απαιτούμενα προσόντα και είναι ανεξάρτητο από την παραγωγή.

Δεδομένου ότι οι διεργασίες ενδέχεται να μην είναι τυποποιημένες ή πλήρως επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους, οι έλεγχοι αποκτούν μεγαλύτερη σημασία προκειμένου να διασφαλιστεί ότι κάθε παρτίδα πληροί τις εγκεκριμένες προδιαγραφές κατά τη στιγμή του ελέγχου.

Ο ποιοτικός έλεγχος του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του προϊόντος σύγκρισης, θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις πληροφορίες που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 25 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014, όπως έχουν εγκριθεί από το κράτος μέλος.

Θα πρέπει να διενεργείται και να καταγράφεται επαλήθευση της αποτελεσματικότητας της τυφλοποίησης.

Οι περίοδοι διατήρησης των δειγμάτων υπό έρευνα φαρμάκων πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις του άρθρου 10 παρ. 4 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

Τα δείγματα διατηρούνται για την εκπλήρωση δύο σκοπών: πρώτον, για την παροχή δείγματος για μελλοντικούς αναλυτικούς ελέγχους και, δεύτερον, για την παροχή ενός δείγματος του τελικού υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση ενός ελαττώματος ποιότητας του προϊόντος. Ως εκ τούτου, τα δείγματα μπορούν να εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες:

- Δείγμα αναφοράς: δείγμα παρτίδας αρχικού υλικού, υλικού συσκευασίας ή τελικού προϊόντος που αποθηκεύεται για να αναλυθεί εάν παραστεί ανάγκη.

Όπου το επιτρέπει η σταθερότητα, δείγματα αναφοράς από κρίσιμα ενδιάμεσα στάδια, π.χ. θα πρέπει να φυλάσσονται εκείνα που απαιτούν αναλυτικό έλεγχο και απελευθέρωση, ή ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία μεταφέρονται εκτός του ελέγχου του παραγωγού.

- Δείγμα διατήρησης: δείγμα μιας πλήρως συσκευασμένης μονάδας από μια παρτίδα τελικού προϊόντος. Αποθηκεύεται για σκοπούς ταυτοποίησης. Για παράδειγμα, παρουσίαση, συσκευασία, επισήμανση, φύλλο οδηγιών χρήσης, αριθμός παρτίδας, ημερομηνία λήξης εάν παραστεί ανάγκη κατά τη διάρκεια ζωής της σχετικής παρτίδας.

Μπορεί να υπάρχουν εξαιρετικές περιπτώσεις όπου αυτή η απαίτηση αυτή μπορεί να εκπληρωθεί χωρίς τη διατήρηση διπλών δειγμάτων, π.χ. όταν συσκευάζονται μικρές ποσότητες παρτίδας για διαφορετικές αγορές ή στην παραγωγή πολύ ακριβών φαρμακευτικών προϊόντων.

Για τα δείγματα διατήρησης είναι αποδεκτή η αποθήκευση πληροφοριών που σχετίζονται με την τελική συσκευασία ως γραπτά, φωτογραφικά ή ηλεκτρονικά αρχεία, εάν τα εν λόγω αρχεία παρέχουν επαρκείς πληροφορίες, π.χ. παραδείγματα συσκευασίας, επισήμανσης και κάθε συνοδευτικού εγγράφου που να επιτρέπει τις έρευνες που σχετίζονται με τη χρήση του προϊόντος. Σε περίπτωση ηλεκτρονικής αρχείων, το σύστημα θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 11.

Όταν τα δείγματα αναφοράς και τα δείγματα διατήρησης παρουσιάζονται πανομοιότυπα, δηλαδή σε πλήρως συσκευασμένες μονάδες, τα δείγματα μπορούν να θεωρηθούν εναλλάξιμα.

Δεν αναμένονται δείγματα υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο δεν είναι τυφλοποιημένο προϊόν σύγκρισης στην αρχική του συσκευασία και προέρχεται από την εγκεκριμένη εφοδιαστική αλυσίδα στην ΕΕ ή προϊόντος που κατέχει εθνική άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή από Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

Η θέση αποθήκευσης των δειγμάτων θα πρέπει να ορίζεται σε τεχνική συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού (-ών) και θα πρέπει να επιτρέπει την έγκαιρη πρόσβαση από τις αρμόδιες αρχές.

Τα δείγματα αναφοράς του τελικού προϊόντος θα πρέπει να αποθηκεύονται υπό καθορισμένες συνθήκες αποθήκευσης στην ΕΕ ή σε τρίτη χώρα, εφόσον έχουν γίνει οι κατάλληλες ρυθμίσεις από την Ένωση με τη χώρα εξαγωγής για να διασφαλιστεί ότι ο παραγωγός του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζει πρότυπα Κανόνων Καλής Παραγωγής τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που καθορίζονται από την Ένωση. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, τα δείγματα αναφοράς του τελικού προϊόντος μπορούν να αποθηκεύονται από τον παραγωγό σε άλλη τρίτη χώρα, στην οποία περίπτωση αυτό θα πρέπει να αιτιολογείται και να τεκμηριώνεται σε τεχνική συμφωνία μεταξύ του χορηγού, του εισαγωγέα στην ΕΕ και του παραγωγού στην τρίτη χώρα. Το δείγμα αναφοράς πρέπει να είναι επαρκώς μεγέθους για να εκτελεστούν τουλάχιστον δύο φορές, όλοι οι έλεγχοι των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας, όπως ορίζονται στο εγκεκριμένο φάκελο του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, από το κράτος μέλος. Οποιαδήποτε εξαίρεση από αυτό θα πρέπει να αιτιολογείται, και να συμφωνηθεί με την αρμόδια εθνική αρχή.

8. ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Η αποδέσμευση υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται παρά μόνον αφού το ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει, σύμφωνα με το άρθρο 62 παρ. 1 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014, ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 63 παρ. 1 και 3 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και εκείνες που ορίζονται στο άρθρο 12 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

Τα καθήκοντα του ειδικευμένου προσώπου σε σχέση με τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα επηρεάζονται από τις διάφορες περιστάσεις που ενδέχεται να προκύψουν και αναφέρονται παρακάτω:

ι. Προϊόν που παράγεται εντός της ΕΕ αλλά δεν υπόκειται σε άδεια κυκλοφορίας της ΕΕ: τα καθήκοντα καθορί-

ζονται στο άρθρο 62 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και στο άρθρο 12 παρ. 1 στοιχείο α) του κατ'έξουσιοδότηση κανονισμού 1

ii. Προϊόν που προέρχεται από την ανοικτή αγορά εντός της ΕΕ σύμφωνα με το άρθρο 80 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και υπόκειται σε άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί από αρμόδια αρχή στην ΕΕ, ανεξάρτητα από την προέλευση παραγωγής: τα καθήκοντα είναι όπως περιγράφονται ανωτέρω. Ωστόσο, το πεδίο εφαρμογής της πιστοποίησης μπορεί να περιορίζεται στη διασφάλιση ότι τα προϊόντα είναι σύμφωνα με την έγκριση της κλινικής δοκιμής και κάθε μεταγενέστερης μεταποίησης που διενεργείται από τον παραγωγό με σκοπό την τυφλοποίηση, τη συσκευασία και την επισήμανση που αφορούν τη δοκιμή.

iii. Προϊόν που εισάγεται απευθείας από τρίτη χώρα: τα καθήκοντα καθορίζονται στο άρθρο 62 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και στο άρθρο 12 παρ. 1 στοιχείο β) του κατ'έξουσιοδότηση κανονισμού. Όταν τα υπό έρευνα φάρμακα εισάγονται από τρίτη χώρα και υπόκεινται σε συμφωνίες που έχουν συναφθεί μεταξύ της Ένωσης και της εν λόγω χώρας, όπως Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (ΣΑΑ), εφαρμόζονται ισοδύναμα πρότυπα κανόνων καλής παραγωγής, υπό την προϋπόθεση ότι η εν λόγω συμφωνία είναι λειτουργική για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Ελλείψει ΣΑΑ, το ειδικευμένο πρόσωπο θα πρέπει να καθορίσει ότι εφαρμόζονται ισοδύναμα πρότυπα κανόνων καλής παραγωγής μέσω της γνώσης του συστήματος ποιότητας που χρησιμοποιείται στον παραγωγό. Οι γνώσεις αυτές αποκτώνται συνήθως μέσω της επιθεώρησης των συστημάτων ποιότητας του παραγωγού. Σε κάθε περίπτωση, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί στη συνέχεια να πιστοποιήσει με βάση την τεκμηρίωση που παρέχει ο παραγωγός στην τρίτη χώρα και να τεκμηριώσει το σκεπτικό της πιστοποίησης.

Οι πληροφορίες που περιέχονται στον φάκελο των προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να αποτελούν τη βάση για την αξιολόγηση της καταλληλότητας για πιστοποίηση και αποδέσμευση μιας συγκεκριμένης παρτίδας από το ειδικευμένο πρόσωπο και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να είναι προσβάσιμες σε αυτό.

Η αξιολόγηση από το ειδικευμένο πρόσωπο κάθε παρτίδας για πιστοποίηση πριν από την αποδέσμευση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 16 και μπορεί να περιλαμβάνει, ανάλογα με την περίπτωση:

i. Αρχεία παρτίδων, συμπεριλαμβανομένων εκθέσεων ελέγχου, εκθέσεων ελέγχων κατά τη διεργασία (in process) και εκθέσεων αποδέσμευσης που αποδεικνύουν τη συμμόρφωση με τον φάκελο προδιαγραφών προϊόντος, τη εντολή, το πρωτόκολλο και τον κωδικό τυχαιοποίησης. Αυτά τα αρχεία θα πρέπει να περιλαμβάνουν όλες τις αποκλίσεις ή τις προγραμματισμένες αλλαγές, καθώς και τυχόν επακόλουθους πρόσθετους ελέγχους και δοκιμές, και θα πρέπει να συμπληρώνονται και να εγκρίνονται από το εξουσιοδοτημένο προσωπικό σύμφωνα με το σύστημα ποιότητας:

ii. Τις συνθήκες παραγωγής:

iii. Αρχεία καθαρισμού:

iv. Την κατάσταση ελέγχου καταλληλότητας των εγκαταστάσεων, την κατάσταση επικύρωσης αξιοπιστίας των διεργασιών και των μεθόδων

v. Εξέταση τελικών συσκευασιών·

vi. Τα αποτελέσματα τυχόν αναλύσεων ή δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν μετά την εισαγωγή, κατά περίπτωση·

vii. Πρόγραμμα και εκθέσεις σταθερότητας·

viii. Την πηγή και την επαλήθευση των συνθηκών αποθήκευσης και αποστολής·

ix. Εκθέσεις επιθεώρησης σχετικά με το σύστημα ποιότητας του παραγωγού·

x. Έγγραφα που πιστοποιούν ότι ο παραγωγός είναι εξουσιοδοτημένος να παράγει υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα προς εξαγωγή από τις αρμόδιες αρχές της τρίτης χώρας·

xi. Κατά περίπτωση, τις κανονιστικές απαιτήσεις για την άδεια κυκλοφορίας, τα ισχύοντα πρότυπα κανόνων καλής παραγωγής και κάθε επίσημη επαλήθευση της συμμόρφωσης με τους κανόνες καλής παραγωγής·

xii. Επαλήθευση της εφοδιαστικής αλυσίδας, συμπεριλαμβανομένων των εγκαταστάσεων παραγωγής, συσκευασίας, επισήμανσης και ελέγχων των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων

xiii. Όλοι οι παράγοντες για τους οποίους το ειδικευμένο πρόσωπο γνωρίζει ότι σχετίζονται με την ποιότητα της παρτίδας.

Η συνάφεια των παραπάνω στοιχείων επηρεάζεται από τη χώρα προέλευσης του προϊόντος, τον παραγωγό, την κατάσταση του προϊόντος, δηλαδή με ή χωρίς άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται από αρμόδιες αρχές στην ΕΕ ή σε τρίτη χώρα, και από τη φάση ανάπτυξης του προϊόντος.

Όταν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται και συσκευάζονται σε διαφορετικές εγκαταστάσεις υπό την επίβλεψη διαφορετικών ειδικευμένων προσώπων, ο επιμερισμός των ευθυνών μεταξύ ειδικευμένων προσώπων σε σχέση με τη συμμόρφωση μιας παρτίδας πρέπει να ορίζεται σε έγγραφο που συμφωνείται επίσης από όλα τα μέρη.

Όταν απαιτείται για την υποστήριξη της πιστοποίησης, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να διασφαλίζει ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν αποθηκευτεί και μεταφερθεί υπό συνθήκες για τη διατήρηση της ποιότητας των προϊόντων και της ασφάλειας της εφοδιαστικής αλυσίδας. Οι σχετικές καταστάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν προϊόντα σύντομης ημερομηνίας λήξης που κυκλοφόρησαν πριν από την τελική πιστοποίηση ειδικευμένου προσώπου ή όταν εξακολουθεί να υπάρχει δυνατότητα επιστροφής υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων σε εγκεκριμένο παραγωγό για εκ νέου επισήμανση και ανασυσκευασία.

Το ειδικευμένο πρόσωπο δεν υποχρεούται να πιστοποιεί την ανασυσκευασία ή την επανασήμανση που διενεργείται σύμφωνα με το άρθρο 61 παρ. 5 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Όταν ο παραγωγός έχει εξουσιοδοτηθεί από τον χορηγό να εκτελέσει την κανονιστική αποδέσμευση επιπλέον της πιστοποίησης από το ειδικευμένο πρόσωπο, οι ρυθμίσεις θα πρέπει να καθορίζονται σε συμφωνία

μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού. Οι σχετικές πληροφορίες έγκρισης και τροποποίησης της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να είναι διαθέσιμες για αναφορά στον φάκελο των προδιαγραφών προϊόντος και ο παραγωγός θα πρέπει να διασφαλίζει ότι έχουν θεσπιστεί οι απαραίτητες εγκρίσεις κλινικών δοκιμών και πριν από την αποστολή του προϊόντος για χρήση στη δοκιμή.

Μετά την πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο, τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αποθηκεύονται και να μεταφέρονται υπό συνθήκες για τη διατήρηση της ποιότητας των προϊόντων και της ασφάλειας της εφοδιαστικής αλυσίδας.

9. ΑΝΑΘΕΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ ΣΕ ΤΡΙΤΟΥΣ

Οι δραστηριότητες που ανατίθενται σε τρίτους θα πρέπει να ορίζονται, να συμφωνούνται και να ελέγχονται με γραπτά συμβόλαια μεταξύ του δότη του συμβολαίου και του μέρους στο οποίο ανατίθενται οι δραστηριότητες σύμφωνα με το άρθρο 13 του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού και τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στον τόμο 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 7 της EudraLex.

10. ΠΑΡΑΠΟΝΑ

Θα πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν τις ενέργειες που πρέπει να ληφθούν μετά την παραλαβή του παραπόνου στον τόπο παραγωγής, αποθήκευσης ή εισαγωγής. Όλα τα παράπονα θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να αξιολογούνται ώστε να διαπιστωθεί εάν αντιπροσωπεύουν δυνητικό ποιοτικό ελάττωμα ή άλλο ζήτημα. Οι διαδικασίες θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι ο χορηγός είναι σε θέση να αξιολογεί τα παράπονα για να καθορίσει εάν δικαιολογούν την αναφορά σοβαρής παράβασης, όπως απαιτείται από το άρθρο 52 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Η διερεύνηση του ποιοτικού ελαττώματος πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 8. Τα συμπεράσματα της διερεύνησης θα πρέπει να συζητούνται εγκαίρως μεταξύ του παραγωγού και του χορηγού, εάν είναι διαφορετικά. Σε αυτή θα πρέπει να συμμετέχουν το ειδικευμένο πρόσωπο και οι υπεύθυνοι για την σχετική κλινική δοκιμή, προκειμένου να αξιολογηθούν οι πιθανές επιπτώσεις στη δοκιμή, την ανάπτυξη του προϊόντος και στους συμμετέχοντες.

11. ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ

11.1 Ανακλήσεις

Οι διαδικασίες για την ανάκτηση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και την τεκμηρίωση της εν λόγω ανάκτησης θα πρέπει να συμφωνούνται από τον χορηγό σε συνεργασία με τον παραγωγό, εφόσον διαφέρουν, σύμφωνα με το άρθρο 14 του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού. Ο παραγωγός, ο ερευνητής και ο εκπρόσωπος του χορηγού πρέπει να κατανοήσουν τις υποχρεώσεις τους στο πλαίσιο της διαδικασίας ανάκτησης. Οι διαδικασίες ανάκτησης υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 8.

Για να διευκολυνθεί η ανάκληση, θα πρέπει να τηρείται λεπτομερής κατάλογος των αποστολών που πραγματοποιούνται από τον παραγωγό.

11.2 Επιστροφές

Τα επιστρεφόμενα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ταυτοποιούνται σαφώς και να αποθηκεύονται σε κατάλληλα ελεγχόμενο και ειδικό χώρο. Θα πρέπει να τηρούνται αρχεία αποθέματος των επιστρεφόμενων προϊόντων.

11.3. Καταστροφή

Ο παραγωγός ή ο εκπρόσωπος του χορηγού θα πρέπει να καταστρέφει τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα μόνο με προηγούμενη γραπτή έγκριση από τον χορηγό. Οι ρυθμίσεις για την καταστροφή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να περιγράφονται στο πρωτόκολλο. Κάθε σχετική ρύθμιση μεταξύ χορηγού και παραγωγού θα πρέπει να καθορίζεται στην τεχνική συμφωνία τους. Η καταστροφή των μη χρησιμοποιημένων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά τον απολογισμό των παραδοθέντων, χρησιμοποιημένων και ανακτημένων προϊόντων και μετά από έρευνα και ικανοποιητική εξήγηση τυχόν αποκλίσεων στις οποίες έχει γίνει δεκτή ο απολογισμός. Θα πρέπει να τηρούνται αρχεία των δραστηριοτήτων καταστροφής, συμπεριλαμβανομένου πιστοποιητικού καταστροφής με ημερομηνία ή απόδειξης καταστροφής για τον χορηγό. Αυτά τα έγγραφα θα πρέπει να προσδιορίζουν με σαφήνεια ή να επιτρέπουν την ιχνηλασιμότητα των παρτίδων και/ή των αριθμών ασθενών που εμπλέκονται και των πραγματικών ποσοτήτων που καταστράφηκαν.

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΟΡΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΠΑΡΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ

Όροι	Ορισμός
Παραγωγή σε καμπάνιες	Παραγωγή μιας σειράς παρτίδων του ίδιου προϊόντος κατά σειρά σε δεδομένη χρονική περίοδο, ακολουθούμενη από κατάλληλη (επικυρωμένη για την αξιοπιστία της) διαδικασία καθαρισμού.
Προϊόν σύγκρισης	Υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται ως αναφορά, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, σε κλινική δοκιμή.
Ημερομηνία λήξης	Η ημερομηνία που τοποθετήθηκε στον περιέκτη/ετικέτα υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων που προσδιορίζει τον χρόνο κατά τον οποίο τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να παραμείνουν εντός των καθιερωμένων προδιαγραφών του χρόνου ζωής, εάν αποθηκευτούν υπό καθορισμένες συνθήκες, και στη συνέχεια δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.
Εντολή	Η εντολή θα πρέπει να ζητήσει την επεξεργασία ή/και τη συσκευασία ορισμένου αριθμού μονάδων ή/και την αποστολή τους και δίνεται από ή για λογαριασμό του χορηγού στον παραγωγό.

Τυχαιοποίηση	Η διεργασία ανάθεσης των συμμετεχόντων της δοκιμής σε ομάδες θεραπείας ή ελέγχου χρησιμοποιώντας ένα στοιχείο τύχης για τον προσδιορισμό των καταχωρήσεων, προκειμένου να μειωθεί η μεροληψία.
Ημερομηνία επανελέγχου	Η ημερομηνία κατά την οποία ένα υλικό θα πρέπει να επανελεγχθεί ώστε να διασφαλιστεί ότι εξακολουθεί να είναι κατάλληλο για χρήση.
Αποστολή	Η διαδικασία της συσκευασίας για και της αποστολή των αιτούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για κλινικές δοκιμές.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο του άρθρου 63(1) του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται στο άρθρο 63, παρ. 1, δεύτερο εδάφιο, του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014⁵.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές συμπληρώνουν τον κατ' εξουσιοδότηση Κανονισμό (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, της 23ης Μαΐου 2017, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα⁶ που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και ρυθμίσεις για επιθεωρήσεις που έχουν ως νομική βάση το άρθρο 63 παρ. 1 πρώτο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές καθορίζουν κατάλληλα εργαλεία για την αντιμετώπιση ειδικών ζητημάτων που αφορούν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα όσον αφορά τους Κανόνες Καλής Παραγωγής. Τα εργαλεία είναι ευέλικτα ώστε να παρέχουν αλλαγές καθώς αυξάνεται η γνώση της διεργασίας και είναι κατάλληλα για το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος. Το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται στο άρθρο 2 παρ. 5 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 ως φαρμακευτικό προϊόν το οποίο δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως προϊόν αναφοράς, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, σε μια κλινική δοκιμή και η παραγωγή, ορίζεται ως η ολική και μερική παραγωγή, καθώς και οι διάφορες διεργασίες διαίρεσης, συσκευασίας και επισήμανσης (συμπεριλαμβανομέ-

νης της τυφλοποίησης) στο άρθρο 2, παρ. 24 του εν λόγω Κανονισμού.

Το άρθρο 63, παρ. 1 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 προβλέπει ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται με την εφαρμογή παρασκευαστικής πρακτικής, η οποία διασφαλίζει την ποιότητα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια του συμμετέχοντα και η αξιοπιστία και η ευρωστία των κλινικών δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή («Κανόνες Καλής Παραγωγής»).

Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα καθορίζονται στον κατ' εξουσιοδότηση Κανονισμό (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής και στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές.

Επιπλέον, κατά περίπτωση, οι παραγωγοί και οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 47, δεύτερο εδάφιο της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ⁷, οι οποίες δημοσιεύονται από την Επιτροπή στον «Οδηγό Κανόνων Καλής Παραγωγής για τα φαρμακευτικά προϊόντα και για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα» (EudraLex, τόμος 4). Παραδείγματα εφαρμοστέων τμημάτων του EudraLex, τόμος 4 για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία δεν αναφέρονται ρητά στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές, είναι το μέρος Ι κεφάλαια 2 και 6 και το μέρος ΙΙΙ.

Όσον αφορά την EudraLex, τόμος 4, μέρος ΙΙ, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο κανονισμός (ΕΕ) 536/2014 δεν θεσπίζει απαιτήσεις κανόνων καλής παραγωγής για τις δραστηρικές ουσίες υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κλινική δοκιμή για την υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, θα πρέπει να εξεταστεί το μέρος ΙΙ του EudraLex, τόμος 4.

Οι διαδικασίες πρέπει να είναι ευέλικτες ώστε να προβλέπουν αλλαγές καθώς αυξάνεται η γνώση της διεργασίας και είναι κατάλληλες για το στάδιο ανάπτυξης των προϊόντων.

Στις κλινικές δοκιμές μπορεί να υπάρχει πρόσθετος κίνδυνος για τους συμμετέχοντες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Η εφαρμογή Κανόνων Καλής Παραγωγής για την παραγωγή και την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων αποσκοπεί να εξασφαλίσει ότι οι συμμετέχοντες δεν εκτίθενται σε αδικαιολόγητο κίνδυνο και ότι τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών δεν επηρεάζονται από την ανεπαρκή ποιότητα, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα που προκύπτει από μη ικανοποιητική παραγωγή ή εισαγωγή. Επίσης, αποσκοπεί στη διασφάλιση της συνοχής μεταξύ των παρτίδων του ίδιου υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται στις ίδιες ή διαφορετικές κλινικές δοκιμές και της επαρκούς τεκμηρίωσης και αιτιολόγησης των μεταβολών κατά την ανάπτυξη ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

7 Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κωδικού για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67).

⁵ Κανονισμός (ΕΕ) 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ (ΕΕ L 158 της 27.5.2014, σ. 1).

⁶ Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, της 23ης Μαΐου 2017, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή παρασκευαστική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και ρυθμίσεων για τις επιθεωρήσεις (ΕΕ L 238/12 της 16.9.2017)

Η παραγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων συνεπάγεται πρόσθετη πολυπλοκότητα σε σχέση με τα εγκεκριμένα φάρμακα λόγω έλλειψης σταθερών συνθηκών, ποικιλίας σχεδίων κλινικών δοκιμών και επακόλουθων σχεδίων συσκευασίας. Η τυχαιοποίηση και η τυφλοποίηση προσθέτουν σε αυτή την πολυπλοκότητα αυξημένο κίνδυνο διασταυρούμενης μόλυνσης και ανάμειξης του προϊόντος. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει έλλειψη γνώσης της δραστηριότητας και της τοξικότητας του προϊόντος και έλλειψη πλήρους επικύρωσης αξιοπιστίας της διεργασίας. Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιούνται εγκεκριμένα προϊόντα τα οποία έχουν επανασυσκευασθεί ή τροποποιηθεί με κάποιο τρόπο. Οι προκλήσεις αυτές απαιτούν προσωπικό με πλήρη κατανόηση και κατάρτιση στην εφαρμογή των Κανόνων Καλής Παραγωγής στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Η αυξημένη πολυπλοκότητα στις εργασίες παραγωγής απαιτεί ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό σύστημα ποιότητας.

Για να μπορούν οι παραγωγοί να εφαρμόζουν και να συμμορφώνονται με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, απαιτείται συνεργασία μεταξύ παραγωγών και χορηγών κλινικών δοκιμών. Η εν λόγω συνεργασία θα πρέπει να περιγράφεται σε τεχνική συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού, όπως αναφέρεται στην αιτιολογική σκέψη 4 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569.

1. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές ισχύουν για την παραγωγή ή την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.

Για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών, το άρθρο 16 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής ορίζει ότι οι απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής προσαρμόζονται στα ειδικά χαρακτηριστικά των εν λόγω προϊόντων σύμφωνα με προσέγγιση βάσει κινδύνου και συνάδουν με τις ορθές απαιτήσεις παραγωγής που ισχύουν για τα εγκεκριμένα φάρμακα προηγμένης θεραπείας. Οι προσαρμογές αυτές εξετάζονται στις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών⁸. Ως εκ τούτου, αυτές οι λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση δεν εφαρμόζονται στην παραγωγή ή εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων προηγμένης θεραπείας.

Η ανασύσταση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων δεν θεωρείται παραγωγή, και, ως εκ τούτου, δεν καλύπτεται από την παρούσα κατευθυντήρια γραμμή.

Η ανασύσταση νοείται ως η απλή διεργασία διάλυσης ή διασποράς του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για χορήγηση του προϊόντος σε συμμετέχοντα στη δοκιμή, ή αραίωση ή ανάμειξη του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος με κάποια άλλη(-ες) χρησιμοποιούμενη(-ες) ουσία(-ες) ως όχημα με σκοπό τη χορήγηση του σε υποκείμενο της δοκιμής.

⁸ Κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, EudraLex τόμος 4, μέρος IV.

Η ανασύσταση δεν είναι η ανάμιξη διαφόρων συστατικών, συμπεριλαμβανομένης της δραστηρικής ουσίας, για την παραγωγή του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος. Ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να υπάρχει πριν από μια διεργασία που ορίζεται ως ανασύσταση.

Η διεργασία ανασύστασης πρέπει να πραγματοποιηθεί χρονικά όσο το δυνατόν εγγύτερα στη χορήγηση και πρέπει να ορίζεται στον φάκελο της αίτησης κλινικής δοκιμής και να τεκμηριώνεται στο χώρο της κλινικής δοκιμής.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές δεν εφαρμόζονται στις διεργασίες που αναφέρονται στο άρθρο 61 παρ. 5 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Οι εν λόγω διεργασίες θα πρέπει να υπόκεινται από τα κράτη μέλη σε κατάλληλες και αναλογικές απαιτήσεις για τη διασφάλιση της ασφάλειας, της αξιοπιστίας και της ευρωστίας των δεδομένων που προέκυψαν από την κλινική δοκιμή.

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Το φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας που απαιτείται από τον παραγωγό σύμφωνα με το άρθρο 5 του κατ' εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής και σχεδιάζεται, εγκαθίστανται και επιβεβαιώνεται από τον παραγωγό θα πρέπει να περιγράφεται σε γραπτές διαδικασίες, λαμβάνοντας υπόψη το EudraLex, τόμος 4, μέρος I, κεφάλαιο 1, κατά περίπτωση, για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα.

Οι προδιαγραφές του προϊόντος και οι οδηγίες παραγωγής μπορούν να τροποποιηθούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, αλλά ο πλήρης έλεγχος και η ιχνηλασιμότητα των αλλαγών θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να διατηρούνται. Οι αποκλίσεις από τυχόν προκαθορισμένες προδιαγραφές και οδηγίες θα πρέπει να είναι καταγεγραμμένες, να διερευνώνται και διορθωτικά και προληπτικά μέτρα να εφαρμόζονται, όπου απαιτείται.

Η επιλογή, η αξιολόγηση, η έγκριση και η διατήρηση των προμηθευτών πρώτων υλών, μαζί με την αγορά και την αποδοχή τους, θα πρέπει να τεκμηριώνονται ως μέρος του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας για την εξασφάλιση της ακεραιότητας της εφοδιαστικής αλυσίδας και την προστασία κατά των ψευδεπίγραφων προϊόντων. Το επίπεδο εποπτείας θα πρέπει να είναι ανάλογο προς τους κινδύνους που προκαλούνται από τα μεμονωμένα υλικά, λαμβάνοντας υπόψη την πηγή τους, την διεργασία παραγωγής, την πολυπλοκότητα της εφοδιαστικής αλυσίδας και την τελική χρήση που έχει το υλικό στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Τα υποστηρικτικά στοιχεία για κάθε έγκριση προμηθευτή και υλικού θα πρέπει να τεκμηριώνεται και να διατηρείται.

2.1. Φάκελος προδιαγραφών προϊόντος

Ο φάκελος προδιαγραφών προϊόντος, υπό το πρίσμα του άρθρου 2 παρ. 3 του κατ' εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής συγκεντρώνει και περιέχει όλα τα ουσιώδη έγγραφα αναφοράς, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα και την άδεια κλινικής δοκιμής. Οι φάκελοι προδιαγραφών προϊόντων είναι ένα από τα βασικά στοιχεία του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας.

Τα εφαρμοστέα τμήματα του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να είναι διαθέσιμα κατά την έναρξη της παραγωγής της πρώτης παρτίδας υπό έρευνα φαρμακευτικού για κλινική δοκιμή.

Ο φάκελος προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιείται συνεχώς κατά την εξέλιξη της ανάπτυξης του προϊόντος, εξασφαλίζοντας την κατάλληλη ιχνηλασιμότητα στις προηγούμενες εκδόσεις. Θα πρέπει να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει τουλάχιστον στα ακόλουθα έγγραφα:

- i. Προδιαγραφές και αναλυτικές μέθοδοι για τα αρχικά υλικά, τα υλικά συσκευασίας, το ενδιάμεσο προϊόν, χύμα προϊόν και τελικό προϊόν·
- ii. Μέθοδοι παραγωγής·
- iii. Δοκιμές και μέθοδοι κατά τη διεργασία·
- iv. Εγκεκριμένο αντίγραφο ετικέτας·
- v. Τις σχετικές εγκρίσεις κλινικών δοκιμών και τις τροποποιήσεις τους, το πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών και τους κωδικούς τυχαίοποίησης, κατά περίπτωση·
- vi. Τις σχετικές τεχνικές συμφωνίες με τους δότες και δέκτες συμβολαίων, ανάλογα με την περίπτωση·
- vii. Σχέδιο σταθερότητας και εκθέσεις·
- viii. Λεπτομέρειες των σχεδίων και των ρυθμίσεων για τα δείγματα αναφοράς και διατήρησης·
- ix. Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς·
- x. Λεπτομέρειες της εφοδιαστικής αλυσίδας, συμπεριλαμβανομένων των εγκαταστάσεων παραγωγής, συσκευασίας, επισήμανσης και δοκιμών για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, κατά προτίμηση με τη μορφή ολοκληρωμένου διαγράμματος.

Αυτός ο κατάλογος εγγράφων δεν είναι ούτε εξαντλητικός ούτε αποκλειστικός. Το περιεχόμενο του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος θα ποικίλλει ανάλογα με το προϊόν και το στάδιο ανάπτυξης.

Όταν πραγματοποιούνται διαφορετικά στάδια παραγωγής σε διαφορετικές τοποθεσίες υπό την ευθύνη διαφορετικών ειδικευμένων προσώπων, είναι αποδεκτό να διατηρούνται χωριστοί φάκελοι που περιορίζονται σε πληροφορίες σχετικές με τις δραστηριότητες στις αντίστοιχες τοποθεσίες. Η μονάδα παραγωγής θα πρέπει να έχει πρόσβαση στην αναγκαία τεκμηρίωση του φακέλου των προδιαγραφών του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών, ώστε να είναι δυνατή η εκτέλεση των σχετικών δραστηριοτήτων.

3. ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Οι απαιτήσεις όσον αφορά το προσωπικό ορίζονται στο άρθρο 6 του κατ'έξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη το EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 2, ανάλογα με την περίπτωση.

Όλο το προσωπικό που ασχολείται με την παραγωγή, την εισαγωγή, την αποθήκευση ή τον χειρισμό των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στις ειδικές απαιτήσεις για αυτούς τους τύπους προϊόντων.

Ακόμη και όταν ο αριθμός του προσωπικού που ασχολείται με την παραγωγή ή την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων είναι μικρός, θα πρέπει, για κάθε παρτίδα, να υπάρχουν χωριστά άτομα υπεύθυνα για την παραγωγή και τον ποιοτικό έλεγχο.

Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να πληροί τις προϋποθέσεις χαρακτηρισμού που ορίζονται στο άρθρο 49 παρ. 2 και 3 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, σύμφωνα με το άρθρο 61 παρ. 2 στοιχείο β) του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Οι αρμοδιότητες του ειδικευμένου προσώπου ορίζονται στο άρθρο 62 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και αναλύονται περαιτέρω στο άρθρο 12 του κατ'έξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

Το ειδικευμένο πρόσωπο που πιστοποιεί την τελική παρτίδα υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για χρήση στην κλινική δοκιμή θα πρέπει να διασφαλίζει ότι υπάρχουν συστήματα που πληρούν τις απαιτήσεις των κανόνων καλής παραγωγής και θα πρέπει να έχει ευρεία γνώση της φαρμακευτικής ανάπτυξης, των διεργασιών κλινικών δοκιμών και της εφοδιαστικής αλυσίδας της σχετικής παρτίδας.

4. ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Η τοξικότητα, η δραστικότητα ή η πιθανή ευαισθητοποίηση ενδέχεται να μην είναι πλήρως κατανοητά για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα και αυτό ενισχύει την ανάγκη ελαχιστοποίησης όλων των κινδύνων διασταυρούμενης μόλυνσης. Ο σχεδιασμός του εξοπλισμού και των εγκαταστάσεων, οι μέθοδοι επιθεώρησης/δοκιμής και τα όρια αποδοχής που πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά τον καθαρισμό θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν τη φύση αυτών των κινδύνων και να λαμβάνουν υπόψη τις αρχές διαχείρισης του κινδύνου στην ποιότητα που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαια 3 και 5.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, κατά περίπτωση, η παραγωγή σε καμπάνιες (campaign manufacturing). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαλυτότητα του προϊόντος στις αποφάσεις σχετικά με την επιλογή του διαλύτη καθαρισμού.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται διεργασία διαχείρισης του κινδύνου στην ποιότητα, η οποία περιλαμβάνει δραστηριότητα και τοξικολογική αξιολόγηση, για την αξιολόγηση και τον έλεγχο των κινδύνων διασταυρούμενης επιμόλυνσης που παρουσιάζουν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται. Στους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη περιλαμβάνονται:

- i. σχεδιασμός και χρήση εγκαταστάσεων/εξοπλισμού·
- ii. ροή προσωπικού και υλικών·
- iii. μικροβιολογικοί έλεγχοι·
- iv. φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας·
- v. χαρακτηριστικά της διεργασίας·
- vi. διεργασίες καθαρισμού·
- vii. αναλυτικές ικανότητες σε σχέση με τα σχετικά όρια που καθορίζονται από την αξιολόγηση των υπό έρευνα φαρμάκων.

Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός αναμένεται να έχουν αξιολογηθεί ως προς την καταλληλότητα τους σύμφωνα με το EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 15.

5. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Η τεκμηρίωση θα πρέπει να παράγεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 4. Η περίοδος διατήρησης των οδηγιών και των αρχείων που απαιτού-

νται για την απόδειξη της συμμόρφωσης με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τον τύπο του εγγράφου, ενώ παράλληλα θα πρέπει να συμμορφώνεται με την απαίτηση του άρθρου 8 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, κατά περίπτωση. Σύμφωνα με το άρθρο 8 παρ. 1 του προαναφερθέντος κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού, η τεκμηρίωση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τον φάκελο προδιαγραφών προϊόντος. Τα έγγραφα που αποτελούν μέρος του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος διατηρούνται για περίοδο τουλάχιστον 5 ετών, όπως απαιτείται από το άρθρο 8 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού.

Ο χορηγός έχει συγκεκριμένες αρμοδιότητες για τη διατήρηση εγγράφων του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με το άρθρο 58 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και υποχρεούται να διατηρεί τα εν λόγω έγγραφα για τουλάχιστον 25 έτη μετά το τέλος της δοκιμής. Εάν ο χορηγός και ο παραγωγός δεν είναι η ίδια οντότητα, ο χορηγός πρέπει να προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις με τον παραγωγό για να εκπληρώσει την απαίτηση του χορηγού να διατηρήσει τον κύριο φάκελο της κλινικής δοκιμής. Οι ρυθμίσεις για τη διατήρηση των εν λόγω εγγράφων και το είδος των εγγράφων που πρέπει να διατηρούνται θα πρέπει να καθορίζονται σε συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού.

5.1 Προδιαγραφές και οδηγίες

Οι προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες, τα άμεσα υλικά συσκευασίας, τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα χύμα προϊόντα και τα τελικά προϊόντα, την συνταγή παραγωγής και οι οδηγίες επεξεργασίας και συσκευασίας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πληρέστερες, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης γνώσεων. Θα πρέπει να επανεξεταστούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και να επικαιροποιηθούν ανάλογα όπως απαιτείται. Κάθε νέα έκδοση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα τελευταία δεδομένα, την τρέχουσα τεχνολογία που χρησιμοποιείται, τις κανονιστικές εξελίξεις και τις εξελίξεις της Φαρμακοποιίας και θα πρέπει να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα του προηγούμενου εγγράφου. Τυχόν αλλαγές θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με γραπτή διαδικασία η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζει τυχόν επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος, όπως η σταθερότητα και η βιοϊσοδυναμία. Η διεργασία έγκρισης των οδηγιών και των τροποποιήσεων τους περιλαμβάνει υπεύθυνο προσωπικό στη μονάδα παραγωγής.

Θα πρέπει να καταγράφονται οι λόγοι για τις αλλαγές και να διερευνώνται και να τεκμηριώνονται πλήρως οι συνέπειες μιας αλλαγής στην ποιότητα των προϊόντων και σε τυχόν εν εξελίξει κλινικές δοκιμές.

5.2 Εντολή

Ο παραγωγός θα πρέπει να διατηρεί την εντολή για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα στο πλαίσιο της τεκμηρίωσης της παρτίδας. Η εντολή θα πρέπει να αιτείται την επεξεργασία ή/και τη συσκευασία ορισμένου αριθμού μονάδων ή/και τη διανομή τους και να δοθεί από ή για λογαριασμό του χορηγού στον παραγωγό. Η εντολή θα πρέπει να είναι γραπτή, αν και μπορεί να διαβιβάζεται με ηλεκτρονικά μέσα, και να είναι αρκετά

ακριβής ώστε να αποφεύγεται οποιαδήποτε ασάφεια. Θα πρέπει να εγκρίνεται επίσημα από τον χορηγό ή τον αντιπρόσωπο του και να παραπέμπει στον φάκελο των προδιαγραφών προϊόντος και στο σχετικό πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής, ανάλογα με την περίπτωση.

5.3 Συνταγή παραγωγής και οδηγίες επεξεργασίας

Για κάθε εργασία παραγωγής ή προμήθειας θα πρέπει να υπάρχουν σαφείς και επαρκείς γραπτές οδηγίες και γραπτά αρχεία που καταρτίζονται με τη χρήση ειδικών πληροφοριών κλινικής μελέτης που περιγράφονται λεπτομερώς στον φάκελο των προδιαγραφών του προϊόντος. Τα αρχεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την προετοιμασία της τελικής έκδοσης των εγγράφων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στη συνήθη παραγωγή μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Οι σχετικές πληροφορίες του φακέλου προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη σύνταξη των λεπτομερών γραπτών οδηγιών σχετικά με την επεξεργασία, τη συσκευασία, τις δοκιμές ποιοτικού ελέγχου και την αποθήκευση, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών αποθήκευσης.

5.4 Οδηγίες συσκευασίας

Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα συσκευάζονται συνήθως με ατομικό τρόπο για κάθε συμμετέχοντα που περιλαμβάνεται στην κλινική δοκιμή. Ο αριθμός των μονάδων που συσκευάζονται θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη των εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των μονάδων που είναι απαραίτητες για τη διενέργεια ποιοτικού ελέγχου και για τη διατήρηση τυχόν δειγμάτων διατήρησης. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται απολογισμοί ώστε να διασφαλίζεται ότι η σωστή ποσότητα κάθε προϊόντος που απαιτείται έχει ληφθεί υπόψη σε κάθε στάδιο της επεξεργασίας.

Οι διαδικασίες θα πρέπει να περιγράφουν τις προδιαγραφές, την δημιουργία, τις δοκιμές, την ασφάλεια, τη διανομή, τον χειρισμό και τη διατήρηση οποιουδήποτε κωδικού τυχαιοποίησης που χρησιμοποιείται για τη συσκευασία των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και του μηχανισμού διακοπής του κωδικού. Θα πρέπει να τηρούνται τα κατάλληλα αρχεία.

5.5 Αρχεία παρτίδων

Τα αρχεία των παρτίδων πρέπει να τηρούνται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να προσδιορίζεται με ακρίβεια η ακολουθία των εργασιών. Τα αρχεία αυτά θα πρέπει να περιέχουν τυχόν σχετικές παρατηρήσεις που να δικαιολογούν τις χρησιμοποιούμενες διαδικασίες και τυχόν αλλαγές, να βελτιώνουν τη γνώση του προϊόντος, να αναπτύσσουν τις εργασίες παραγωγής και να τεκμηριώνουν αποκλίσεις από προκαθορισμένες απαιτήσεις.

Τα αρχεία παραγωγής παρτίδων θα πρέπει να τηρούνται από τον παραγωγό για τουλάχιστον 5 έτη μετά την ολοκλήρωση ή την επίσημη διακοπή της τελευταίας κλινικής δοκιμής στην οποία χρησιμοποιήθηκε η παρτίδα, όπως ορίζεται στο άρθρο 8 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

6. ΠΑΡΑΓΩΓΗ

6.1 Υλικά συσκευασίας

Οι προδιαγραφές και οι έλεγχοι ποιότητας θα πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρα για την αποφυγή ακούσιας

αποτυφλοποίησης λόγω αλλαγών στην εμφάνιση μεταξύ διαφορετικών παρτίδων υλικών συσκευασίας.

6.2 Εργασίες παραγωγής

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, οι κρίσιμες παράμετροι θα πρέπει να προσδιορίζονται και οι έλεγχοι κατά τη διεργασία (in process) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κυρίως για τον έλεγχο της διαδικασίας. Οι προσωρινές παράμετροι παραγωγής και οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διεργασίας μπορούν να συναχθούν από προηγούμενη εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που αποκτήθηκε από προηγούμενες εργασίες ανάπτυξης. Απαιτείται προσεκτική εξέταση από το βασικό προσωπικό προκειμένου να διατυπωθούν οι απαραίτητες οδηγίες και να προσαρμόζονται συνεχώς στην εμπειρία που αποκτήθηκε στην παραγωγή. Οι παράμετροι που προσδιορίζονται και ελέγχονται θα πρέπει να αιτιολογούνται με βάση τη γνώση που είναι διαθέσιμη εκείνη τη στιγμή.

Σύμφωνα με το άρθρο 9 παρ. 3 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού, η διαδικασία παραγωγής δεν πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία στον βαθμό που απαιτείται για τη συνήθη παραγωγή, αλλά να επικυρώνεται για την αξιοπιστία στο σύνολο της, στον βαθμό που ενδείκνυται, λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος. Θα πρέπει να τεκμηριώνεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 15. Το άρθρο 9 (παρ. 3) του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής ορίζει επίσης ότι ο παραγωγός προσδιορίζει τα στάδια της διεργασίας που διασφαλίζουν την ασφάλεια του συμμετέχοντα, καθώς και την αξιοπιστία και την ευρωστία των δεδομένων των κλινικών δοκιμών που παράγονται στην κλινική μελέτη.

Για την αποφυγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης, θα πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες καθαρισμού και αναλυτικές μέθοδοι για την επαλήθευση της διαδικασίας καθαρισμού. Για τα στείρα προϊόντα, η επικύρωση αξιοπιστίας των διεργασιών αποστείρωσης θα πρέπει να ακολουθεί τα ίδια πρότυπα με τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα και να λαμβάνει υπόψη τις αρχές για την παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων όπως περιγράφονται με λεπτομέρεια στο EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 1. Ομοίως, όταν απαιτείται, θα πρέπει να αποδεικνύεται η αδρανοποίηση/απομάκρυνση του ιού και η απομάκρυνση άλλων προσμειξέων βιολογικής προέλευσης, ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των βιοτεχνολογικά παραγόμενων και βιολογικών προϊόντων ακολουθώντας τις επιστημονικές αρχές και τεχνικές που ορίζονται στις διαθέσιμες οδηγίες στον τομέα αυτό.

Η επικύρωση αξιοπιστίας των άσηπτων διεργασιών παρουσιάζει ειδικά προβλήματα όταν το μέγεθος της παρτίδας είναι μικρό στις περιπτώσεις αυτές, ο αριθμός των μονάδων που γεμίζονται μπορεί να είναι ο μέγιστος αριθμός των γεμισμένων μονάδων παραγωγής. Εάν είναι εφικτό, και κατά τα άλλα συνάδει με την προσομοίωση της διαδικασίας, ένας μεγαλύτερος αριθμός μονάδων θα πρέπει να πληρωθεί με θεραπευτικά μέσα για να παρέχει μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα που προέκυψαν. Η πλήρωση και η σφράγιση είναι συχνά μια χειροκίνητη ή ημι-αυτοματοποιημένη λειτουργία

που παρουσιάζει μεγάλες προκλήσεις στη στειρότητα, επομένως θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στην εκπαίδευση του χειριστή και στην επικύρωση αξιοπιστίας της άσηπτης τεχνικής του κάθε χειριστή.

6.3 Τροποποίηση προϊόντων σύγκρισης

Σε περίπτωση τροποποίησης ενός προϊόντος, θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (π.χ. σταθερότητα, συγκριτική διαλυτοποίηση ή βιοδιαθεσιμότητα) για να αποδειχθεί ότι οι αλλαγές αυτές δεν μεταβάλλουν σημαντικά τα αρχικά ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος. Η ημερομηνία λήξης που αναφέρεται για το προϊόν σύγκρισης στην αρχική του συσκευασία ενδέχεται να μην ισχύει για το προϊόν όταν έχει ανασυσκευασθεί σε διαφορετικό περιέκτη που ενδέχεται να μην προσφέρει ισοδύναμη προστασία ή να είναι συμβατό με το προϊόν. Θα πρέπει να καθορίζεται κατάλληλη ημερομηνία επανελέγχου, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση του προϊόντος, τα χαρακτηριστικά του περιέκτη και τις συνθήκες αποθήκευσης στις οποίες μπορεί να υποβληθεί το προϊόν, από τον χορηγό ή για λογαριασμό του χορηγού. Η ημερομηνία αυτή θα πρέπει να αιτιολογείται και να μην είναι μεταγενέστερη της ημερομηνίας λήξης της αρχικής συσκευασίας. Θα πρέπει να υπάρχει συμβατότητα της ημερομηνίας λήξης και της διάρκειας της κλινικής δοκιμής. Ένα δείγμα αναφοράς του προϊόντος σύγκρισης, το οποίο έχει ανασυσκευασθεί ή ενκαψυλωθεί για λόγους τυφλοποίησης, θα πρέπει να λαμβάνεται σε σημείο αντιπροσωπευτικό της πρόσθετης επεξεργασίας και να διατηρείται, δεδομένου ότι το πρόσθετο στάδιο επεξεργασίας θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στη σταθερότητα ή να απαιτείται για σκοπούς ταυτοποίησης σε περίπτωση ποιοτικής διερεύνησης ελαττωμάτων, η οποία δεν θα καλυπτόταν από το δείγμα που διατίθεται στο εμπόριο.

6.4 Διεργασίες Τυφλοποίησης

Όταν τα προϊόντα τυφλοποιούνται, θα πρέπει να υπάρχουν συστήματα που να εξασφαλίζουν ότι η τυφλοποίηση επιτυγχάνεται και διατηρείται, επιτρέποντας παράλληλα την ταυτοποίηση των «τυφλοποιημένων» προϊόντων, όταν είναι απαραίτητα, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών παρτίδων των προϊόντων πριν από τυφλοποίησης. Η ταχεία ταυτοποίηση του προϊόντος θα πρέπει επίσης να είναι δυνατή σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Όταν έχει ανατεθεί στον παραγωγό η ευθύνη για την παραγωγή κωδικών τυφλοποίησης, ο παραγωγός θα πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα στο αρμόδιο προσωπικό του χώρου του υπεύθυνου ερευνητή, να διαθέτει τις πληροφορίες αποτυφλοποίησης, πριν από την παράδοση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων.

Όταν τα προϊόντα τυφλοποιούνται, η ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί θα πρέπει να αναφέρεται στην ημερομηνία λήξης του προϊόντος με τη συντομότερη λήξη, έτσι ώστε να διατηρείται η τυφλοποίηση.

6.5 Συσκευασία

Κατά τη διάρκεια της συσκευασίας των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, μπορεί να είναι απαραίτητος ο χειρισμός διαφορετικών προϊόντων στην ίδια γραμμή συσκευασίας ταυτόχρονα. Ο κίνδυνος ακούσιας ανάμειξης του προϊόντος (mix-ups) πρέπει να ελαχιστοποιείται με τη χρήση κατάλληλων διαδικασιών και/ή ειδικευμέ-

νου εξοπλισμού, ανάλογα με την περίπτωση, και με τη σχετική εκπαίδευση του προσωπικού. Η τεκμηρίωση πρέπει να είναι επαρκής ώστε να αποδεικνύεται ότι διατηρήθηκε ο κατάλληλος διαχωρισμός κατά τη διάρκεια οπωσδήποτε εργασιών συσκευασίας.

Η συσκευασία και η επισήμανση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων είναι πιθανό να είναι πιο περίπλοκες και πιο επιρρεπείς σε σφάλματα τα οποία είναι επίσης πιο δύσκολο να εντοπιστούν από ό,τι για τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται τυφλωμένα προϊόντα με παρόμοια εμφάνιση. Οι προφυλάξεις κατά της λανθασμένης επισήμανσης, όπως ο απολογισμός, η εκκαθάριση γραμμής, οι έλεγχοι κατά τον έλεγχο της διαδικασίας από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό θα πρέπει να εντατικοποιηθούν ανάλογα. Η συσκευασία πρέπει να εξασφαλίζει ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παραμένουν σε καλή κατάσταση κατά τη μεταφορά και αποθήκευση σε ενδιάμεσους προορισμούς. Κάθε άνοιγμα ή παραποίηση της εξωτερικής συσκευασίας κατά τη διάρκεια της μεταφοράς θα πρέπει να είναι ευδιάκριτο.

Οι εργασίες ανασυσκευασίας μπορούν να εκτελούνται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό σε νοσοκομείο, κέντρο υγείας ή κλινική που πληροί τις απαιτήσεις του άρθρου 61 παρ. 5 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

6.6 Επισήμανση

Η επισήμανση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις των άρθρων 66, 67, 68 και 69 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014. Κατάλογος των πληροφοριών που αναγράφονται στην επισήμανση παρατίθεται στο παράρτημα VI του εν λόγω κανονισμού. Η εργασία επισήμανσης θα πρέπει να εκτελείται σε εγκεκριμένη μονάδα παραγωγής που συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του άρθρου 61 παρ. 1 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Εάν καταστεί απαραίτητο να αλλάξει η ημερομηνία λήξης, θα πρέπει να επικολληθεί μια πρόσθετη ετικέτα στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Αυτή η πρόσθετη ετικέτα πρέπει να αναφέρει τη νέα ημερομηνία λήξης και να επαναλαμβάνει τον αριθμό παρτίδας και τον αριθμό αναφοράς της κλινικής δοκιμής. Μπορεί να τοποθετηθεί πάνω από την παλαιά ημερομηνία λήξης, αλλά για λόγους ποιοτικού ελέγχου, όχι στον αρχικό αριθμό παρτίδας.

Η εργασία επανασήμανσης θα πρέπει να εκτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής και τις ειδικές τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας και θα πρέπει να ελέγχεται από δεύτερο πρόσωπο. Αυτή η πρόσθετη επισήμανση θα πρέπει να τεκμηριώνεται κατάλληλα στα αρχεία των παρτίδων. Για να αποφευχθούν λάθη, η πρόσθετη δραστηριότητα επισήμανσης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μια περιοχή που είναι ξεχωρισμένη ή διαχωρισμένη από άλλες δραστηριότητες. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκκαθάριση γραμμής κατά την έναρξη και το τέλος της δραστηριότητας και να πραγματοποιηθεί απολογισμός ετικετών. Τυχόν αποκλίσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του απολογισμού θα πρέπει

να διερευνώνται και να καταλογίζονται πριν από την απελευθέρωση.

Η εργασία επανασήμανσης μπορεί να πραγματοποιηθεί από εξουσιοδοτημένο προσωπικό σε νοσοκομείο, κέντρο υγείας ή κλινική που πληροί τις απαιτήσεις του άρθρου 61 παρ. 5 στοιχείο α) του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

7. ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Σύμφωνα με το άρθρο 10 του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής, ο παραγωγός υποχρεούται να θεσπίσει και να διατηρήσει σύστημα ποιοτικού ελέγχου το οποίο τίθεται υπό την εποπτεία προσώπου που διαθέτει τα απαιτούμενα προσόντα και είναι ανεξάρτητο από την παραγωγή.

Δεδομένου ότι οι διεργασίες ενδέχεται να μην είναι τυποποιημένες ή πλήρως επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους, οι έλεγχοι αποκτούν μεγαλύτερη σημασία προκειμένου να διασφαλιστεί ότι κάθε παρτίδα πληροί τις εγκεκριμένες προδιαγραφές κατά τη στιγμή του ελέγχου.

Ο ποιοτικός έλεγχος του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του προϊόντος σύγκρισης, θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις πληροφορίες που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 25 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014, όπως έχουν εγκριθεί από το κράτος μέλος.

Θα πρέπει να διενεργείται και να καταγράφεται επαλήθευση της αποτελεσματικότητας της τυφλοποίησης.

Οι περίοδοι διατήρησης των δειγμάτων υπό έρευνα φαρμάκων πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις του άρθρου 10 παρ. 4 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

Τα δείγματα διατηρούνται για την εκπλήρωση δύο σκοπών: πρώτον, για την παροχή δείγματος για μελλοντικούς αναλυτικούς ελέγχους και, δεύτερον, για την παροχή ενός δείγματος του τελικού υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση ενός ελαττώματος ποιότητας του προϊόντος. Ως εκ τούτου, τα δείγματα μπορούν να εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες:

- Δείγμα αναφοράς: δείγμα παρτίδας αρχικού υλικού, υλικού συσκευασίας ή τελικού προϊόντος που αποθηκεύεται για να αναλυθεί εάν παραστεί ανάγκη. Όπου το επιτρέπει η σταθερότητα, δείγματα αναφοράς από κρίσιμα ενδιάμεσα στάδια, π.χ. θα πρέπει να φυλάσσονται εκείνα που απαιτούν αναλυτικό έλεγχο και απελευθέρωση, ή ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία μεταφέρονται εκτός του ελέγχου του παραγωγού.

- Δείγμα διατήρησης: δείγμα μιας πλήρως συσκευασμένης μονάδας από μια παρτίδα τελικού προϊόντος. Αποθηκεύεται για σκοπούς ταυτοποίησης. Για παράδειγμα, παρουσίαση, συσκευασία, επισήμανση, φύλλο οδηγιών χρήσης, αριθμός παρτίδας, ημερομηνία λήξης εάν παραστεί ανάγκη κατά τη διάρκεια ζωής της σχετικής παρτίδας.

Μπορεί να υπάρχουν εξαιρετικές περιπτώσεις όπου αυτή η απαίτηση αυτή μπορεί να εκπληρωθεί χωρίς τη διατήρηση διπλών δειγμάτων, π.χ. όταν συσκευάζονται μικρές ποσότητες παρτίδας για διαφορετικές αγορές ή στην παραγωγή πολύ ακριβών φαρμακευτικών προϊόντων.

Για τα δείγματα διατήρησης είναι αποδεκτή η αποθήκευση πληροφοριών που σχετίζονται με την τελική συσκευασία ως γραπτά, φωτογραφικά ή ηλεκτρονικά αρχεία, εάν τα εν λόγω αρχεία παρέχουν επαρκείς πληροφορίες, π.χ. παραδείγματα συσκευασίας, επισήμανσης και κάθε συνοδευτικού εγγράφου που να επιτρέπει τις έρευνες που σχετίζονται με τη χρήση του προϊόντος. Σε περίπτωση ηλεκτρονικής αρχείων, το σύστημα θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 11.

Όταν τα δείγματα αναφοράς και τα δείγματα διατήρησης παρουσιάζονται πανομοιότυπα, δηλαδή σε πλήρως συσκευασμένες μονάδες, τα δείγματα μπορούν να θεωρηθούν εναλλάξιμα.

Δεν αναμένονται δείγματα υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο δεν είναι τυφλοποιημένο προϊόν σύγκρισης στην αρχική του συσκευασία και προέρχεται από την εγκεκριμένη εφοδιαστική αλυσίδα στην ΕΕ ή προϊόντος που κατέχει εθνική άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή από Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

Η θέση αποθήκευσης των δειγμάτων θα πρέπει να ορίζεται σε τεχνική συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού (-ών) και θα πρέπει να επιτρέπει την έγκαιρη πρόσβαση από τις αρμόδιες αρχές.

Τα δείγματα αναφοράς του τελικού προϊόντος θα πρέπει να αποθηκεύονται υπό καθορισμένες συνθήκες αποθήκευσης στην ΕΕ ή σε τρίτη χώρα, εφόσον έχουν γίνει οι κατάλληλες ρυθμίσεις από την Ένωση με τη χώρα εξαγωγής για να διασφαλιστεί ότι ο παραγωγός του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζει πρότυπα Κανόνων Καλής Παραγωγής τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που καθορίζονται από την Ένωση. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, τα δείγματα αναφοράς του τελικού προϊόντος μπορούν να αποθηκεύονται από τον παραγωγό σε άλλη τρίτη χώρα, στην οποία περίπτωση αυτό θα πρέπει να αιτιολογείται και να τεκμηριώνεται σε τεχνική συμφωνία μεταξύ του χορηγού, του εισαγωγέα στην ΕΕ και του παραγωγού στην τρίτη χώρα.

Το δείγμα αναφοράς πρέπει να είναι επαρκούς μεγέθους για να εκτελεστούν τουλάχιστον δύο φορές, όλοι οι έλεγχοι των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας, όπως ορίζονται στο εγκεκριμένο φάκελο του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, από το κράτος μέλος. Οποιαδήποτε εξαίρεση από αυτό θα πρέπει να αιτιολογείται, και να συμφωνηθεί με την αρμόδια εθνική αρχή.

8. ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Η αποδέσμευση υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται παρά μόνον αφού το ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει, σύμφωνα με το άρθρο 62 παρ. 1 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014, ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 63 παρ. 1 και 3 του Κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και εκείνες που ορίζονται στο άρθρο 12 του κατ'εξουσιοδότηση Κανονισμού (ΕΕ) 2017/1569 της Επιτροπής.

Τα καθήκοντα του ειδικευμένου προσώπου σε σχέση με τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα επηρεάζονται από τις διάφορες περιστάσεις που ενδέχεται να προκύψουν και αναφέρονται παρακάτω:

i. Προϊόν που παράγεται εντός της ΕΕ αλλά δεν υπόκει-

ται σε άδεια κυκλοφορίας της ΕΕ: τα καθήκοντα καθορίζονται στο άρθρο 62 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και στο άρθρο 12 παρ. 1 στοιχείο α) του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού.

ii. Προϊόν που προέρχεται από την ανοικτή αγορά εντός της ΕΕ σύμφωνα με το άρθρο 80 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και υπόκειται σε άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί από αρμόδια αρχή στην ΕΕ, ανεξάρτητα από την προέλευση παραγωγής: τα καθήκοντα είναι όπως περιγράφονται ανωτέρω. Ωστόσο, το πεδίο εφαρμογής της πιστοποίησης μπορεί να περιορίζεται στη διασφάλιση ότι τα προϊόντα είναι σύμφωνα με την έγκριση της κλινικής δοκιμής και κάθε μεταγενέστερης μεταποίησης που διενεργείται από τον παραγωγό με σκοπό την τυφλοποίηση, τη συσκευασία και την επισήμανση που αφορούν τη δοκιμή.

iii. Προϊόν που εισάγεται απευθείας από τρίτη χώρα: τα καθήκοντα καθορίζονται στο άρθρο 62 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014 και στο άρθρο 12 παρ. 1 στοιχείο β) του κατ'εξουσιοδότηση κανονισμού. Όταν τα υπό έρευνα φάρμακα εισάγονται από τρίτη χώρα και υπόκεινται σε συμφωνίες που έχουν συναφθεί μεταξύ της Ένωσης και της εν λόγω χώρας, όπως Συμφωνία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (ΣΑΑ), εφαρμόζονται ισοδύναμα πρότυπα κανόνων καλής παραγωγής, υπό την προϋπόθεση ότι η εν λόγω συμφωνία είναι λειτουργική για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Ελλείψει ΣΑΑ, το ειδικευμένο πρόσωπο θα πρέπει να καθορίσει ότι εφαρμόζονται ισοδύναμα πρότυπα κανόνων καλής παραγωγής μέσω της γνώσης του συστήματος ποιότητας που χρησιμοποιείται στον παραγωγό. Οι γνώσεις αυτές αποκτώνται συνήθως μέσω της επιθεώρησης των συστημάτων ποιότητας του παραγωγού. Σε κάθε περίπτωση, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί στη συνέχεια να πιστοποιήσει με βάση την τεκμηρίωση που παρέχει ο παραγωγός στην τρίτη χώρα και να τεκμηριώσει το σκεπτικό της πιστοποίησης.

Οι πληροφορίες που περιέχονται στον φάκελο των προδιαγραφών προϊόντος θα πρέπει να αποτελούν τη βάση για την αξιολόγηση της καταλληλότητας για πιστοποίηση και αποδέσμευση μιας συγκεκριμένης παρτίδας από το ειδικευμένο πρόσωπο και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να είναι προσβάσιμες σε αυτό.

Η αξιολόγηση από το ειδικευμένο πρόσωπο κάθε παρτίδας για πιστοποίηση πριν από την αποδέσμευση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, παράρτημα 16 και μπορεί να περιλαμβάνει, ανάλογα με την περίπτωση:

i. Αρχεία παρτίδων, συμπεριλαμβανομένων εκθέσεων ελέγχου, εκθέσεων ελέγχων κατά τη διεργασία (in process) και εκθέσεων αποδέσμευσης που αποδεικνύουν τη συμμόρφωση με τον φάκελο προδιαγραφών προϊόντος, τη εντολή, το πρωτόκολλο και τον κωδικό τυχαίοποίησης. Αυτά τα αρχεία θα πρέπει να περιλαμβάνουν όλες τις αποκλίσεις ή τις προγραμματισμένες αλλαγές, καθώς και τυχόν επακόλουθους πρόσθετους ελέγχους και δοκιμές, και θα πρέπει να συμπληρώνονται και να εγκρίνονται από το εξουσιοδοτημένο προσωπικό σύμφωνα με το σύστημα ποιότητας.

ii. Τις συνθήκες παραγωγής.

iii. Αρχεία καθαρισμού.

iv. Την κατάσταση ελέγχου καταλληλότητας των εγκαταστάσεων, την κατάσταση επικύρωσης αξιοπιστίας των διεργασιών και των μεθόδων·

v. Εξέταση τελικών συσκευασιών·

vi. Τα αποτελέσματα τυχόν αναλύσεων ή δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν μετά την εισαγωγή, κατά περίπτωση·

vii. Πρόγραμμα και εκθέσεις σταθερότητας·

viii. Την πηγή και την επαλήθευση των συνθηκών αποθήκευσης και αποστολής·

ix. Εκθέσεις επιθεώρησης σχετικά με το σύστημα ποιότητας του παραγωγού·

x. Έγγραφα που πιστοποιούν ότι ο παραγωγός είναι εξουσιοδοτημένος να παράγει υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα προς εξαγωγή από τις αρμόδιες αρχές της τρίτης χώρας·

xi. Κατά περίπτωση, τις κανονιστικές απαιτήσεις για την άδεια κυκλοφορίας, τα ισχύοντα πρότυπα κανόνων καλής παραγωγής και κάθε επίσημη επαλήθευση της συμμόρφωσης με τους κανόνες καλής παραγωγής·

xii. Επαλήθευση της εφοδιαστικής αλυσίδας, συμπεριλαμβανομένων των εγκαταστάσεων παραγωγής, συσκευασίας, επισήμανσης και ελέγχων των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων·

xiii. Όλοι οι παράγοντες για τους οποίους το ειδικευμένο πρόσωπο γνωρίζει ότι σχετίζονται με την ποιότητα της παρτίδας·

Η συνάφεια των παραπάνω στοιχείων επηρεάζεται από τη χώρα προέλευσης του προϊόντος, τον παραγωγό, την κατάσταση του προϊόντος, δηλαδή με ή χωρίς άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται από αρμόδιες αρχές στην ΕΕ ή σε τρίτη χώρα, και από τη φάση ανάπτυξης του προϊόντος. Όταν τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται και συσκευάζονται σε διαφορετικές εγκαταστάσεις υπό την επίβλεψη διαφορετικών ειδικευμένων προσώπων, ο επιμερισμός των ευθυνών μεταξύ ειδικευμένων προσώπων σε σχέση με τη συμμόρφωση μιας παρτίδας πρέπει να ορίζεται σε έγγραφο που συμφωνείται επίσημα από όλα τα μέρη.

Όταν απαιτείται για την υποστήριξη της πιστοποίησης, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να διασφαλίζει ότι τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν αποθηκευτεί και μεταφερθεί υπό συνθήκες για τη διατήρηση της ποιότητας των προϊόντων και της ασφάλειας της εφοδιαστικής αλυσίδας. Οι σχετικές καταστάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν προϊόντα σύντομης ημερομηνίας λήξης που κυκλοφόρησαν πριν από την τελική πιστοποίηση ειδικευμένου προσώπου ή όταν εξακολουθεί να υπάρχει δυνατότητα επιστροφής υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων σε εγκεκριμένο παραγωγό για εκ νέου επισήμανση και ανασυσκευασία.

Το ειδικευμένο πρόσωπο δεν υποχρεούται να πιστοποιεί την ανασυσκευασία ή την επανασήμανση που διενεργείται σύμφωνα με το άρθρο 61 παρ. 5 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Όταν ο παραγωγός έχει εξουσιοδοτηθεί από τον χορηγό να εκτελέσει την κανονιστική αποδέσμευση επιπλέον της πιστοποίησης από το ειδικευμένο πρόσωπο, οι ρυθμίσεις θα πρέπει να καθορίζονται σε συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του παραγωγού. Οι σχετικές

πληροφορίες έγκρισης και τροποποίησης της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να είναι διαθέσιμες για αναφορά στον φάκελο των προδιαγραφών προϊόντος και ο παραγωγός θα πρέπει να διασφαλίζει ότι έχουν θεσπιστεί οι απαραίτητες εγκρίσεις κλινικών δοκιμών και πριν από την αποστολή του προϊόντος για χρήση στη δοκιμή.

Μετά την πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο, τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αποθηκεύονται και να μεταφέρονται υπό συνθήκες για τη διατήρηση της ποιότητας των προϊόντων και της ασφάλειας της εφοδιαστικής αλυσίδας.

9. ΑΝΑΘΕΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ ΣΕ ΤΡΙΤΟΥΣ

Οι δραστηριότητες που ανατίθενται σε τρίτους θα πρέπει να ορίζονται, να συμφωνούνται και να ελέγχονται με γραπτά συμβόλαια μεταξύ του δότη του συμβολαίου και του μέρους στο οποίο ανατίθενται οι δραστηριότητες σύμφωνα με το άρθρο 13 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού και τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στον τόμο 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 7 της EudraLex.

10. ΠΑΡΑΠΟΝΑ

Θα πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν τις ενέργειες που πρέπει να ληφθούν μετά την παραλαβή του παραπόνου στον τόπο παραγωγής, αποθήκευσης ή εισαγωγής. Όλα τα παράπονα θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να αξιολογούνται ώστε να διαπιστωθεί εάν αντιπροσωπεύουν δυνητικό ποιοτικό ελάττωμα ή άλλο ζήτημα. Οι διαδικασίες θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι ο χορηγός είναι σε θέση να αξιολογεί τα παράπονα για να καθορίσει εάν δικαιολογούν την αναφορά σοβαρής παράβασης, όπως απαιτείται από το άρθρο 52 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014.

Η διερεύνηση του ποιοτικού ελαττώματος πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 8. Τα συμπεράσματα της διερεύνησης θα πρέπει να συζητούνται εγκαίρως μεταξύ του παραγωγού και του χορηγού, εάν είναι διαφορετικά. Σε αυτή θα πρέπει να συμμετέχουν το ειδικευμένο πρόσωπο και οι υπεύθυνοι για την σχετική κλινική δοκιμή, προκειμένου να αξιολογηθούν οι πιθανές επιπτώσεις στη δοκιμή, την ανάπτυξη του προϊόντος και στους συμμετέχοντες.

11. ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ

11.1 Ανακλήσεις

Οι διαδικασίες για την ανάκτηση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και την τεκμηρίωση της εν λόγω ανάκτησης θα πρέπει να συμφωνούνται από τον χορηγό σε συνεργασία με τον παραγωγό, εφόσον διαφέρουν, σύμφωνα με το άρθρο 14 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού. Ο παραγωγός, ο ερευνητής και ο εκπρόσωπος του χορηγού πρέπει να κατανοήσουν τις υποχρεώσεις τους στο πλαίσιο της διαδικασίας ανάκτησης. Οι διαδικασίες ανάκτησης υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τις αρχές που περιγράφονται λεπτομερώς στο EudraLex, τόμος 4, μέρος Ι, κεφάλαιο 8.

Για να διευκολυνθεί η ανάκληση, θα πρέπει να τηρείται λεπτομερής κατάλογος των αποστολών που πραγματοποιούνται από τον παραγωγό.

11.2 Επιστροφές

Τα επιστρεφόμενα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ταυτοποιούνται σαφώς και να αποθη-

κείονται σε κατάλληλα ελεγχόμενο και ειδικό χώρο. Θα πρέπει να τηρούνται αρχεία αποθέματος των επιστρεφόμενων προϊόντων.

11.3. Καταστροφή

Ο παραγωγός ή ο εκπρόσωπος του χορηγού θα πρέπει να καταστρέφει τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα μόνο με προηγούμενη γραπτή έγκριση από τον χορηγό. Οι ρυθμίσεις για την καταστροφή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να περιγράφονται στο πρωτόκολλο. Κάθε σχετική ρύθμιση μεταξύ χορηγού και παραγωγού θα πρέπει να καθορίζεται στην τεχνική συμφωνία τους.

Η καταστροφή των μη χρησιμοποιημένων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά τον απολογισμό των παραδοθέντων, χρησιμοποιημένων και ανακτημένων προϊόντων και μετά από έρευνα και ικανοποιητική εξήγηση τυχόν αποκλίσεων στις οποίες έχει γίνει δεκτή ο απολογισμός.

Θα πρέπει να τηρούνται αρχεία των δραστηριοτήτων καταστροφής, συμπεριλαμβανομένου πιστοποιητικού καταστροφής με ημερομηνία ή απόδειξης καταστροφής για τον χορηγό. Αυτά τα έγγραφα θα πρέπει να προσδιορίζουν με σαφήνεια ή να επιτρέπουν την ιχνηλασιμότητα των παρτίδων και/ή των αριθμών ασθενών που εμπλέκονται και των πραγματικών ποσοτήτων που καταστράφηκαν.

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΟΡΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΠΑΡΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ

Όροι	Ορισμός
Παραγωγή σε καμπάνιες	Παραγωγή μιας σειράς παρτίδων του ίδιου προϊόντος κατά σειρά σε δεδομένη χρονική περίοδο, ακολουθούμενη από κατάλληλη (επικυρωμένη για την αξιοπιστία της) διαδικασία καθαρισμού.
Προϊόν σύγκρισης	Υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται ως αναφορά, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, σε κλινική δοκιμή.

Ημερομηνία λήξης	Η ημερομηνία που τοποθετήθηκε στον περιέκτη/ετικέτα υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων που προσδιορίζει τον χρόνο κατά τον οποίο τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να παραμείνουν εντός των καθιερωμένων προδιαγραφών του χρόνου ζωής, εάν αποθηκευτούν υπό καθορισμένες συνθήκες, και στη συνέχεια δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.
Εντολή	Η εντολή θα πρέπει να ζητήσει την επεξεργασία ή/και τη συσκευασία ορισμένου αριθμού μονάδων ή/και την αποστολή τους και δίνεται από ή για λογαριασμό του χορηγού στον παραγωγό.
Τυχαιοποίηση	Η διεργασία ανάθεσης των συμμετεχόντων της δοκιμής σε ομάδες θεραπείας ή ελέγχου χρησιμοποιώντας ένα στοιχείο τύχης για τον προσδιορισμό των καταχωρήσεων, προκειμένου να μειωθεί η μεροληψία.
Ημερομηνία επανελέγχου	Η ημερομηνία κατά την οποία ένα υλικό θα πρέπει να επανελεγχθεί ώστε να διασφαλιστεί ότι εξακολουθεί να είναι κατάλληλο για χρήση.
Αποστολή	Η διαδικασία της συσκευασίας για και της αποστολής των αιτούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για κλινικές δοκιμές.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Ο Πρόεδρος

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΜΑΝΩΛΟΠΟΥΛΟΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

Το Εθνικό Τυπογραφείο αποτελεί δημόσια υπηρεσία υπαγόμενη στην Προεδρία της Κυβέρνησης και έχει την ευθύνη τόσο για τη σύνταξη, διαχείριση, εκτύπωση και κυκλοφορία των Φύλλων της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως (ΦΕΚ), όσο και για την κάλυψη των εκτυπωτικών - εκδοτικών αναγκών του δημοσίου και του ευρύτερου δημόσιου τομέα (ν. 3469/2006/Α' 131 και π.δ. 29/2018/Α' 58).

1. ΦΥΛΛΟ ΤΗΣ ΕΦΗΜΕΡΙΔΑΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ (ΦΕΚ)

- Τα **ΦΕΚ σε ηλεκτρονική μορφή** διατίθενται δωρεάν στο **www.et.gr**, την επίσημη ιστοσελίδα του Εθνικού Τυπογραφείου. Όσα ΦΕΚ δεν έχουν ψηφιοποιηθεί και καταχωριστεί στην ανωτέρω ιστοσελίδα, ψηφιοποιούνται και αποστέλλονται επίσης δωρεάν με την υποβολή αίτησης, για την οποία αρκεί η συμπλήρωση των αναγκαίων στοιχείων σε ειδική φόρμα στον ιστότοπο **www.et.gr**.

- Τα **ΦΕΚ σε έντυπη μορφή** διατίθενται σε μεμονωμένα φύλλα είτε απευθείας από το Τμήμα Πωλήσεων και Συνδρομητών, είτε ταχυδρομικά με την αποστολή αιτήματος παραγγελίας μέσω των ΚΕΠ, είτε με ετήσια συνδρομή μέσω του Τμήματος Πωλήσεων και Συνδρομητών. Το κόστος ενός ασπρόμαυρου ΦΕΚ από 1 έως 16 σελίδες είναι 1,00 €, αλλά για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο (ή μέρος αυτού) προσαυξάνεται κατά 0,20 €. Το κόστος ενός έγχρωμου ΦΕΚ από 1 έως 16 σελίδες είναι 1,50 €, αλλά για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο (ή μέρος αυτού) προσαυξάνεται κατά 0,30 €. Το τεύχος Α.Σ.Ε.Π. διατίθεται δωρεάν.

• Τρόποι αποστολής κειμένων προς δημοσίευση:

Α. Τα κείμενα προς δημοσίευση στο ΦΕΚ, από τις υπηρεσίες και τους φορείς του δημοσίου, αποστέλλονται ηλεκτρονικά στη διεύθυνση **webmaster.et@et.gr** με χρήση προηγμένης ψηφιακής υπογραφής και χρονοσήμανσης.

Β. Κατ' εξαίρεση, όσοι πολίτες δεν διαθέτουν προηγμένη ψηφιακή υπογραφή μπορούν είτε να αποστέλλουν ταχυδρομικά, είτε να καταθέτουν με εκπρόσωπό τους κείμενα προς δημοσίευση εκτυπωμένα σε χαρτί στο Τμήμα Παραλαβής και Καταχώρισης Δημοσιευμάτων.

- Πληροφορίες, σχετικά με την αποστολή/κατάθεση εγγράφων προς δημοσίευση, την ημερήσια κυκλοφορία των Φ.Ε.Κ., με την πώληση των τευχών και με τους ισχύοντες τιμοκαταλόγους για όλες τις υπηρεσίες μας, περιλαμβάνονται στον ιστότοπο (**www.et.gr**). Επίσης μέσω του ιστότοπου δίδονται πληροφορίες σχετικά με την πορεία δημοσίευσης των εγγράφων, με βάση τον Κωδικό Αριθμό Δημοσιεύματος (ΚΑΔ). Πρόκειται για τον αριθμό που εκδίδει το Εθνικό Τυπογραφείο για όλα τα κείμενα που πληρούν τις προϋποθέσεις δημοσίευσης.

2. ΕΚΤΥΠΩΤΙΚΕΣ - ΕΚΔΟΤΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΤΟΥ ΔΗΜΟΣΙΟΥ

Το Εθνικό Τυπογραφείο ανταποκρινόμενο σε αιτήματα υπηρεσιών και φορέων του δημοσίου αναλαμβάνει να σχεδιάσει και να εκτυπώσει έντυπα, φυλλάδια, βιβλία, αφίσες, μπλοκ, μηχανογραφικά έντυπα, φακέλους για κάθε χρήση, κ.ά.

Επίσης σχεδιάζει ψηφιακές εκδόσεις, λογότυπα και παράγει οπτικοακουστικό υλικό.

Ταχυδρομική Διεύθυνση: Καποδιστρίου 34, τ.κ. 10432, Αθήνα

Ιστότοπος: **www.et.gr**

ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ: 210 5279000 - fax: 210 5279054

Πληροφορίες σχετικά με την λειτουργία του ιστότοπου: **helpdesk.et@et.gr**

ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ

Πωλήσεις - Συνδρομές: (Ισόγειο, τηλ. 210 5279178 - 180)

Πληροφορίες: (Ισόγειο, Γρ. 3 και τηλεφ. κέντρο 210 5279000)

Παραλαβή Δημ. Ύλης: (Ισόγειο, τηλ. 210 5279167, 210 5279139)

Αποστολή ψηφιακά υπογεγραμμένων εγγράφων προς δημοσίευση στο ΦΕΚ: **webmaster.et@et.gr**

Πληροφορίες για γενικό πρωτόκολλο και αλληλογραφία: **grammateia@et.gr**

Ωράριο για το κοινό: Δευτέρα ως Παρασκευή: 8:00 - 13:30

Πείτε μας τη γνώμη σας,

για να βελτιώσουμε τις υπηρεσίες μας, συμπληρώνοντας την ειδική φόρμα στον ιστότοπό μας.

