



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 1631

10 Μαΐου 2012

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. αποφ. 0-379/3^η

Τροποποίηση της υπ' αριθμ. Ο-833/18η/06-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ περί «Καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» (ΦΕΚ 135 Β' /29-01-2009) όπως τροποποιήθηκε με τις - υπ' αριθμ. 23022 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 779/29-04-2009), - υπ' αριθμ. 69251 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 2255/20-10-2009) - υπ' αριθμ. 62060 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 1586/30-09-2010) - υπ' αριθμ. 0-209/7 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 2115/22-09-2011).

ΤΟ Δ.Σ. ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1β, 1δ και 10 και του άρθρου 2 του Ν.1316/1983 (ΦΕΚ Α' 3/11-01-1983) όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το άρθρο 1 του Ν.1965/91 (ΦΕΚ Α' 146/26-09-1991).

2. Το άρθρο 6 παρ. 1 εδ.6 του Ν.1316/1983 (ΦΕΚ Α' 3/11-01-1983) όπως αντικαταστάθηκε από το αρθ.25 περίπτωση 2 του Ν.3730/2008 (ΦΕΚ Α' 262 /23-12-2008).

3. Τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ 3(α)/83657/30-12-2005 (ΦΕΚ Β' 59/24-01-2006) περί "Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ (L.311 28-11-2001)".

4. Τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης υπ' αριθμ. 282371/31-05-2006 (ΦΕΚ Β' 731/16-06-2006) περί "Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς τις ΟΔ.2001/82/ΕΚ (L.311 28-11-2001) και 2004/28/ΕΚ(L 136/30-04-2004).

5. Τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης υπ' αριθμ. ΔΥΓ 3α/7567/23-07-2008 (ΦΕΚ Β' 1562/06-08-2008) περί "Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2003/94/ΕΚ (L.262 14-10-2003)".

6. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. 313314/25-01-1994 (ΦΕΚ Β' 52/28-01-1994) υπουργικής απόφασης "Θέσπιση γενικών αρχών και κατευθύνσεων για την Παρασκευή φαρμάκων προοριζομένων για κτηνιατρική χρήση, σε συμμόρφωση με την ΟΔ.91/412/ΕΟΚ (L228 17-08-1991)".

7. Την οδηγία 91/356/ΕΟΚ/(L193 17-07-1991) όπως συμπληρώθηκε με την ΟΔ. 2003/94 (L.262 14-10-2003) και την οδηγία 91/412/ΕΟΚ(L228 17-08-1991) αντίστοιχα.

8. Την Τ.Ε.3 /2012 Εισήγηση του Τμήματος Επιθεώρησης του ΕΟΦ και την σύμφωνη γνώμη της Προϊσταμένης της Διεύθυνσης ΕΠΚΠ)

9. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Την τροποποίηση της υπ' αριθμ. Ο-833/18η/06-10-08 Απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ περί καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» ΦΕΚ 135 Β' 29-01-2009 όπως έχει ήδη τροποποιηθεί με τις - υπ' αριθμ. 23022 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 779/29-04-2009), - υπ' αριθμ. 69251 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 2255/20-10-2009) - υπ' αριθμ. 62060 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 1586/30-09-2010) - υπ' αριθμ. 0-209/7 απόφαση, (ΦΕΚ Β' 2115/22-09-2011)

ως ακολούθως:

Το Παράρτημα 14 αντικαθίσταται με το ακόλουθο κείμενο:

Παράρτημα 14

Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα

Νομική βάση για τη δημοσίευση των λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών: Το Άρθρο 47 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Κοινοτικού Κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και του Άρθρου 51 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Κοινοτικού Κώδικα για τα κτηνιατρικά φάρμακα. Αυτό το έγγραφο παρέχει καθοδήγηση για την ερμηνεία των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών των Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP: ΚΚΠ) για τα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ορίζονται στην Οδηγία 2003/94/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση και της Οδηγίας 91/412/ΕΟΚ για κτηνιατρική χρήση.

Κατάσταση του εγγράφου: αναθεώρηση 1

Αιτίες αλλαγών: το Παράρτημα 14 αναθεωρήθηκε υπό το πρίσμα της Οδηγίας 2002/98/ΕΚ και των σχετικών εφαρμοστικών Οδηγιών που θεσπίζουν πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή και τον έλεγχο του ανθρώπινου αίματος και των συστατικών του αίματος για όλες τις χρήσεις, συμπεριλαμβανομένης της παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων

Προθεσμία για την έναρξη ισχύος: 30 Νοεμβρίου 2011

Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα

Περιεχόμενα

Λεξιλόγιο

1. Πεδίο Εφαρμογής
2. Αρχές
3. Διαχείριση της Ποιότητας
4. Ιχνηλασιμότητα και μέτρα μετά τη συλλογή
5. Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός
6. Παραγωγή
7. Ποιοτικός Έλεγχος
8. Απελευθέρωση των ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων
9. Διατήρηση των δειγμάτων δεξαμενής πλάσματος
10. Διάθεση των αποβλήτων

Λεξιλόγιο

Αίμα

«Αίμα», όπως αναφέρεται στην Οδηγία 2002/98/ΕΚ (Άρθρο 3α) σημαίνει το πλήρες αίμα που συλλέγεται από ένα δότη και υποβάλλεται σε επεξεργασία είτε για μετάγγιση είτε για περαιτέρω παρασκευή.

Συστατικό αίματος

«Συστατικό αίματος», όπως αναφέρεται στην Οδηγία 2002/98/ΕΚ (Άρθρο 3β) σημαίνει ένα θεραπευτικό συστατικό του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, πλάσμα), που μπορεί να παρασκευάζεται με διάφορες μεθόδους.

Κέντρο αίματος (ή «κέντρο αιμοδοσίας»)

Ένα κέντρο αίματος, όπως αναφέρεται στην οδηγία 2002/98/ΕΚ (Άρθρο 3ε), είναι κάθε δομή ή φορέας που είναι υπεύθυνος για οποιαδήποτε πτυχή της συλλογής και ελέγχου του ανθρώπινου αίματος και των συστατικών του αίματος, όποιος κι αν είναι ο προορισμός τους, καθώς και της επεξεργασίας, της αποθήκευσης και της διανομής τους, όταν προορίζονται για μετάγγιση. Ενώ ο ορισμός αυτός δεν περιλαμβάνει τις νοσοκομειακές τράπεζες αίματος, νοείται ότι περιλαμβάνει κέντρα όπου γίνεται αφαίρεση του πλάσματος (πλασμαφαίρεση)

Προϊόντα αίματος

«Προϊόν αίματος», όπως αναφέρεται στην Οδηγία 2002/98/ΕΚ (Άρθρο 3γ) σημαίνει κάθε θεραπευτικό προϊόν που προέρχεται από το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα

Κλασμάτωση, μονάδα κλασμάτωσης

Κλασμάτωση είναι η παραγωγική διαδικασία σε ένα εργοστάσιο παραγωγής (μονάδα κλασμάτωσης) κατά την οποία τα συστατικά του πλάσματος διαχωρίζονται/καθαρίζονται με διάφορες φυσικές και χημικές μεθόδους όπως π.χ. καθίζηση, χρωματογραφία.

Κατευθυντήριες Γραμμές Καλής Πρακτικής

Οι Κατευθυντήριες Γραμμές Καλής Πρακτικής παρέχουν ερμηνεία των κοινοτικών προτύπων και προδιαγραφών, που καθορίζονται για τα συστήματα ποιότητας στα κέντρα αίματος, όπως ορίζονται στο Παράρτημα της Οδηγίας 2005/62/ΕΕ

Φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από το ανθρώπινο αίμα ή το ανθρώπινο πλάσμα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από το ανθρώπινο αίμα ή το ανθρώπινο πλάσμα, όπως αναφέρονται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ (Άρθρο 1 Νο10), είναι φαρμακευτικά προϊόντα με βάση τα συστατικά του αίματος τα οποία παρασκευάζονται βιομηχανικά σε δημόσιες ή ιδιωτικές εγκαταστάσεις.

Πλάσμα για κλασμάτωση (ή «κλασματικός διαχωρισμός» ή κλασματοποίηση)

Πλάσμα για κλασματοποίηση είναι το υγρό μέρος του ανθρώπινου αίματος, που απομένει μετά το διαχωρισμό των κυτταρικών στοιχείων του αίματος, που συλλέγονται σε ένα δοχείο το οποίο περιέχει αντιπηκτικό, ή που διαχωρίζονται με συνεχή διήθηση ή φυγοκέντρηση του αίματος με αντιπηκτικό σε μια διαδικασία αφαίρεσης. Αυτό προορίζεται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από πλάσμα, ιδίως την αλβουμίνη, τους παράγοντες πήξης και τις ανοσοσφαιρίνες ανθρώπινης προέλευσης και καθορίζονται στη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Ph. Eur.) «Ανθρώπινο Πλάσμα για κλασματικό διαχωρισμό»

Κύριο Αρχείο Πλάσματος (PMF)

Ένα Κύριο Αρχείο Πλάσματος, όπως αναφέρεται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ (Παράρτημα 1, Μέρος III, Νο. 1.1.α) είναι ένα αυτοδύναμο, ξεχωριστό έγγραφο, το οποίο είναι διαχωρισμένο από το φάκελο (συνολική τεκμηρίωση) για άδεια κυκλοφορίας. Παρέχει όλες τις σχετικές λεπτομερείς πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του ολικού ανθρώπινου πλάσματος, που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό και/ή ως πρώτη ύλη για την παρασκευή των υπό/ενδιάμεσων κλασμάτων, συστατικών των εκδόχων και δραστικών ουσιών, που είναι μέρος των φαρμακευτικών προϊόντων ή των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, τα οποία παρασκευάζονται από το πλάσμα.

Επεξεργασία

Σύμφωνα με την ορολογία της Οδηγίας 2005/62/ΕΚ, «επεξεργασία σημαίνει οποιοδήποτε στάδιο προετοιμασίας συστατικού του αίματος, που μεσολαβεί μεταξύ της συλλογής του αίματος και της παροχής συστατικού του αίματος», π.χ. διαχωρισμός των συστατικών του αίματος και ψύξη. Σε αυτό το παράρτημα, η επεξεργασία επιπλέον αναφέρεται και στις λειτουργίες που διεξάγονται στις κέντρα αίματος, οι οποίες είναι ειδικές για το πλάσμα που χρησιμοποιείται για κλασμάτωση.

Ειδικευμένο Πρόσωπο (QP)

Το Ειδικευμένο Πρόσωπο είναι το άτομο, που αναφέρεται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ (Άρθρο 48).

Υπεύθυνο Πρόσωπο (RP)

Υπεύθυνο Πρόσωπο είναι το άτομο που αναφέρεται στην Οδηγία 2002/93/ΕΚ (Άρθρο 9).

Συμβόλαιο προγράμματος κλασμάτωσης τρίτων χωρών

Αυτό είναι ένα συμβόλαιο κλασμάτωσης σε μονάδα ενός παραγωγού κλασμάτωσης στην ΕΕ/ΕΟΧ, που χρησιμοποιεί πρώτες ύλες από τρίτες χώρες και παράγει προϊόντα που δεν προορίζονται για την αγορά της ΕΕ/ΕΟΧ.

1. Πεδίο Εφαρμογής

1.1 Οι διατάξεις του παρόντος παραρτήματος ισχύουν για τα φάρμακα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, που κλασματοποιούνται εντός ή εισάγονται εντός της ΕΕ/ΕΟΧ. Το παράρτημα ισχύει επίσης για την πρώτη ύλη (π.χ. ανθρώπινο πλάσμα) για τα προϊόντα αυτά. Σύμφωνα με τους όρους που καθορίζονται στην οδηγία 2003/63/ΕΚ, οι απαιτήσεις ισχύουν και για τα σταθερά παράγωγα του ανθρώπινου αίματος ή πλάσματος (π.χ. αλβουμίνη), τα οποία ενσωματώνονται σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

1.2 Το παρόν παράρτημα ορίζει συγκεκριμένες απαιτήσεις Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP) για την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη μεταφορά του ανθρώπινου πλάσματος, που χρησιμοποιείται για κλασματοποίηση

και για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα

1.3 Το παράρτημα καθορίζει ειδικές διατάξεις για την περίπτωση που οι πρώτες ύλες εισάγονται από τρίτες χώρες και για προγράμματα κλασμάτωσης με συμβάσεις για τις τρίτες χώρες.

1.4 Το παράρτημα δεν ισχύει για τα συστατικά του αίματος που προορίζονται για μετάγγιση.

2. Αρχές

2.1 Τα φαρμακευτικά προϊόντα, που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα (και οι δραστικές ουσίες τους, που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες) πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των Κανόνων Καλής Παραγωγής (όπως ορίζονται στην Κοινοτική Οδηγία 2003/94/ΕΚ και τις κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ για τους ΚΚΠ, που έχουν δημοσιευθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή), καθώς και τις σχετικές άδειες κυκλοφορίας (Οδηγία 2001/83/ΕΚ, Άρθρο. 46, 51). Θεωρούνται βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και οι πρώτες ύλες περιλαμβάνουν βιολογικές ουσίες, όπως τα κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος ή πλάσματος) ανθρώπινης προέλευσης (Οδηγία 2001/83/ΕΚ, Παράρτημα Ι, Μέρος Ι, Νο.3.2.1.1.β).

Ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά προκύπτουν από τη βιολογική φύση του αρχικού υλικού. Για παράδειγμα, οι παράγοντες μετάδοσης νόσων, ιδίως οι ιοί, μπορούν να μολύνουν το αρχικό υλικό. Η ποιότητα και η ασφάλεια αυτών των προϊόντων βασίζονται ως εκ τούτου στον έλεγχο των πρώτων υλών και της προέλευσής τους, καθώς και στις επακόλουθες διαδικασίες παραγωγής, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου του δείκτη λοιμωδών νοσημάτων, της απομάκρυνσης ιών και της αδρανοποίησής τους.

2.2 Κατά κανόνα οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως πρώτη ύλη για φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των Κανόνων Καλής Παραγωγής (βλ. 2.1). Για τις πρώτες ύλες που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και πλάσμα, πρέπει να ακολουθούνται οι απαιτήσεις για τη συλλογή και τον έλεγχο που ορίζονται στην οδηγία 2002/98/ΕΚ. Η συλλογή και ο έλεγχος πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με ένα κατάλληλο σύστημα ποιότητας για το οποίο πρότυπα και προδιαγραφές καθορίζονται στο παράρτημα της οδηγίας 2005/62/ΕΚ και ερμηνεύονται στις Κατευθυντήριες Γραμμές Καλής Πρακτικής, που αναφέρονται στο άρθρο 2 (2) της οδηγίας 2005/62/ΕΚ. Επιπλέον, ισχύουν οι απαιτήσεις της Οδηγίας 2005/61/ΕΚ σχετικά με την ιχνηλασιμότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των ειδοποιήσεων για σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα από τον δότη προς τον λήπτη. Επιπροσθέτως, πρέπει να τηρούνται οι Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Οδηγία 2001/83/ΕΚ, Παράρτημα 1, Μέρος ΙΙΙ Νο. 1.1.β).

2.3 Πρώτες ύλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, που εισάγονται από τρίτες χώρες και προορίζονται για χρήση ή διανομή εντός της ΕΕ/ΕΟΧ πρέπει να πληρούν πρότυπα, τα οποία είναι ισοδύναμα με τα Κοινοτικά Πρότυπα και προδιαγραφές σχετικές με ένα σύστημα ποιότητας για κέντρα αίματος, όπως ορίζεται στην Οδηγία 2005/62/ΕΚ (Αιτιολογική σκέψη 6, Άρθρο 2 (3)), με την ιχνηλασιμότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των ειδοποιήσεων για σοβαρά ανεπιθύ-

μητα συμβάντα, όπως ορίζεται στην οδηγία 2005/61/ΕΚ της Επιτροπής (Αιτιολογική σκέψη 5, άρθρο 7), και τις τεχνικές απαιτήσεις για το αίμα και τα συστατικά του αίματος, όπως ορίζεται στην Οδηγία 2004/33/ΕΚ της Επιτροπής (Αιτιολογική σκέψη 4, σημείο 2.3 του παραρτήματος V).

2.4 Στην περίπτωση των προγραμμάτων κλασμάτωσης τρίτων χωρών με συμβόλαιο, οι πρώτες ύλες που εισάγονται από τρίτες χώρες πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις ποιότητας και ασφάλειας όπως ορίζονται στην Οδηγία 2002/98/ΕΚ και στο Παράρτημα V της Οδηγίας 2004/33/ΕΚ. Οι δραστηριότητες που πραγματοποιούνται εντός της ΕΕ/ΕΟΧ πρέπει να συμμορφώνεται πλήρως προς τους ΚΚΠ. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα Κοινοτικά πρότυπα και οι προδιαγραφές, που σχετίζονται με ένα σύστημα ποιότητας στα κέντρα αίματος, όπως ορίζονται στην Οδηγία 2005/62/ΕΚ, οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας και οι κοινοποιήσεις σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων που αναφέρονται στην Οδηγία 2005/61/ΕΚ της Επιτροπής και τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ και οι συστάσεις που περιλαμβάνονται στην προσθήκη.

2.5 Για όλα τα επόμενα βήματα μετά τη συλλογή και τον έλεγχο [π.χ. επεξεργασία (συμπεριλαμβανομένου του διαχωρισμού), ψύξη, αποθήκευση και μεταφορά προς τον παρασκευαστή] ισχύουν οι απαιτήσεις της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και συνεπώς πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των Κανόνων Καλής Παραγωγής. Κανονικά, αυτές οι δραστηριότητες θα πρέπει να διεξάγονται υπό την ευθύνη ενός Ειδικευμένου Προσώπου σε εγκατάσταση με Άδεια Δυνατότητας Παραγωγής. Σε περίπτωση, που συγκεκριμένα βήματα επεξεργασίας σε σχέση με την παρασκευή πλάσματος για κλασματοποίηση λαμβάνουν χώρα σε ένα κέντρο αίματος, ο συγκεκριμένος διορισμός ενός Ειδικευμένου Προσώπου μπορεί, ωστόσο, να μην είναι ανάλογος πλήρους απασχόλησης, με δεδομένη την παρουσία και την ευθύνη ενός Υπευθύνου Προσώπου. Για να αντιμετωπιστεί η συγκεκριμένη κατάσταση και να διασφαλιστεί ότι οι νομικές ευθύνες του Ειδικευμένου Προσώπου αντιμετωπίζονται κατάλληλα, η μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστής θα πρέπει να θεσπίσει ένα συμβόλαιο σύμφωνα με το Κεφάλαιο 7 του Οδηγού των ΚΚΠ, με το κέντρο αίματος, το οποίο να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες και τις λεπτομερείς απαιτήσεις προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση. Ο Υπεύθυνος του κέντρου αίματος και το Ειδικευμένο Πρόσωπο του εργοστασίου κλασματοποίησης/παρασκευαστής (βλ. 3.5) πρέπει να συμμετέχουν στη σύνταξη αυτού του συμβολαίου. Το Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να διασφαλίζει ότι γίνονται έλεγχοι για να επιβεβαιώνεται ότι το κέντρο αίματος συμμορφώνεται με το συμβόλαιο.

2.6 Ειδικές απαιτήσεις για την τεκμηρίωση και άλλες ρυθμίσεις που αφορούν τις πρώτες ύλες των φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από πλάσμα καθορίζονται στο Κύριο Αρχείο Πλάσματος.

3. Διαχείριση της Ποιότητας

3.1 Η διαχείριση της ποιότητας θα πρέπει να καλύπτει όλα τα στάδια από την επιλογή του δότη μέχρι τη διανομή του τελικού προϊόντος. Αναφορά γίνεται στην οδηγία 2005/61/ΕΚ για την ιχνηλασιμότητα μέχρι και την παράδοση του πλάσματος στη μονάδα κλασματοποίη-

σης, και στην οδηγία 2005/62/ΕΚ για όλα τα στάδια, που αφορούν τη συλλογή και τον έλεγχο του ανθρώπινου αίματος και ανθρώπινου πλάσματος, που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.

3.2 Το αίμα ή το πλάσμα, που χρησιμοποιούνται ως πρώτη ύλη για την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να συλλέγονται από τα κέντρα αίματος και να ελέγχονται σε εργαστήρια που εφαρμόζουν συστήματα ποιότητας σύμφωνα με την Οδηγία 2005/62/ΕΚ, έχουν εγκριθεί από μια Εθνική Αρχή και υπόκεινται σε τακτικές επιθεωρήσεις, όπως αναφέρεται στην οδηγία 2002/98/ΕΚ. Προγράμματα κλασμάτωσης τρίτων χωρών με συμβόλαιο πρέπει να κοινοποιούνται στην Αρχή της ΕΕ από τον παρασκευαστή, όπως αναφέρεται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ.

3.3 Εάν το πλάσμα εισάγεται από τρίτες χώρες θα πρέπει να προέρχεται μόνο από εγκεκριμένους προμηθευτές (π.χ. κέντρα αίματος, συμπεριλαμβανομένων των εξωτερικών αποθηκών). Αυτοί θα πρέπει να αναφέρονται στις προδιαγραφές των πρώτων υλών, όπως ορίζονται από τη μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστή, και να είναι αποδεκτοί από μία ΕΕ/ΕΟΧ Αρχή (π.χ. μετά από επιθεώρηση) και από το Ειδικευμένο Πρόσωπο της μονάδας κλασμάτωσης της ΕΕ/ΕΟΧ. Πιστοποίηση και απελευθέρωση του πλάσματος (πλάσμα για κλασματοποίηση) ως πρώτη ύλη αναφέρεται στο τμήμα 6.8.

3.4 Η αξιολόγηση των προμηθευτών, συμπεριλαμβανομένων των επιθεωρήσεων, θα πρέπει να εκτελούνται από τη μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστή του τελικού προϊόντος, σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Η επαναξιολόγηση των προμηθευτών θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα, λαμβάνοντας υπόψη προσέγγιση βασισμένη στους ενδεχόμενους κινδύνους.

3.5 Η μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστής του τελικού προϊόντος θα πρέπει να καθιερώσει γραπτά συμβόλαια με τα κέντρα αίματος απ' όπου γίνεται ή προμήθεια του αίματος. Κατ' ελάχιστο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται οι ακόλουθες βασικές αρχές:

- ο ορισμός των καθηκόντων και των αντίστοιχων υπευθυνότητων
- οι απαιτήσεις του συστήματος ποιότητας και της τεκμηρίωσης
- τα κριτήρια επιλογής και ο έλεγχος του δότη
- οι απαιτήσεις για τον διαχωρισμό του αίματος στα συστατικά του αίματος/πλάσματος
- η ψύξη του πλάσματος
- η αποθήκευση και η μεταφορά του πλάσματος
- η ιχνηλασιμότητα και η μετά τη δωρεά/συλλογή πληροφοριών (συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών).

Τα αποτελέσματα των δοκιμών όλων των μονάδων που παρέχονται από το κέντρο αιμοδοσίας θα πρέπει να είναι διαθέσιμα στη μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστή του φαρμακευτικού προϊόντος. Επιπλέον, κάθε βήμα κλασμάτωσης που γίνεται υπό καθεστώς υπεργολαβίας πρέπει να καθορίζεται σε γραπτό συμβόλαιο.

3.6 Θα πρέπει να εφαρμόζεται ένα επίσημο σύστημα ελέγχου αλλαγών για το σχεδιασμό, την αξιολόγηση και την τεκμηρίωση όλων των αλλαγών που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλεια των προϊόντων,

ή την ιχνηλασιμότητα. Οι ενδεχόμενες επιπτώσεις των προτεινόμενων αλλαγών θα πρέπει να αξιολογούνται. Θα πρέπει να προσδιορίζεται η ανάγκη για πρόσθετο έλεγχο και επικύρωση της αξιοπιστίας, ειδικά η αδρανοποίηση ιών και τα βήματα αφαίρεσης.

3.7 Θα πρέπει να εφαρμόζεται μια κατάλληλη στρατηγική για την ασφάλεια, προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος από μολυσματικούς παράγοντες και από νεοεμφανιζόμενους λοιμώδεις παράγοντες. Η στρατηγική αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση του κινδύνου που:

- να ορίζει την καταγραφή του χρόνου κράτησης (χρόνος εσωτερικής καραντίνας) πριν από την επεξεργασία του πλάσματος, έτσι ώστε να αφαιρούνται οι προς επαναξιολόγηση μονάδες πλάσματος¹
- να λαμβάνει υπόψη όλες τις περιπτώσεις της ελάττωσης του ιού ή/και τις δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες ή υποκατάστατα.
- να εκτιμά τις δυνατότητες ελάττωσης του ιού, το μέγεθος της δεξαμενής και άλλες σχετικές πλευρές των διαδικασιών παραγωγής.

4. Ιχνηλασιμότητα και Μέτρα μετά τη Συλλογή

4.1 Πρέπει να υπάρχει σύστημα που να επιτρέπει τον εντοπισμό κάθε δωρεάς, από το δότη και τη δωρεά μέσω του κέντρου αίματος, προς την παρτίδα του φαρμακευτικού προϊόντος και το αντιστρόφο.

4.2 Θα πρέπει να ορίζονται οι υπευθύνότητες για την ιχνηλασιμότητα του προϊόντος (δεν θα πρέπει να υπάρχουν κενά πληροφόρησης):

- Από το δότη και τη δωρεά στο κέντρο αίματος προς τη μονάδα κλασματοποίησης (αυτό αποτελεί ευθύνη του 'Υπεύθυνου' στο κέντρο αίματος),
- Από τη μονάδα κλασματοποίησης στον παρασκευαστή του φαρμακευτικού προϊόντος και κάθε δευτερεύουσας εγκατάστασης, είτε πρόκειται για παρασκευαστή φαρμακευτικού προϊόντος είτε ιατροτεχνολογικού προϊόντος (αυτό αποτελεί ευθύνη του Ειδικευμένου Προσώπου).

4.3 Τα στοιχεία που απαιτούνται για πλήρη ιχνηλασιμότητα πρέπει να αποθηκεύονται για τουλάχιστον 30 χρόνια, σύμφωνα με το Άρθρο 4 της Οδηγίας 2005/61/ΕΚ και του Άρθρου 14 της Οδηγίας 2002/98/ΕΚ.

4.4 Τα συμβόλαια (όπως αναφέρεται στο 3.5) μεταξύ των κέντρων αίματος (συμπεριλαμβανομένων των εργαστηρίων δοκιμών) και της μονάδας κλασματοποίησης/παρασκευαστή θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι η ιχνηλασιμότητα και τα μέτρα μετά τη συλλογή καλύπτουν ολόκληρη την αλυσίδα από τη συλλογή του πλάσματος προς όλους τους παρασκευαστές, που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση του τελικών προϊόντων.

4.5 Τα κέντρα αιμοδοσίας πρέπει να ενημερώνουν τη μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστή για κάθε συμβάν, που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ή την ασφάλεια του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων, που αναφέρονται στο Παράρτημα II Μέρος

¹ Μονάδες πλάσματος, που δώρισαν οι δότες, κατά τη διάρκεια μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου (όπως ορίζεται σε εθνική / ΕΕ βάση), πριν διαπιστωθεί ότι μια δωρεά από έναν υψηλού κινδύνου δότη θα έπρεπε να έχει αποκλειστεί από την επεξεργασία, π.χ. που οφείλεται σε ένα θετικό αποτέλεσμα.)

² Και οι δύο Οδηγίες συνδέονται με το Άρθρο 109 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, καθορίζοντας ειδικούς κανόνες για τα φαρμακευτικά προϊόντα, που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα.

Α και στο Παράρτημα ΙΙΙ Μέρος Α της Οδηγίας 2005/61/ΕΚ, και για άλλες σχετικές πληροφορίες που σχετίζονται με την αποδοχή του δότη ή την αποδέσμευση του πλάσματος, π.χ. πληροφορίες από επαναξιολόγηση³ (πληροφορίες μετά τη συλλογή). Σε περίπτωση που η μονάδα κλασματοποίησης/ παρασκευαστής βρίσκεται σε τρίτη χώρα, οι πληροφορίες πρέπει να διαβιβάζονται στον παρασκευαστή - υπεύθυνο για την αποδέσμευση εντός της ΕΕ/ΕΟΧ για κάθε προϊόν που παρασκευάζεται από το υπό εξέταση πλάσμα. Και στις δύο περιπτώσεις, αν αφορούν στην ποιότητα ή στην ασφάλεια του τελικού προϊόντος, οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να διαβιβάζονται στην αρμόδια αρχή⁴, που είναι υπεύθυνη για τη μονάδα κλασματοποίησης/παρασκευαστή.

4.6 Η διαδικασία κοινοποίησης, όπως περιγράφεται στο 4.5 εφαρμόζεται επίσης όταν μια επιθεώρηση ενός κέντρου αίματος από αρμόδια αρχή, οδηγεί σε ανάκληση μιας υπάρχουσας άδειας/πιστοποιητικού/έγκρισης.

4.7 Η διαχείριση των πληροφοριών μετά τη συλλογή θα πρέπει να περιγράφεται στις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (SOPs) και λαμβάνοντας υπόψη τις υποχρεώσεις και τις διαδικασίες για την ενημέρωση των Αρμόδιων Αρχών. Θα πρέπει να υφίστανται μέτρα μετά τη συλλογή, όπως ορίζεται στο «Επεξηγηματικό Σημείωμα για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Παραγόμενα από Πλάσμα» στην τρέχουσα έκδοσή της, όπως υιοθετήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) και δημοσιεύεται από την Ευρωπαϊκή Αρχή Φαρμάκων⁵

5. Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

5.1 Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η μικροβιολογική επιμόλυνση ή η εισαγωγή ξένων υλικών στη δεξαμενή του πλάσματος, η απόψυξη και η συγκέντρωση των μονάδων πλάσματος πρέπει να γίνεται σε ένα χώρο που συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις τουλάχιστον βαθμίδας D όπως ορίζονται στο Παράρτημα 1 του Οδηγού των ΚΚΠ της ΕΕ. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη ενδυμασία, συμπεριλαμβανομένων μασκών προσώπου και γαντιών. Όλοι οι υπόλοιποι ανοιχτοί χειρισμοί κατά τη διαδικασία παρασκευής θα πρέπει να γίνονται υπό όρους που συμμορφώνονται προς τις κατάλληλες απαιτήσεις του Παραρτήματος 1 του Οδηγού ΚΚΠ της ΕΕ.

5.2 Η παρακολούθηση του περιβάλλοντος θα πρέπει να γίνεται τακτικά, ειδικά κατά τη διάρκεια του «ανοίγματος» των περιεκτών του πλάσματος, και κατά τη διάρκεια των μετέπειτα διεργασιών απόψυξης και συγκέντρωσης, σύμφωνα με το παράρτημα 1 του Οδηγού ΕΕ-ΚΚΠ. Πρέπει να καθορίζονται όρια αποδοχής.

5.3 Στην παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από πλάσμα, χρησιμοποιούνται κατάλληλες διαδικασίες αδρανοποίησης ή απομάκρυνσης των ιών και θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την πρόληψη διασταυρούμενης επιμόλυνσης των επεξεργασμένων με τα μη επεξεργασμένα προϊόντα. Ανεξάρτητες εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσης και εξοπλισμός θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τα στάδια παρασκευής

³ Πληροφορίες, που προκύπτουν, αν επακόλουθη δωρεά από δότη, που είχε προηγουμένως διαπιστωθεί αρνητικός σε ικούς δείκτες, είναι θετικός για οποιονδήποτε από τους ιογενείς δείκτες ή άλλους παράγοντες κινδύνου, που μπορεί να προκαλέσουν μια ιογενή λοίμωξη

⁴ όπως αναφέρεται στην οδηγία 2001/83/ΕΚ

⁵ Τρέχουσα έκδοση κατά την ημερομηνία δημοσίευσης: CPMP/BWP/269/95

μετά από επεξεργασία αδρανοποίησης ιών.

5.4 Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μόλυνσης της παραγωγής ρουτίνας από ιούς, που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια μελετών επικύρωσης της αξιοπιστίας, η επικύρωση αξιοπιστίας των μεθόδων της ελάττωσης ιών δεν θα πρέπει να διεξάγεται στις εγκαταστάσεις παραγωγής. Η επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να εκτελείται σύμφωνα με το «Επεξηγηματικό Σημείωμα για μελέτες επικύρωσης αξιοπιστίας ιών: Ο Σχεδιασμός, η Συμβολή και η Ερμηνεία Μελετών, που αξιόπιστα καθιστούν έγκυρη την αδρανοποίηση και την απομάκρυνση των ιών» στην τρέχουσα έκδοσή της, όπως υιοθετήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) και δημοσιεύεται από την Ευρωπαϊκή Αρχή Φαρμάκων⁶.

6. Παραγωγή

Πρώτες Ύλες

6.1 Οι πρώτες ύλες πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις όλων των σχετικών μονογραφιών της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και των όρων, που καθορίζονται στους αντίστοιχους φακέλους της άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του Κυρίου Αρχείου Πλάσματος. Οι απαιτήσεις αυτές πρέπει να ορίζονται εγγράφως στο συμβόλαιο (βλ. 3.5) μεταξύ του κέντρου αίματος και της μονάδας κλασματοποίησης/παραγωγού και να ελέγχονται μέσω του συστήματος ποιότητας.

6.2 Οι Πρώτες ύλες για προγράμματα κλασμάτωσης τρίτων χωρών με συμβόλαιο πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις που καθορίζονται στο 2.4.

6.3 Ανάλογα με το είδος της συλλογής (δηλαδή είτε συλλογή πλήρους αίματος ή αυτοματοποιημένη αφαίρεση) διάφορα στάδια επεξεργασίας μπορεί να απαιτηθούν. Όλα τα στάδια επεξεργασίας (π.χ. φυγοκέντρωση και/ή διαχωρισμός, δειγματοληψία, επισήμανση, κατάψυξη) πρέπει να καθορίζονται με γραπτές διαδικασίες.

6.4 Πρέπει να αποφεύγεται οποιαδήποτε λανθασμένη ανάμιξη (mix-up) των μονάδων και των δειγμάτων, ιδιαίτερα κατά την επισήμανση, καθώς και οποιαδήποτε επιμόλυνση, π.χ. κατά την κοπή των τμημάτων σωλήνα/σφράγιση των περιεκτών.

6.5 Η κατάψυξη είναι ένα κρίσιμο στάδιο για την ανάκτηση των πρωτεϊνών, που είναι ασταθείς στο πλάσμα, π.χ. των παραγόντων πήξης. Ως εκ τούτου, η κατάψυξη θα πρέπει να πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατό μετά τη συλλογή (βλέπε Μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας Νο. 0853 "Ανθρώπινο Πλάσμα για Κλασματικό Διαχωρισμό" και, όπου εφαρμόζεται, Μονογραφία Νο 1646 "Ανθρώπινο Πλάσμα που έχει συγκεντρωθεί και έχει υποστεί επεξεργασία για αδρανοποίηση του ιού") ακολουθώντας μια επικυρωμένη μέθοδο.

6.6 Η αποθήκευση και η μεταφορά του αίματος ή του πλάσματος σε οποιοδήποτε στάδιο της αλυσίδας μεταφοράς στη μονάδα κλασματοποίησης πρέπει να καθορίζεται και να καταγράφεται. Κάθε απόκλιση από την καθορισμένη θερμοκρασία, πρέπει να κοινοποιείται στη μονάδα κλασματοποίησης. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλος εξοπλισμός και επικυρωμένες διαδικασίες

Πιστοποίηση/απελευθέρωση του πλάσματος για κλασματοποίηση ως πρώτη ύλη

6.7 Το πλάσμα για κλασματοποίηση θα πρέπει να απελευθερώνεται, δηλαδή από каранτίνα, μόνο μέσω

⁶ Τρέχουσα έκδοση κατά την ημερομηνία δημοσίευσης: CHMP/BWP/268/95

συστημάτων και διαδικασιών που διασφαλίζουν την ποιότητα που απαιτείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει να διανέμεται στη μονάδα κλασματοποίησης του πλάσματος/παρασκευαστή, μόνο αφού έχει τεκμηριωθεί από το Υπεύθυνο Πρόσωπο (ή σε περίπτωση συλλογής αίματος/πλάσματος σε τρίτες χώρες από ένα πρόσωπο με ισοδύναμες υπευθυνότητες και προσόντα), ότι το πλάσμα για κλασματοποίηση συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις και τις προδιαγραφές, που ορίζονται στα αντίστοιχα γραπτά συμβόλαια και ότι όλα τα στάδια έχουν διεξαχθεί σύμφωνα με τις Ορθές Πρακτικές και τις κατευθυντήριες γραμμές ΚΚΠ, ανάλογα με την περίπτωση.

6.8 Κατά την είσοδο στη μονάδα κλασματοποίησης, οι μονάδες πλάσματος πρέπει να απελευθερώνονται για κλασματοποίηση υπό την ευθύνη του Ειδικευμένου Προσώπου. Το Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να επιβεβαιώνει ότι το πλάσμα είναι σύμφωνο με τις απαιτήσεις όλων των σχετικών μονογραφιών και τις προϋποθέσεις που καθορίζονται στον αντίστοιχο φάκελο της άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του Κύριου Αρχείου Πλάσματος ή, στην περίπτωση του πλάσματος, που θα χρησιμοποιηθεί για προγράμματα κλασμάτωσης με συμβόλαιο σε τρίτες χώρες, με τις απαιτήσεις, όπως ορίζονται στο 2.4.

Επεξεργασία πλάσματος για κλασματοποίηση

6.9 Τα στάδια που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία κλασματοποίησης ποικίλουν ανάλογα με το προϊόν και τον παρασκευαστή και συνήθως περιλαμβάνουν αρκετές διαδικασίες κλασματοποίησης/καθαρισμού, μερικές από τις οποίες μπορεί να συμβάλουν στην αδρανοποίηση ή/και αφαίρεση πιθανής επιμόλυνσης.

6.10 Απαιτήσεις για τις διαδικασίες της συγκέντρωσης, της δειγματοληψίας από τη δεξαμενή και της κλασμάτωσης/καθαρισμού και αδρανοποίησης/απομάκρυνσης του ιού πρέπει να ορίζονται και να ακολουθούνται σχολαστικά.

6.11 Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία αδρανοποίησης ιών πρέπει να πραγματοποιούνται με αυστηρή τήρηση των επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία διαδικασιών, και σύμφωνα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στις μελέτες επικύρωσης του ιού.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται λεπτομερής έρευνα των αποτυχιών σε διαδικασίες αδρανοποίησης των ιών. Η τήρηση της επικυρωμένης παραγωγικής διαδικασίας είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις διαδικασίες μείωσης του ιού, καθώς οποιαδήποτε απόκλιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε κίνδυνο της ασφάλειας του τελικού προϊόντος. Διαδικασίες θα πρέπει να υφίστανται, που να λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο αυτό.

6.12 Οποιαδήποτε ανακατεργασία ή εκ νέου επεξεργασία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού έχει πραγματοποιηθεί άσκηση διαχείρισης κινδύνου και με τη χρησιμοποίηση των σταδίων επεξεργασίας όπως ορίζονται στη σχετική άδεια κυκλοφορίας.

6.13 Θα πρέπει να εφαρμόζεται ένα σύστημα για το σαφή διαχωρισμό/διάκριση μεταξύ τελικών ή ενδιάμεσων προϊόντων, που έχουν υποστεί μια διαδικασία μείωσης του ιού, από εκείνα που δεν έχουν υποστεί τη διαδικασία αυτή.

6.14 Ανάλογα με το αποτέλεσμα μιας ενδεδειγμένης διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου (λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές διαφορές στην επιδημιολογία), θα πρέπει να

υιοθετείται παραγωγή με χρονικούς διαχωρισμούς, που συμπεριλαμβάνει σαφή διαχωρισμό και καθορισμένες, επικυρωμένες διαδικασίες καθαρισμού, όταν πλάσμα/ενδιάμεσα προϊόντα διαφορετικών προελεύσεων επεξεργάζονται στην ίδια μονάδα. Η απαίτηση για τέτοιου είδους μέτρα πρέπει να βασίζεται στις συστάσεις της Κατευθυντήριας Γραμμής σχετικά με τα Επιδημιολογικά Δεδομένα για τις μεταδιδόμενες δια του αίματος Λοιμώξεις⁷. Η διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου θα πρέπει να εξετάσει κατά πόσον είναι αναγκαία η χρήση αποκλειστικής χρήσης εξοπλισμού στην περίπτωση των προγραμμάτων κλασμάτωσης με συμβόλαιο για τρίτες χώρες.

6.15 Για τα ενδιάμεσα προϊόντα, που προορίζονται να αποθηκευτούν, η διάρκεια ζωής πρέπει να καθορίζεται με βάση τα δεδομένα σταθερότητας.

6.16 Θα πρέπει να προσδιορίζονται και να καταγράφονται η αποθήκευση και η μεταφορά των ενδιάμεσων και τελικών φαρμακευτικών προϊόντων σε κάθε στάδιο της αλυσίδας μεταφοράς. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλος εξοπλισμός και επικυρωμένες διαδικασίες.

7. Ποιοτικός Έλεγχος

7.1 Οι απαιτήσεις δοκιμών για ιούς ή άλλους μολυσματικούς παράγοντες θα πρέπει να εξετάζονται υπό το φως της αναδυόμενης γνώσης επί των λοιμογόνων παραγόντων και της διαθεσιμότητας των κατάλληλων, επικυρωμένων μεθόδων δοκιμών.

7.2 Η πρώτη ομοιογενής δεξαμενή πλάσματος (π.χ. μετά τον διαχωρισμό του κρουιζήματος από τη δεξαμενή πλάσματος) θα πρέπει να ελέγχεται με τη χρήση επικυρωμένων μεθόδων δοκιμής με κατάλληλη ευαισθησία και εξειδίκευση, σύμφωνα με τις σχετικές Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (π.χ. No. 0853).

8. Απελευθέρωση των ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων

8.1 Θα πρέπει να απελευθερώνονται μόνο παρτίδες, που προέρχονται από δεξαμενές πλάσματος, που έχουν ελεγχθεί και έχουν βρεθεί αρνητικές για τους δείκτες/αντισώματα των ιών και συμμορφώνονται με τις σχετικές Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε ειδικών ορίων απόρριψης ιών, και με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές (π.χ. Κύριο Αρχείο Πλάσματος).

8.2 Η απελευθέρωση των ενδιάμεσων προϊόντων, που προορίζονται για περαιτέρω εντός της μονάδας επεξεργασία ή για παράδοση σε διαφορετική μονάδα, και, η απελευθέρωση των τελικών προϊόντων θα πρέπει να εκτελούνται από το Ειδικευμένο Πρόσωπο και σύμφωνα με την εγκεκριμένη άδεια κυκλοφορίας.

8.3 Η απελευθέρωση των ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε προγράμματα κλασμάτωσης τρίτων χωρών με συμβόλαιο, θα πρέπει να πραγματοποιείται από το Ειδικευμένο πρόσωπο με βάση πρότυπα, που έχουν συμφωνηθεί με τον δότη του συμβολαίου και σε συμμόρφωση με τα Ευρωπαϊκά Πρότυπα ΚΚΠ. Η συμμόρφωση με τις σχετικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη, καθώς τα προϊόντα αυτά δεν προορίζονται για χρήση στην ευρωπαϊκή αγορά.

9. Διατήρηση των δειγμάτων δεξαμενής πλάσματος
Ένα δείγμα δεξαμενής πλάσματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή περισσότερων από μίας

⁷ EMEA/CPMP/BWP/125/04

παρτίδων και/ή προϊόντων. Δείγματα διατήρησης και τα σχετικά αρχεία από κάθε δεξαμενή πλάσματος θα πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος με τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, που προέρχεται από τη δεξαμενή.

10. Διάθεση των αποβλήτων

Θα πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για την ασφαλή και τεκμηριωμένη αποθήκευση και διάθεση των αποβλήτων, αναλώσιμων και απορριπτόμενων ειδών (π.χ. επιμολυσμένες μονάδες, μονάδες από μολυσμένους δότες, ληγμένο αίμα, πλάσμα, ενδιάμεσα ή τελικά προϊόντα).

Παράρτημα

A) Η Ελλάδα όπως και τα λοιπά Κράτη Μέλη θα πρέπει να εφαρμόζουν τις ακόλουθες Οδηγίες και Κατευθυντήριες Γραμμές

1. για τη συλλογή και τον έλεγχο του αίματος και των συστατικών του αίματος:

Οδηγία/ Κατευθυντήριες Γραμμές	Τίτλος	Πεδίο Εφαρμογής
Οδηγία 2002/98/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου	Θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινου αίματος και συστατικών του αίματος, τροποποιώντας την με την τροποποίηση της Οδηγίας 2001/83/EK.	Το Άρθρο 2 ορίζει πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή και τον έλεγχο του ανθρώπινου αίματος και συστατικών του αίματος, ανεξάρτητα από την τελική χρήση τους, και για την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή τους όταν προορίζονται για μετάγγιση.
Οδηγία 2004/33/EK της Επιτροπής	Εφαρμογή της Οδηγίας 2002/98/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για το αίμα και τα συστατικά του αίματος	Καθορίζει την παροχή πληροφοριών στους υποψήφιους δότες και τις πληροφορίες που απαιτούνται από τους δότες (Μέρος A και B, του Παραρτήματος II), την επιλεξιμότητα των δοτών (Παράρτημα III), την αποθήκευση, μεταφορά και διανομή του αίματος και των συστατικών του αίματος (Παράρτημα IV), καθώς και τις απαιτήσεις ποιότητας και ασφάλειας για το αίμα και τα συστατικά του αίματος (Παράρτημα V).
Οδηγία 2005/61/EK της Επιτροπής	Εφαρμογή της οδηγίας 2002/98/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας και την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων.	Καθορίζει τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας για τα κέντρα αίματος, τους χορηγούς δότες, το αίμα και τα συστατικά του αίματος, και για τον τελικό προορισμό κάθε μονάδας, ανεξάρτητα από τον επιδιωκόμενο σκοπό. Ορίζει περαιτέρω τις απαιτήσεις υποβολής εκθέσεων σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων.
Οδηγία 2005/62/EK της Επιτροπής	Εφαρμογή της οδηγίας 2002/98/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τη θέσπιση κοινοτικών προτύπων και προδιαγραφών για ένα σύστημα ποιότητας στα κέντρα αιμοδοσίας.	Καθορίζει την εφαρμογή του συστήματος προτύπων ποιότητας και προδιαγραφών, όπως αναφέρεται στο Άρθρο 47 της Οδηγίας 2001/83/EK.

2. για τη συλλογή και την σύμφωνα με τους κανονισμούς υποβολή των στοιχείων/πληροφοριών για την παρασκευή πλάσματος για κλασματοποίηση:

Οδηγία/ Κατευθυντήριες Γραμμές	Τίτλος	Πεδίο Εφαρμογής
Οδηγία 2001/83/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου	Σχετικά με τον Κοινοτικό Κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση	Άρθ.2 Φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση που προορίζονται να διατεθούν στην αγορά των Κρατών Μελών και είτε παρασκευάζονται βιομηχανικά ή με μέθοδο που περιλαμβάνει βιομηχανική διαδικασία, που καλύπτει τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή ανθρώπινο πλάσμα

Οδηγία 2003/63/ΕΚ της Επιτροπής	Τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με τη θέσπιση κοινοτικού κώδικα σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση -Τροποποίηση του Παραρτήματος για την τεκμηρίωση των φαρμακευτικών προϊόντων	
Οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής	Καθορισμός των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών των κανόνων καλής παραγωγής, όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση	Άρθ. 1 Αρχές και κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής, όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση
Κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής	Ερμηνεία σχετικά με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής	
ΕΜΕΑ/CHMP/BWP/3794/03 Αναθ. 1, 15. Νοέμβριος 2006	Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις επιστημονικές απαιτήσεις δεδομένων για ένα Κύριο Αρχείο Πλάσματος (PMF) Αναθεώρηση 1	
ΕΜΕΑ/CHMP/BWP/548524/2008 ΕΜΕΑ Κατευθυντήρια Γραμμή	Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με Επιδημιολογικά Δεδομένα για Μολύνσεις που μεταδίδονται με Αίμα	
B). Άλλα σχετικά έγγραφα:		
Οδηγία/ Κατευθυντήριες Γραμμές	Τίτλος	Πεδίο Εφαρμογής
Σύσταση αριθ. R (95) 15 (Συμβούλιο της ευρώπης)	Οδηγός για την Προετοιμασία, τη χρήση και τη διασφάλιση της ποιότητας των συστατικών του αίματος	
Συστάσεις του ΠΟΥ για την παραγωγή, τον έλεγχο και τη ρύθμιση του ανθρώπινου πλάσματος για κλασμάτωση. Παράρτημα 4 σε: Επιτροπή Εμπειρογνομόνων του ΠΟΥ για τη Βιολογική Τυποποίηση. Πεντηκοστή έκτη έκθεση. Γενεύη, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2007 (WHO Technical Report Series, No 941)	Συστάσεις του ΠΟΥ για την παραγωγή, τον έλεγχο και τη ρύθμιση του ανθρώπινου πλάσματος για κλασματοποίηση	Οδηγίες σχετικά με την παραγωγή, τον έλεγχο και τη ρύθμιση του ανθρώπινου πλάσματος για κλασματοποίηση
Κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ στους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Κέντρα αίματος		

Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις τελευταίες αναθεωρήσεις των εγγράφων αυτών για την τρέχουσα καθοδήγηση

Η παρούσα απόφαση ισχύει από της δημοσίευσής στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Χολαργός, 30 Μαρτίου 2012

Ο Πρόεδρος του Δ.Σ.
ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΟΥΝΤΑΣ



* 0 2 0 1 6 3 1 1 0 0 5 1 2 0 0 0 8 *

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * ΤΗΛ. 210 52 79 000 * FAX 210 52 21 004