



# ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

## ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 779

29 Απριλίου 2009

### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. 23022

Τροποποίηση της υπ' αριθμ. 0-833/18η/6.10.2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ περί «Καθορισμού των Κατευθυντήριων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης».

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ  
ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1β) και 10) και του άρθρ. 2 του ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α'3) όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το αρθ. 1 του ν. 1965/1991 (ΦΕΚ Α' 146).

2. Το αρθ. 6 παρ. 1 εδ. 6 του ν. 1316/1983 όπως αντικαταστάθηκε από το αρθ. 25 περίπτωση 2 του ν. 3730/2008 (ΦΕΚ 262 Α'/23.12.2008).

3. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. ΔΥΓ 3(α) /83657/27.1.2006 (ΦΕΚ Β'59) κοινής υπουργικής απόφασης περί «Εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ (L.311 28.11.2001)».

4. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. ΔΥΓ 3α /7567/6.8.2008 (ΦΕΚ Β' 1562) κοινής υπουργικής απόφασης περί «Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ. 2003/94/ΕΚ».

5. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. 313314/28.1.1994 (ΦΕΚ Β' 52) υπουργικής απόφασης «θέσπιση γενικών αρχών φαρμάκων προοριζόμενων για Κτηνιατρική χρήση» σε συμμόρφωση με την ΟΔ. 91/412/ΕΟΚ (L. 228 18.8.1991).

6. Την υπ' αριθμ. ΟΔ.91/356/ΕΟΚ (L.193 17.10.1991) ) όπως συμπληρώθηκε με την ΟΔ. 2003/1994 (L.262 14.10.2003) και ΟΔ. 91/412/ΕΟΚ (L. 228 18.8.1991) αντίστοιχα

7. Την υπ' αριθμ. Τ.Ε. 37/2009 Εισήγηση του Τμήματος Επιθεωρήσεων του ΕΟΦ.

Α. Τροποποιούμε την υπ' αριθμ. 0-833/18η/6.10.2008 απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ 135 Β'/29.1.2009), σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» ως ακολούθως:

Β. Τα Παραρτήματα (Annexes) 1 και 3 αντικαθίστανται από τα ακόλουθα κείμενα αντίστοιχα

### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

#### ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

##### Αρχή

Η παραγωγή στείρων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής επιμόλυνσης, και επιμόλυνσης από σωματίδια και πυρετογόνα. Πολλά εξαρτώνται από την επιδεξιότητα, την εκπαίδευση και τη συμπεριφορά του απασχολούμενου προσωπικού. Η Διασφάλιση της ποιότητας είναι ιδιαίτερα σημαντική, και ο εν λόγω τύπος παραγωγής πρέπει να ακολουθεί, με αυστηρότητα, μεθόδους παρασκευής και διαδικασίες που έχουν καθιερωθεί μετά από προσεκτική μελέτη και των οποίων η αξιοπιστία έχει επιβεβαιωθεί (validated). Η εξασφάλιση της στεριότητας ή άλλων ποιοτικών παραμέτρων δεν πρέπει να παραπέμπεται αποκλειστικά στις καταληκτικές διαδικασίες ή στις δοκιμασίες τελικού προϊόντος.

##### Σημείωση

Οι οδηγίες αυτές δεν φιλοδοξούν να περιγράψουν λεπτομερείς μεθόδους για τον προσδιορισμό της μικροβιακής και σωματιδιακής καθαρότητας του αέρα, των επιφανειών, κ.λπ. Αναφορές γίνονται σε άλλα έντυπα, όπως τα Πρότυπα EN / ISO.

##### Γενικά

1. Η παραγωγή στείρων προϊόντων πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρούς χώρους στους οποίους η είσοδος του προσωπικού και/ ή του εξοπλισμού και των υλικών, πρέπει να διενεργείται μέσω αεροφρακτών. Οι καθαροί χώροι πρέπει να διατηρούνται σε κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας και να παρέχεται αέρας που έχει προηγουμένως περάσει από φίλτρα κατάλληλης αποτελεσματικότητας.

2. Οι διάφορες εργασίες προετοιμασίας των συστατικών παρασκευής προϊόντων και πλήρωσης, πρέπει να εκτελούνται σε ξεχωριστούς χώρους, μέσα στο συγκρότημα των καθαρών χώρων. Οι εργασίες παραγωγής διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: πρώτον, σε αυτές κατά τις οποίες το προϊόν αποστειρώνεται στον τελικό περιέκτη και δεύτερον σε αυτές που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες σε ορισμένα ή σε όλα τα στάδια.

3. Οι καθαροί χώροι για την παραγωγή στείρων προϊόντων ταξινομούνται με βάση τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του χώρου εργασίας. Κάθε εργασία παραγωγής

απαιτεί κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας του χώρου εργασίας υπό συνθήκες λειτουργίας, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής ή σωματιδιακής επιμόλυνσης των υπό χειρισμό προϊόντων ή υλικών.

Προκειμένου να πληρούνται οι συνθήκες «λειτουργίας», ο σχεδιασμός των εν λόγω χώρων πρέπει να είναι τέτοιος ώστε να επιτυγχάνονται συγκεκριμένα επίπεδα καθαρότητας αέρα στην κατάσταση «ετοιμότητας». Ως κατάσταση «ετοιμότητας» ορίζεται εκείνη όπου οι εγκαταστάσεις έχουν ολοκληρωθεί και είναι έτοιμες να λειτουργήσουν πλήρεις με παραγωγικό εξοπλισμό, χωρίς όμως να είναι παρόν το προσωπικό χειρισμού. Ως κατάσταση «λειτουργίας» ορίζεται εκείνη όπου οι εγκαταστάσεις λειτουργούν κατά τον προβλεπόμενο τρόπο με παρόντα τον καθορισμένο αριθμό του προσωπικού να εργάζεται.

Οι καταστάσεις «λειτουργίας» ή «ετοιμότητας» πρέπει να καθορίζονται για κάθε καθαρό χώρο ή ακολουθία (suite) καθαρών χώρων.

Στην παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων διακρίνονται 4 βαθμίδες καθαρών χώρων.

**Βαθμίδα Α :** Μία περιορισμένη ζώνη για εργασίες υψηλής επικινδυνότητας π.χ. πλήρωση, πωματισμός, ανοικτές φύσιγγες και φιαλίδια, πραγματοποίηση άσηπτων συνδέσεων. Συνήθως, οι συνθήκες αυτές επιτυγχάνονται με τη χρήση σταθμών εργασίας με στρωτή ροή αέρα (laminar air flow). Τα συστήματα στρωτής ροής αέρα πρέπει να διοχετεύουν αέρα σταθερής ταχύτητας 0,36-0,54 m/S (ενδεικτική τιμή) στη θέση εργασίας, στις εφαρμογές ανοιχτού καθαρού χώρου.

Η διατήρηση του συστήματος στρωτής ροής αέρα πρέπει να καταδεικνύεται, να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται η αξιοπιστία του (validated).

Σύστημα στρωτής ροής αέρα και χαμηλότερες ταχύτητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κλειστά συστήματα (isolators και glove boxes).

**Βαθμίδα Β .** Αφορά στις συνθήκες του χώρου που περιβάλλει το χώρο Βαθμίδας Α για τις εργασίες άσηπτης παρασκευής και πλήρωσης.

**Βαθμίδα Γ και Δ :** Καθαροί χώροι για τη διεκπεραίωση των λιγότερο κρίσιμων φάσεων παραγωγής των στείρων προϊόντων.

Ταξινόμηση καθαρών χώρων και συσκευών καθαρού αέρα

4. Οι καθαροί χώροι και οι συσκευές καθαρού αέρα πρέπει να ταξινομούνται βάσει του προτύπου EN ISO 14644-1. Η ταξινόμηση (classification) θα πρέπει να διαφοροποιείται σαφώς από τον περιβαλλοντικό έλεγχο - παρακολούθηση (environmental monitoring) που διενεργείται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας. Ο μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων στον αέρα για κάθε βαθμίδα δίδεται στον πίνακα που ακολουθεί.

	Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων ανά m <sup>3</sup> , μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου του μεγέθους ταξινόμησης			
	Σε ετοιμότητα		Σε λειτουργία	
Βαθμίδα	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Δεν ορίζεται	Δεν ορίζεται

5. Κατά την ταξινόμηση σε ζώνη Βαθμίδας Α, σε κάθε θέση δειγματοληψίας πρέπει να λαμβάνεται ελάχιστο δείγμα αέρα όγκου 1 m<sup>3</sup>. Για Βαθμίδα Α η ταξινόμηση βάσει σωματιδίων του αέρα υπαγορεύεται από το ISO 4.8, από το όριο για σωματίδια  $\geq 5.0$  μm. Για Βαθμίδα Β (σε ετοιμότητα) η ταξινόμηση βάσει σωματιδίων του αέρα ακολουθεί το ISO 5 και για τα δύο υπό εξέταση μεγέθη σωματιδίων. Για Βαθμίδα C (σε ετοιμότητα και σε λειτουργία) η ταξινόμηση βάσει σωματιδίων του αέρα ακολουθεί τα ISO 7 και ISO 8 αντίστοιχα. Για Βαθμίδα D (σε ετοιμότητα) η ταξινόμηση βάσει σωματιδίων του αέρα ακολουθεί τα ISO 8. Κατά την ταξινόμηση, η μεθοδολογία EN/ISO 14644-1 ορίζει τον ελάχιστο αριθμό θέσεων δειγματοληψίας και το μέγεθος του δείγματος που βασίζεται στο όριο κλάσης (class limit) του μεγαλύτερου υπό εξέταση μεγέθους σωματιδίου και στη μέθοδο αξιολόγησης των συλλεχθέντων στοιχείων.

6. Κατά την ταξινόμηση πρέπει να χρησιμοποιούνται φορητοί μετρητές σωματιδίων με αγωγό δείγματος μικρού μήκους επειδή παρατηρείται σχετικά υψηλότερος βαθμός καθίζησης σωματιδίων  $\geq 5.0$  μm σε απόσταση (remote) συστήματα δειγματοληψίας με αγωγό μεγάλου μήκους. Ισοκινητικές κεφαλές δείγματος πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συστήματα στρωτή ροής αέρα (unidirectional air flow systems).

7. Η ταξινόμηση «σε λειτουργία» μπορεί να καταδεικνύεται κατά τις συνθήκες λειτουργίας, τις λειτουργίες προσομοίωσης ή κατά τη διάρκεια χρήσης θεραπευτικού υλικού καθότι απαιτείται γι' αυτό η προσομοίωση χειρίστης κατάστασης. Το EN ISO 14644-2 παρέχει πληροφορίες κατά τον έλεγχο ώστε να καταδεικνύεται συνεχής συμμόρφωση με τις καθορισμένες ταξινομήσεις καθαρότητας.

Παρακολούθηση καθαρών χώρων και συσκευών καθαρού αέρα

8. Οι καθαροί χώροι και οι συσκευές καθαρού αέρα πρέπει να παρακολουθούνται - ελέγχονται τακτικά κατά τη λειτουργία και οι θέσεις παρακολούθησης πρέπει να βασίζονται σε μια επίσημη μελέτη ανάλυσης κινδύνου καθώς και στα αποτελέσματα που λαμβάνονται κατά την ταξινόμηση των χώρων και / ή των συσκευών καθαρού αέρα.

9. Για ζώνες Βαθμίδας Α, η σωματιδιακή παρακολούθηση πρέπει να διενεργείται καθ' όλη τη διάρκεια κρίσιμων διαδικασιών, συμπεριλαμβανόμενης της συναρμολόγησης του εξοπλισμού, εκτός από τις περιπτώσεις όπου υπάρχουν μολυντές στη διαδικασία που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στον μετρητή σωματιδίων ή να παρουσιάσουν κάποιο κίνδυνο, π.χ. ζωντανοί οργανισμοί και ραδιενεργοί κίνδυνοι. Σε αυτές τις περιπτώσεις η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια έναρξης λειτουργίας του εξοπλισμού που είναι διαδικασία ρουτίνας πρέπει να διενεργείται πριν την έκθεση στον κίνδυνο. Η Βαθμίδα Α πρέπει να παρακολουθείται με τέτοια συχνότητα και με κατάλληλο μέγεθος δείγματος έτσι ώστε όλες οι παρεμβάσεις, τα παροδικά συμβάντα και κάθε αλλοίωση του συστήματος να γίνονται αντιληπτά και να ενεργοποιείται σήμα κινδύνου εάν ξεπεραστούν τα όρια συναγερμού. Είναι αποδεκτό ότι μπορεί να μην είναι πάντα δυνατή η επίδειξη χαμηλού επιπέδου σωματιδίων με μέγεθος  $\geq 5.0$  μm στο σημείο της πλήρωσης όταν η διαδικασία πλήρωσης είναι σε εξέλιξη, λόγω της

δημιουργίας σωματιδίων ή σταγονιδίων από το ίδιο το προϊόν.

10. Συνιστάται να χρησιμοποιείται παρόμοιο σύστημα για ζώνη Βαθμίδας Β, αν και η συχνότητα δειγματοληψίας μπορεί να μειωθεί. Η σημασία του συστήματος σωματιδιακής παρακολούθησης πρέπει να καθορίζεται από την αποτελεσματικότητα του διαχωρισμού μεταξύ των παρακείμενων ζωνών Βαθμίδας Α και Β. Η ζώνη Βαθμίδας Β πρέπει να παρακολουθείται με τέτοια συχνότητα και με κατάλληλο μέγεθος δείγματος έτσι ώστε αλλαγές στα επίπεδα μόλυνσης και κάθε επιδείνωση του συστήματος να γίνεται αντιληπτή και να ενεργοποιείται σήμα κινδύνου εάν ξεπεραστούν τα όρια συναγερμού.

11. Τα συστήματα παρακολούθησης του σωματιδιακού φορτίου του αέρα μπορεί να αποτελούνται από ανεξάρτητους μετρητές σωματιδίων ή ένα δίκτυο διαδοχικών αξιολογημένων σημείων δειγματοληψίας συνδεδεμένων σε ένα μόνο μετρητή σωματιδίων ή ένας συνδυασμός των δύο. Το σύστημα που επιλέγεται πρέπει να είναι κατάλληλο για το υπό εξέταση μέγεθος σωματιδίων. Όταν χρησιμοποιούνται συστήματα δειγματοληψίας από απόσταση (remote), το μήκος του αγωγού και η ακτίνα κάθε καμπίς στον αγωγό πρέπει να συνυπολογίζονται στις απώλειες σωματιδίων στον αγωγό. Η επιλογή του συστήματος παρακολούθησης πρέπει να λαμβάνει υπόψη κάθε κίνδυνο που παρουσιάζεται από τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διαδικασία, για παράδειγμα αυτά που περιέχουν ζωντανούς οργανισμούς ή ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα.

12. Τα μεγέθη των δειγμάτων που λαμβάνονται κατά την παρακολούθηση χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένα συστήματα συνήθως αποτελούν συνάρτηση του ρυθμού δειγματοληψίας του συστήματος που χρησιμοποιείται. Ο όγκος του δείγματος δεν είναι αναγκαίο να είναι ο ίδιος με αυτόν που χρησιμοποιείται κατά την επίσημη ταξινόμηση των καθαρών χώρων και των συσκευών καθαρού αέρα.

13. Σε ζώνες Βαθμίδας Α και Β, η παρακολούθηση του αριθμού των σωματιδίων με μέγεθος  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  αποκτά ιδιαίτερη σημασία καθότι αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για έγκαιρη ανίχνευση βλάβης. Η περιστασιακή ένδειξη αριθμού σωματιδίων  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  μπορεί να είναι εσφαλμένη μέτρηση λόγω ηλεκτρονικού θορύβου σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, σύμπτωσης κ.λπ. Παρόλα αυτά αλληπάλληλες ή τακτικές μετρήσεις χαμηλών επιπέδων αποτελούν ένδειξη πιθανού περιστατικού επιμόλυνσης και πρέπει να διερευνάται. Τέτοια γεγονότα μπορεί να υποδεικνύουν βλάβη του συστήματος HVAC, βλάβη της συσκευής πλήρωσης, ή μπορεί επίσης να διαγιγνώσκουν κακής ποιότητας πρακτική κατά την έναρξη λειτουργίας των μηχανών και τις λειτουργίες ρουτίνας.

14. Τα σωματιδιακά όρια που δίδονται στον πίνακα για την κατάσταση «σε ετοιμότητα» πρέπει να επιτυγχάνονται μετά από μία σύντομη περίοδο «καθαρισμού» 15-20 λεπτών (ενδεικτική τιμή) χωρίς την παρουσία προσωπικού μετά την ολοκλήρωση των εργασιών.

15. Η παρακολούθηση χώρων Βαθμίδας C & D «σε λειτουργία» πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις αρχές της διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα (quality risk management). Οι απαιτήσεις και τα όρια συναγερμού/αντίδρασης εξαρτώνται από τη φύση της εργασίας που

διενεργείται, αλλά η συνιστώμενη περίοδος «καθαρισμού» πρέπει να επιτυγχάνεται.

16. Αλλά χαρακτηριστικά όπως θερμοκρασία και σχετική υγρασία εξαρτώνται από το προϊόν και τη φύση των διεξαγόμενων εργασιών. Αυτές οι παράμετροι δεν πρέπει να συσχετίζονται με τα καθορισμένα πρότυπα καθαρότητας.

17. Ο ακόλουθος πίνακας παραθέτει μερικά παραδείγματα εργασιών που πραγματοποιούνται στις διάφορες βαθμίδας (βλέπετε επίσης παραγράφους 28 έως 35)

Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους (βλέπετε παραγράφους 28-30)
A	Πλήρωση προϊόντων, εφόσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων εφόσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους. Πλήρωση προϊόντων
Δ	Παρασκευή διαλυμάτων και προετοιμασία σκευών για επακόλουθη πλήρωση
Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών επί άσηπτων παρασκευών (βλέπετε παραγράφους 31-35)
A	Άσηπτη Παρασκευή και πλήρωση
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων προς διήθηση
Δ	Χειρισμός σκευών μετά τον καθαρισμό

18. Οι άσηπτες εργασίες πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μεθόδους όπως οι πλάκες καθίζησης, οι ογκομετρικές δειγματοληψίες αέρος και δειγματοληψίες επιφανειών (π.χ. με στειλεούς και πλάκες επαφής). Οι μέθοδοι δειγματοληψίας που χρησιμοποιούνται στη φάση της λειτουργίας δεν πρέπει να παρεμβαίνουν στην προστασία των καθαρών χώρων. Τα αποτελέσματα της παρακολούθησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξέταση των σχετικών με τη συγκεκριμένη παρτίδα στοιχείων κατά τη φάση της αποδέσμευσης του τελικού προϊόντος. Μετά από κάθε κρίσιμη εργασία επιβάλλεται ο έλεγχος των επιφανειών και του προσωπικού.

Απαιτείται επίσης πρόσθετη μικροβιολογική παρακολούθηση πέραν των διεργασιών παραγωγής π.χ. μετά τον έλεγχο και την επιβεβαίωση αξιοπιστίας (validation) των συστημάτων, τον καθαρισμό και απολύμανσή τους.

19. Συνιστώμενα όρια για τη μικροβιολογική παρακολούθηση των καθαρών χώρων κατά τη λειτουργία.

Βαθμίδα	Συνιστώμενα όρια μικροβιακής επιμόλυνσης (α)			
	Δείγμα αέρα cfu/m <sup>3</sup>	Πλάκες καθίζησης (διάμετρος 90 mm) cfu/4 ώρες (β)	πλάκες επαφής (διάμετρος 55 mm) cfu/πλάκα	Αποτύπωμα Χειροκτίου με 5 Δάκτυλα cfu/χειρόκτιο
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
Γ	100	50	25	-
Δ	200	100	50	-

Σημειώσεις:

(α) Πρόκειται για μέσες τιμές

(β) Ορισμένες πλάκες καθίζησης δύνανται να εκτεθούν για χρονικό διάστημα μικρότερο των τεσσάρων ωρών.

20. Επιβάλλεται ο καθορισμός κατάλληλων ορίων συναγερμού και αντιδράσεως, σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα της σωματιδιακής και μικροβιολογικής πα-

ρακολούθησης. Σε περίπτωση υπέρβασης των εν λόγω ορίων, οι διαδικασίες λειτουργίας πρέπει να καθορίζουν διορθωτικά μέτρα.

Τεχνολογία Συστημάτων Απομόνωσης (isolator technology)

21. Η χρήση τεχνολογίας Συστημάτων Απομόνωσης προκειμένου να μειωθούν οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους εργασίας δύναται να περιορίσει σημαντικά τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, από το περιβάλλον, των προϊόντων που παράγονται κατά τρόπο άσηπτο. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες διαφορετικού σχεδιασμού συστημάτων απομόνωσης και διατάξεων μεταφοράς. Το σύστημα απομόνωσης και ο περιβάλλον χώρος πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις ποιότητας του αέρα των αντίστοιχων χώρων. Τα συστήματα απομόνωσης κατασκευάζονται από διάφορα υλικά, υποκειμένα, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, σε διάτρηση και διαρροές. Τα συστήματα μεταφοράς μπορούν να ποικίλουν από συστήματα μία απλής ή διπλής πόρτας έως ερμητικά σφραγισμένα συστήματα με ενσωματωμένους αποστειρωτικούς μηχανισμούς.

22. Η μεταφορά υλικών προς και από τη μονάδα παραγωγής αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δυνητικές πηγές επιμόλυνσης. Γενικά, ο χώρος εντός της διάταξης απομόνωσης, αποτελεί ζώνη που προορίζεται για τους χειρισμούς υψηλού κινδύνου, μολονότι αναγνωρίζεται ότι ενδέχεται να μην υπάρχει στρωτή ροή αέρα στη ζώνη εργασίας όλων των ως άνω διατάξεων.

23. Η κατάταξη του αέρα του περιβάλλοντα χώρου εξαρτάται από τον σχεδιασμό και τη λειτουργία του συστήματος απομόνωσης. Θα πρέπει να ελέγχεται και πρέπει να αντιστοιχεί τουλάχιστον στη βαθμίδα Δ όταν πρόκειται για άσηπτη παραγωγή.

24. Τα συστήματα απομόνωσης πρέπει να εγκαθίστανται μόνο μετά από επαρκή έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας τους (validation). Κατά τη διαδικασία αυτή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλοι οι κρίσιμοι παράγοντες της συγκεκριμένης τεχνολογίας, για παράδειγμα η ποιότητα του αέρα εντός και εκτός (περιβάλλον χώρος) του συστήματος απομόνωσης, η απολύμανση του συστήματος απομόνωσης, η διαδικασία μεταφοράς και η ακεραιότητα του συστήματος απομόνωσης.

25. Η παρακολούθηση πρέπει να διενεργείται τακτικά και πρέπει να περιλαμβάνει συχνούς ελέγχους διαρροών από το σύστημα απομόνωσης και τη διάταξη χειροκτιών/μανικιών.

Τεχνολογία εμφύσησης /πλήρωσης /σφράγισης (Blow /fill/seal technology).

26. Οι μονάδες εμφύσησης /πλήρωσης /σφράγισης είναι επί τούτου κατασκευασμένα μηχανήματα τα οποία, με μία συνεχή και αυτοματοποιημένη σειρά εργασιών, διαμορφώνουν περιέκτες από θερμοπλαστικά κοκκώδη υλικά, τους πληρούν και τους σφραγίζουν. Ο εξοπλισμός εμφύσησης /πλήρωσης /σφράγισης που χρησιμοποιείται για άσηπτη παραγωγή, ο οποίος περιλαμβάνει αποτελεσματική διάταξη καταιονισμού αέρα βαθμίδας Α, είναι δυνατόν να εγκατασταθεί σε χώρο βαθμίδας τουλάχιστον Γ, υπό τον όρο ότι χρησιμοποιείται προστατευτικός ιματισμός βαθμίδας Α/Β. Το περιβάλλον πρέπει να συμμορφώνεται με τα όρια μικροβιακής επιμόλυνσης (viable limit) και το όριο μέγιστου αριθμού σωματιδίων

(non-viable limit) στη φάση ετοιμότητας, και μόνο με τα όρια μικροβιακής επιμόλυνσης (viable limit) στη φάση λειτουργίας. Η εγκατάσταση του εξοπλισμού εμφύσησης /πλήρωσης /σφράγισης που χρησιμοποιείται στην παραγωγή προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Δ.

27. Λόγω των ιδιαιτεροτήτων της εν λόγω τεχνολογίας, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή ιδίως στα εξής σημεία:

- Σχεδιασμός και έλεγχος της καταλληλότητας του εξοπλισμού
- έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας και επαναληψιμότητας των επιτόπιων εργασιών καθαρισμού και αποστείρωσης (cleaning in place & sterilization in place)
- περιβάλλον του καθαρού χώρου όπου είναι εγκατεστημένος ο εξοπλισμός
- εκπαίδευση και ιματισμός του χειριστή
- παρεμβάσεις στην κρίσιμη ζώνη του εξοπλισμού, περιλαμβανόμενης τυχόν εργασίας άσηπτης συναρμολόγησης που προηγείται της έναρξης πλήρωσης.

Προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους

28. Η προετοιμασία των σκευών και οργάνων, καθώς και της πλειονότητας των προϊόντων, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας τουλάχιστον Δ, προκειμένου να περιορίζονται οι κίνδυνοι μικροβιακής και σωματιδιακής επιμόλυνσης και να δημιουργούνται κατ' αυτόν τον τρόπο κατάλληλες συνθήκες για τη διήθηση και την αποστείρωση. Όταν το προϊόν υπόκειται σε υψηλό ή ασυνήθη βαθμού κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης (επειδή, επί παραδείγματι το προϊόν ίσως αποτελεί πρόσφορο έδαφος ανάπτυξης μικροοργανισμών, ή επειδή πρέπει να προηγηθεί της αποστείρωσης μακροχρόνια περίοδος, ή επειδή αναγκαστικά παρασκευάζεται κυρίως όχι σε κλειστά δοχεία), τότε η προετοιμασία πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ.

29. Η πλήρωση των περιεκτών που προορίζονται να αποστειρωθούν στον τελικό τους περιέκτη πρέπει να διενεργείται σε ζώνη τουλάχιστον βαθμίδας Γ.

30. Όταν ελλοχεύει ασυνήθης κίνδυνος επιμόλυνσης του προϊόντος από το περιβάλλον, λόγω, επί παραδείγματι, του αργού ρυθμού διεξαγωγής της πλήρωσης, του μεγάλου εύρους του στομίου των περιεκτών ή της αναγκαστικής έκθεσης των περιεκτών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των ολίγων δευτερολέπτων προτού διενεργηθεί η σφράγιση, η πλήρωση πρέπει να πραγματοποιείται σε χώρο βαθμίδας Α, με περιβάλλοντα χώρο τουλάχιστον βαθμίδας Γ. Η παρασκευή και πλήρωση των αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει, κατά κανόνα, να διενεργείται πριν από την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, σε χώρο βαθμίδας Γ.

Άσηπτη παρασκευή

31. Μετά τον καθαρισμό ο χειρισμός των σκευών και οργάνων πρέπει να διενεργείται σε χώρο τουλάχιστον βαθμίδας Δ. Ο χειρισμός στερίων πρώτων υλών και σκευών, πρέπει να διενεργείται σε χώρο βαθμίδας Α, με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β εκτός αν προορίζονται να υποβληθούν, σε μεταγενέστερη φάση της διαδικασίας σε αποστείρωση ή διήθηση μέσω ηθμού που συγκρατεί τους μικροοργανισμούς.

32. Η παρασκευή διαλυμάτων που προορίζονται να υποστούν σε μεταγενέστερη φάση της διαδικασίας στείρα διήθησης, πρέπει να διενεργείται σε χώρο βαθμίδας Γ. Σε περίπτωση που το διάλυμα δεν προορίζεται να υποστεί διήθηση, η προετοιμασία υλικών και προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β.

33. Ο χειρισμός και η πλήρωση ασήπτως παρασκευασθέντων προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β.

34. Πριν από την ολοκλήρωση του πωματισμού, η μεταφορά μερικώς κλεισμένων περιεκτών, όπως συνηθίζεται στη λυοφιλοποίηση, πρέπει να διενεργείται, είτε σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β, είτε σε σφραγισμένα αμαξίδια μεταφοράς σε χώρο βαθμίδας Β.

35. Όσον αφορά τις στείρες αλοιφές, κρέμες, εναιωρήματα και γαλακτώματα, η παρασκευή και η πλήρωση πρέπει να διενεργούνται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλοντα χώρο βαθμίδας Β, εφόσον το προϊόν εκτίθεται και δεν υφίσταται στη συνέχεια διήθηση.

#### Προσωπικό

36. Μονό το ελάχιστο απαιτούμενο προσωπικό πρέπει να παρίσταται στους καθαρούς χώρους - αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη διάρκεια άσηπτων διαδικασιών παραγωγής. Οι επιθεωρήσεις και οι έλεγχοι πρέπει να διενεργούνται στο μέτρο του δυνατού, από το εξωτερικό των καθαρών χώρων.

37. Όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού καθαρισμού και συντήρησης) που χρησιμοποιείται στους χώρους αυτούς, πρέπει να εκπαιδεύεται τακτικά σε θέματα που σχετίζονται με την ορθή παραγωγή στείρων προϊόντων. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία υγιεινής και βασικής μικροβιολογίας. Όταν είναι αναγκαία η είσοδος, στους χώρους, μη εκπαιδευμένου εξωτερικού προσωπικού (π.χ. προσωπικό εταιρειών συντήρησης ή οικοδομικών εργασιών) πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα για την καθοδήγηση και επίβλεψή τους.

38. Το προσωπικό που έχει συμμετάσχει σε εργασίες επεξεργασίας υλικών ζωικών ιστών ή καλλιεργειών μικροοργανισμών, διαφορετικών από αυτές που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής, δεν πρέπει να εισέρχεται στους χώρους παραγωγής στείρων προϊόντων παρά μόνον εφόσον τηρηθούν καθορισμένες και αυστηρότατες διαδικασίες.

39. Είναι απαραίτητη η τήρηση υψηλών επιπέδων προσωπικής υγιεινής και καθαριότητας. Πρέπει να απαιτείται από το προσωπικό που συμμετέχει στην παραγωγή στείρων παρασκευασμάτων, να επισημαίνει οτιδήποτε θα μπορούσε να προκαλέσει τη διασπορά ασυνηθών ποσοτήτων ή τύπων μολυσματικών παραγόντων - είναι σκόπιμη η διενέργεια περιοδικών ιατρικών ελέγχων για τέτοιες καταστάσεις. Τα μέτρα που αφορούν στο προσωπικό του οποίου η παρουσία συνεπάγεται έναν ανεπίτρεπτο κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, πρέπει να αποφασίζονται από κατάλληλο πρόσωπο που έχει αρμοδιώς καθορισθεί για τον σκοπό αυτό.

40. Στους καθαρούς χώρους απαγορεύονται τα ωρολόγια χειρός, το μακιγιάρισμα και τα κοσμήματα.

41. Η αλλαγή και η πλύση των ενδυμάτων πρέπει να διενεργείται βάσει γραπτής διαδικασίας που αποβλέπει

στην ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης των ενδυμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στον καθарό χώρο ή της μεταφορές μολυσματικών παραγόντων στους χώρους αυτούς.

42. Τα ενδύματα και η ποιότητά τους πρέπει να είναι τα ενδεδειγμένα για τη συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής και τη βαθμίδα του συγκεκριμένου χώρου εργασίας. Πρέπει να φοριούνται κατά τρόπο τέτοιο ώστε να προστατεύει και το υπό παραγωγή προϊόν από τυχόν επιμολύνσεις.

43. Ακολουθεί περιγραφή του ιματισμού που απαιτείται για κάθε βαθμίδα:

Βαθμίδα Δ: Τα μαλλιά και τα γένια, αν υπάρχουν, πρέπει να είναι καλυμμένα. Πρέπει να χρησιμοποιείται ολόσωμη προστατευτική στολή και κατάλληλα υποδήματα ή ποδονάρια (καλύμματα υποδημάτων). Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα ώστε να αποφεύγεται κάθε επιμόλυνση προερχόμενη εκτός του καθαρού χώρου.

Βαθμίδα Γ : Τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι, αν υπάρχουν, πρέπει να είναι καλυμμένα. Το ένδυμα είναι είτε ολόσωμο-μονοκόμματο, είτε ολόσωμο μεν, αλλά αποτελούμενο από δύο κομμάτια (παντελόνι-σακάκι), μαζεμένο στους καρπούς των χεριών και με ψηλό λαιμό. Επιβάλλεται επίσης η χρήση καταλλήλων υποδημάτων ή ποδοναρίων (καλυμμάτων των υποδημάτων). Τα εν λόγω είδη δεν πρέπει να ελευθερώνουν, στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια.

Βαθμίδα Α/Β: Τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι, αν υπάρχουν, περισφίγγονται από κουκούλα που δένει μέσα στο λαιμό της στολής, το πρόσωπο πρέπει να καλύπτεται από μάσκα, προκειμένου να αποφεύγεται η εκπομπή σταγονιδίων. Φοριούνται κατάλληλα γάντια από καουτσούκ ή πλαστικό, αποστειρωμένα και χωρίς πούδρα, καθώς και μπότες που έχουν αποστειρωθεί ή απολυμανθεί. Το κάτω μέρος του παντελονιού πρέπει να περνά και να στερεώνεται μέσα στις μπότες, όπως επίσης και τα μανίκια στα γάντια. Η προστατευτική ενδυμασία δεν πρέπει να ελευθερώνει στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια αντιθέτως, πρέπει να συγκρατεί τα σωματίδια που ελευθερώνονται από το σώμα του χειριστή.

44. Ο προσωπικός, εξωτερικός, μη εργασιακός ιματισμός δεν πρέπει να μεταφέρεται σε αποδυτήρια που επικοινωνούν με χώρους βαθμίδας Β και Γ. Σε κάθε εργαζόμενο σε χώρο βαθμίδας Α/Β, πρέπει να παρέχεται καθαρός αποστειρωμένος, προστατευτικός ιματισμός (αποστειρωμένος ή επαρκώς απολυμανθείς) για κάθε συνεδρία εργασίας του. Τα γάντια πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά την εκτέλεση των εργασιών. Οι μάσκες και τα γάντια πρέπει να αντικαθίστανται τουλάχιστον σε κάθε συνεδρία εργασίας.

45. Ο καθαρισμός και ο χειρισμός του ιματισμού που προορίζεται για τους καθαρούς χώρους πρέπει να διενεργείται κατά τρόπον ώστε αυτός να μην συγκεντρώνει επιπλέον μολυσματικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να ελευθερωθούν σε μεταγενέστερη φάση. Οι εργασίες αυτές πρέπει να εκτελούνται βάσει ξεχωριστά επί τούτου πλυντήρια ρούχων. Η μη κατάλληλη επεξεργασία του ιματισμού φθείρει τις ίνες και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο διασποράς σωματιδίων.

## Εγκαταστάσεις

46. Στις καθαρές ζώνες, όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς σχισμές, ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται η ελευθέρωση ή η συσσώρευση σωματιδίων ή μικροοργανισμών και να καθίσταται δυνατή η επανειλημμένη χρήση προϊόντων καθαρισμού και απολυμαντικών.

47. Προκειμένου να περιοριστεί η συσσώρευση σκόνης και να διευκολύνεται ο καθαρισμός, δεν πρέπει να υπάρχουν εσοχές που καθαρίζονται δύσκολα, ενώ πρέπει να υπάρχουν όσο το δυνατόν λιγότερες προεξοχές, ράφια, ερμάρια και εν γενεί εφοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται ώστε να αποφεύγεται η ύπαρξη εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται οι συρόμενες πόρτες.

48. Οι ψευδοροφές πρέπει να σφραγίζονται προκειμένου να αποφεύγεται η επιμόλυνση από τον υπερκείμενο χώρο.

49. Οι σωλήνες, αγωγοί και συναφή είδη πρέπει να εγκαθίστανται κατά τρόπον ώστε να μην δημιουργούνται εσοχές, ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν.

50. Η ύπαρξη νεροχυτών και αποχετεύσεων πρέπει να απαγορεύεται σε χώρους βαθμίδας A/B όπου εκτελούνται άσηπτες εργασίες. Στους άλλους χώρους πρέπει να εγκαθίστανται αεροθραύστες μεταξύ των μηχανημάτων ή του νεροχύτη και της αποχέτευσης. Τα επιδαπέδια σιφώνια των καθαρών χώρων κατώτερων βαθμίδων πρέπει να είναι εφοδιασμένα με παγίδες και υδραυλικούς συνδέσμους, ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή.

51. Τα αποδυτήρια πρέπει να σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και να εξασφαλίζουν τον φυσικό διαχωρισμό των διαφόρων φάσεων της διαδικασίας της ένδυσης, ελαχιστοποιώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη μικροβιακή και σωματιδιακή επιμόλυνση του προστατευτικού ιματισμού. Πρέπει να σαρώνονται αποτελεσματικά με φιλτραρισμένο αέρα. Στην κατάσταση «ετοιμότητας» το τελικό τμήμα των αποδυτηρίων πρέπει να κατατάσσεται στην ίδια βαθμίδα με τον χώρο στον οποίο οδηγεί. Ενίοτε είναι προτιμότερη η χρήση χωριστών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από τον καθαρό χώρο. Κατά κανόνα, εγκαταστάσεις για το πλύσιμο των χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στο πρώτο τμήμα των αποδυτηρίων.

52. Το άνοιγμα των δύο θυρών-αεροφρακτών δεν πρέπει να πραγματοποιείται ταυτοχρόνως. Πρέπει να υπάρχει ένα εσωτερικό σύστημα εναλλακτικού κλειδώματος, ή ένα οπτικό και /ή ηχητικό σύστημα προειδοποίησης, ώστε να μην είναι δυνατό το άνοιγμα περισσότερων της μίας θυρών ταυτοχρόνως.

53. Κατά την παραγωγή, η παροχή φιλτραρισμένου αέρα πρέπει να διατηρεί, υπό οιοσδήποτε συνθήκες λειτουργίας, μία θετική πίεση σε σχέση με τους περιβάλλοντες χώρους κατώτερης βαθμίδας και να σαρώνει το χώρο αποτελεσματικά. Οι διαφορές πίεσεως μεταξύ γειτνιαζουσών αιθουσών διαφορετικών βαθμίδων πρέπει να είναι της τάξεως των 10-15 pascals (ενδεικτικές τιμές). Επιπλέον, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στην προστασία του χώρου υψηλότερου κινδύνου, ήτοι στο χώρο όπου εκτίθενται το προϊόν και τα καθαρισθέντα σκεύη και όργανα που προορίζονται να έρθουν σε επαφή με το προϊόν. Οι διάφορες συστάσεις όσον αφορά την παροχή αέρα και τις διαφορές πίεσεως επι-

δέχονται τροποποιήσεων όταν καθίσταται αναγκαία η συγκράτηση ορισμένων υλικών ή προϊόντων, όπως π.χ. παθογόνων, παραγόντων υψηλής τοξικότητας, ραδιενεργού υλικού ή ιών ή ζώντων βακτηριδίων. Για ορισμένες εργασίες ενδέχεται να απαιτείται η απολύμανση των εγκαταστάσεων και η επεξεργασία του αέρα που απάγεται από τον καθαρό χώρο.

54. Πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα πρότυπα ροής αέρα δεν ενέχουν κίνδυνο επιμόλυνσης: πρέπει π.χ., να λαμβάνεται μέριμνα ώστε τα ρεύματα αέρα να μην διασπείρουν σωματίδια από κάποιο άτομο, εργασία ή μηχανήμα, προς ζώνη υψηλότερης επικινδυνότητας για το προϊόν.

55. Η παροχή αέρα πρέπει να συνοδεύεται από σύστημα συναγερμού, κατάλληλο να επισημαίνει κάθε πρόβλημα στην παροχή αέρα. Μεταξύ των χώρων όπου η διαφορά πίεσεως είναι ιδιαίτερη σημασίας, πρέπει να είναι εγκατεστημένες διατάξεις που δείχνουν τη διαφορά πίεσεως. Οι εν λόγω διαφορές πίεσεως πρέπει να καταγράφονται τακτικά ή να τεκμηριώνονται με άλλο τρόπο.

## Εξοπλισμός

56. Από χώρισμα μεταξύ καθαρού χώρου A ή B και χώρου διεργασίας με μικρότερη καθαρότητα αέρα, απαγορεύεται η διέλευση μεταφορικού ιμάντα, εκτός εάν ο ίδιος ο ιμάντας υφίσταται διαρκή αποστείρωση (π.χ. σε σήραγγα αποστείρωσης).

57. Ο εξοπλισμός, τα εξαρτήματα και τα συστήματα εξυπηρέτησης πρέπει να έχουν κατά το δυνατόν σχεδιαστεί και εγκατασταθεί κατά τρόπον ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να δύνανται να εκτελούνται εκτός του καθαρού χώρου. Εάν απαιτείται αποστείρωση, αυτή πρέπει να εκτελείται, ει δυνατόν, μετά από πλήρη επανασυναρμολόγηση.

58. Εάν η συντήρηση του εξοπλισμού πραγματοποιήθηκε εντός του καθαρού χώρου και τα απαιτούμενα πρότυπα καθαρότητας και/ή τήρησης άσηπτων συνθηκών δεν τηρήθηκαν κατά τις εργασίες συντήρησης, ο εν λόγω χώρος πρέπει να καθαριστεί, απολυμανθεί και, ενδεχομένως, να αποστειρωθεί, προτού επαναληφθεί η παραγωγή.

59. Ο σχεδιασμός, η κατασκευή και η συντήρηση των εγκαταστάσεων επεξεργασίας και διανομής ύδατος πρέπει να εγγυώνται μία αξιόπιστη παροχή νερού κατάλληλης ποιότητας. Οι εν λόγω εγκαταστάσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πέραν της προβλεπόμενης από τον κατασκευαστή δυναμικότητάς τους. Το νερό που προορίζεται για τα ενέσιμα πρέπει να παράγεται, αποθηκεύεται και παρέχεται κατά τρόπον ώστε να αποφεύγεται η ανάπτυξη μικροβίων, όπως π.χ. με τη συνεχή κυκλοφορία του σε θερμοκρασία άνω των 70° C.

60. Το σύνολο του εξοπλισμού, όπου συμπεριλαμβάνονται οι αποστειρωτές, τα συστήματα αερισμού και διήθησης του αέρα, τα στόμια αερισμού και τα φίλτρα αερίων, τα συστήματα επεξεργασίας, παραγωγής, αποθήκευσης και παροχής και διανομής νερού, πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του (validation) και σε προγραμματισμένη συντήρηση. Η επαναχρησιμοποίηση του πρέπει να υπόκειται σε έγκριση.

## Υγιεινή

61. Η υγιεινή των καθαρών χώρων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Οι εν λόγω χώροι πρέπει να καθαρίζονται εις

βάθος βάσει γραπτού προγράμματος. Όταν χρησιμοποιούνται απολυμαντικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τύπου. Είναι αναγκαία η τακτική μικροβιολογική παρακολούθηση, προκειμένου να ανιχνεύεται η ενδεχόμενη ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

62. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά πρέπει να ελέγχονται για μικροβιακή επιμόλυνση, τα αραιά διαλύματά τους πρέπει να φυλάσσονται σε περιέκτες που έχουν εκ των προτέρων υποστεί καθαρισμό, και να αποθηκεύονται μόνο για συγκεκριμένες περιόδους, εκτός εάν αποστειρώνονται. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται σε χώρους βαθμίδας Α και Β, πρέπει να είναι στείρα πριν χρησιμοποιηθούν.

63. Ο καπνισμός των καθαρών χώρων μπορεί να είναι χρήσιμος για τη μείωση της μικροβιακής επιμόλυνσης δυσπρόσιτων σημείων.

#### Παραγωγή

64. Καθ' όλη τη διάρκεια των φάσεων της παραγωγής συμπεριλαμβανομένων αυτών που προηγούνται της αποστείρωσης πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι τυχόν επιμολύνσεις.

65. Η παραγωγή ή η πλήρωση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων μικροβιακής προέλευσης δεν πρέπει να διενεργείται σε χώρους που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, η πλήρωση εμβολίων από νεκρούς μικροοργανισμούς ή από βακτηριακά εκχυλίσματα είναι δυνατόν να διενεργείται, μετά την απενεργοποίηση, στις ίδιες εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την πλήρωση άλλων στείρων φαρμακευτικών προϊόντων.

66. Ο έλεγχος και η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των άσηπτων διαδικασιών παραγωγής πρέπει να περιλαμβάνει προσομοίωση της παραγωγικής διαδικασίας, με τη χρήση θρεπτικού υλικού (media fill). Η επιλογή του θρεπτικού υλικού πρέπει να γίνεται με βάση την φαρμακοτεχνική μορφή του προϊόντος και την εκλεκτικότητα, τη διαύγεια, τη συγκέντρωση και την καταλληλότητα για αποστείρωση του θρεπτικού υλικού.

67. Η προσομοίωση της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να μιμείται στον μέγιστο δυνατό βαθμό τις συνήθεις διαδικασίες άσηπτης παραγωγής και να περιλαμβάνει όλες τις κρίσιμες φάσεις της παραγωγής που ακολουθούν. Η προσομοίωση της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να λαμβάνει υπόψη ποικίλες παρεμβάσεις που είναι γνωστό ότι μπορεί να συμβούν κατά την κανονική παραγωγή καθώς επίσης και καταστάσεις χειρότερων περιπτώσεων (worst case situations).

68. Οι προσομοιώσεις της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να διενεργούνται ως αρχικός έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) με τρεις διαδοχικούς ικανοποιητικούς ελέγχους προσομοίωσης ανά βάρδια και ως επαναλαμβανόμενος έλεγχος σε καθορισμένα διαστήματα και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στο σύστημα εξαερισμού (HVAC system), στον εξοπλισμό, στη παραγωγική διαδικασία και στον αριθμό των βαρδιών.) Κατά κανόνα, οι προσομοιώσεις της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να επαναλαμβάνονται δύο φορές το χρόνο ανά βάρδια και ανά παραγωγική διαδικασία.

69. Ο αριθμός των περιεκτών του θρεπτικού υλικού πρέπει να είναι επαρκής, ώστε η αξιολόγηση να είναι αξιόπιστη. Προκειμένου περί μικρών παρτίδων, ο

αριθμός τους πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με τον αριθμό των περιεκτών που απαρτίζουν την παρτίδα. Ο επιθυμητός στόχος είναι η μηδενική ανάπτυξη και τα ακόλουθα πρέπει να εφαρμόζονται.

Κατά την πλήρωση λιγότερων των 5000 μονάδων, καμία μονάδα δεν πρέπει να έχει επιμολυνθεί.

Κατά την πλήρωση 5000 έως 10000 μονάδων

A) Μία (1) επιμολυσμένη μονάδα πρέπει να ακολουθείται από διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης επανάληψης της προσομοίωσης με χρήση θρεπτικού υλικού (media fill)

B) Δύο (2) επιμολυσμένες μονάδες αποτελούν αιτία για επαναξιολόγηση (revalidation), μετά από διερεύνηση

Κατά την πλήρωση περισσότερων των 10000 μονάδων:

A) Μία (1) επιμολυσμένη μονάδα πρέπει να ακολουθείται από διερεύνηση

B) Δύο (2) επιμολυσμένες μονάδες αποτελούν αιτία για επαναξιολόγηση (revalidation), μετά από διερεύνηση

70. Για το τρέχον μέγεθος, περιστατικά μικροβιακής επιμόλυνσης κατά διαστήματα μπορεί να είναι ενδεικτικά μίας μικρής έκτασης επιμόλυνσης που πρέπει να διερευνηθεί. Διερεύνηση πολύ μεγάλης αποτυχίας πρέπει να περιλαμβάνει την πιθανή επίδραση στη διασφάλιση της στειρότητας των παρτίδων που έχουν παραχθεί από το τελευταίο επιτυχές media fill.

71. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε κάθε έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) να μην εκθέτει σε κίνδυνο τις διαδικασίες.

72. Οι πηγές υδροδότησης, ο εξοπλισμός επεξεργασίας του νερού, καθώς και το νερό που έχει υποστεί επεξεργασία, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανίχνευση τυχόν χημικών και βιολογικών επιμολύνσεων και ανάλογα με την περίπτωση, για την ανίχνευση ενδοτοξινών. Πρέπει να τηρούνται γραπτά στοιχεία των σχετικών ως άνω ελέγχων, καθώς και των τυχόν ληφθέντων μέτρων.

73. Οι δραστηριότητες στους καθαρούς χώρους και ιδίως κατά τη διάρκεια των εργασιών άσηπτης παραγωγής, πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο, και οι κινήσεις του προσωπικού πρέπει να είναι προσεκτικές και μεθοδικές, προκειμένου να αποφεύγεται η ελευθέρωση σωματιδίων και οργανισμών λόγω υπερβολικής κινητικότητας. Λόγω της φύσεως της ενδυμάτων που φοριούνται στους χώρους αυτούς, η θερμοκρασία περιβάλλοντος και η υγρασία δεν πρέπει να είναι ενοχλητικά υψηλές.

74. Η μικροβιακή επιμόλυνση των πρώτων υλών πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. Στις προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνονται και προδιαγραφές μικροβιολογικής ποιότητας, όταν η ανάγκη τους έχει καταδειχθεί από τους διάφορους ελέγχους.

75. Πρέπει να ελαχιστοποιείται η παρουσία, στις καθαρές ζώνες, περιεκτών και υλικών που ενδέχεται να ελευθερώσουν ίνες.

76. Όπου ενδείκνυται, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σωματιδιακής επιμόλυνσης του τελικού προϊόντος.

77. Ο χειρισμός των τελικών σκευών και οργάνων, των περιεκτών και του εξοπλισμού μετά τη διαδικασία τελικού καθαρισμού πρέπει να είναι τέτοιος ώστε τα ως άνω να μην επανεπιμολύνονται.

78. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ πλύ-

σεως, στεγνώματος και αποστείρωσης των σκευών και οργάνων, περιεκτών και εξοπλισμού, όπως επίσης και μεταξύ αποστείρωσης και χρήσης, πρέπει να είναι το ελάχιστο δυνατό, και να υπόκειται σε χρονικούς περιορισμούς, συναρτήσει των συνθηκών αποθήκευσης-φύλαξης.

79. Ο χρόνος από την έναρξη της παρασκευής διαλύματος μέχρι την αποστείρωση ή διήθηση του μέσω μικροβιοκρατούς ηθμού, πρέπει να είναι ο βραχύτερος δυνατός. Πρέπει να καθορίζεται ένα μέγιστο επιτρεπτό χρονικό όριο για κάθε προϊόν, στο οποίο θα λαμβάνεται υπόψη η σύνθεσή του και οι προβλεπόμενες από τον κατασκευαστή συνθήκες αποθήκευσης.

80. Το μικροβιακό φορτίο (bioburden) πρέπει να ελέγχεται πριν την αποστείρωση. Πρέπει να καθορίζεται οριακή τιμή μικροβιακής επιμόλυνσης για το αμέσως προ της αποστείρωσης χρονικό διάστημα, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Έλεγχος μικροβιακού φορτίου (bioburden) πρέπει να διενεργείται σε κάθε παρτίδα τόσο για τα προϊόντα με άσηπτη πλήρωση όσο και για τα προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη. Όταν εφαρμόζονται παράμετροι αναφοράς αποστείρωσης (overkill approach) για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη, το μικροβιακό φορτίο (bioburden) πρέπει να παρακολουθείται μόνο σε κατάλληλα προγραμματισμένα διαστήματα. Για συστήματα παραμετρική απελευθέρωσης, έλεγχος μικροβιακού φορτίου (bioburden) πρέπει να διενεργείται σε κάθε παρτίδα και να θεωρείται ως έλεγχος κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (in - process). Όπου ενδείκνυται, πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία πυρετογόνων. Όλα τα διαλύματα, ιδιαίτερα δε τα προοριζόμενα για έγχυση υγρά παρασκευάσματα μεγάλου όγκου, πρέπει να υφίστανται διήθηση με μικροβιοκρατή ηθμό, ει δυνατόν τοποθετημένο ακριβώς προ του σημείου πλήρωσης.

81. Τα σκεύη και όργανα, οι περιέκτες, ο εξοπλισμός, καθώς και άλλο είδος του οποίου είναι απαραίτητη η παρουσία σε καθαρό χώρο όπου πραγματοποιούνται άσηπτες εργασίες, πρέπει να αποστειρώνονται και να εισάγεται στο χώρο μέσω διπλόθυρων εντοιχισμένων αποστειρωτών ή μέσω διαδικασίας με την οποία επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα δηλαδή η αποφυγή της επιμόλυνσης. Τα μη εύφλεκτα αέρια πρέπει να διηθούνται μέσω μικροβιοκρατών ηθμών.

82. Η αποτελεσματικότητα κάθε νέας διαδικασίας πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται ως προς την αξιοπιστία της (validation) και αυτό πρέπει να επαληθεύεται σε προγραμματισμένα διαστήματα, βάσει των προηγούμενων αποτελεσμάτων, ή όποτε πραγματοποιηθούν σημαντικές αλλαγές παραγωγικής διαδικασίας ή εξοπλισμού.

#### Αποστείρωση

83. Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υφίστανται έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας τους. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η εφαρμοζόμενη μέθοδος αποστείρωσης δεν περιγράφεται στην ισχύουσα έκδοση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ή όταν χρησιμοποιείται για προϊόν που δεν αποτελεί ένα απλό υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα. Όποτε αυτό είναι δυνατόν η θερμική αποστείρωση απο-

τελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο. Οπωσδήποτε, η αποστειρωτική διαδικασία πρέπει να είναι σύμφωνη με τις άδειες κυκλοφορίας και παραγωγής.

84. Προτού υιοθετηθεί οιαδήποτε αποστειρωτική διαδικασία, πρέπει να καταδεικνύεται, με φυσικές μετρήσεις και βιολογικούς δείκτες, όπου απαιτείται, η καταλληλότητα της για το προϊόν και η αποτελεσματικότητά της για την επίτευξη των επιδιωκόμενων αποστειρωτικών συνθηκών σε όλα τα τμήματα κάθε τύπου φορτίου που προορίζεται για επεξεργασία. Η αξιοπιστία της αποστειρωτικής διαδικασίας πρέπει να επαληθεύεται σε προγραμματισμένα διαστήματα, τουλάχιστον μία φορά κατ' έτος, και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό. Τα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να φυλάσσονται.

85. Για να είναι αποτελεσματική η αποστείρωση, πρέπει να υποβάλλεται στην απαιτούμενη επεξεργασία το σύνολο του υλικού, και ο σχεδιασμός της διαδικασίας να εξασφαλίζει ότι αυτό επιτυγχάνεται.

86. Πρέπει να καθορίζονται κατάλληλα αξιολογημένα σχήματα φόρτωσης για όλες τις διαδικασίες αποστείρωσης.

87. Οι βιολογικοί δείκτες πρέπει να θεωρούνται ως μία πρόσθετη μέθοδος ελέγχου της αποστείρωσης. Η αποθήκευση και χρήση τους πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή τους και η ποιότητά τους να ελέγχεται μέσω θετικών ελέγχων. Σε περίπτωση χρήσης βιολογικών δεικτών, πρέπει να λαμβάνονται αυστηρά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η εξαιτίας τους μικροβιακή επιμόλυνση.

88. Πρέπει να υπάρχει ένα σαφές μέσο διάκρισης των προϊόντων που δεν έχουν αποστειρωθεί από αυτά που έχουν αποστειρωθεί. Κάθε καλάθι, δίσκος ή άλλο μέσο μεταφοράς προϊόντων ή σκευών πρέπει να φέρει σαφή επισήμανση με το όνομα του υλικού, τον αριθμό παρτίδας του, καθώς και ένδειξη περί του αν αποστειρώθηκε ή όχι. Είναι δυνατή η χρήση δεικτών όπως π.χ. οι ταινίες αυτόκλειστου, ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να επισημαίνεται το κατά πόσον μία παρτίδα (ή υποπαρτίδα) έχει υποβληθεί ή όχι σε διαδικασία αποστείρωσης, πλην όμως αυτοί δεν αποτελούν αξιόπιστη ένδειξη για το κατά πόσον η παρτίδα είναι πράγματι στείρα.

89. Τα γραπτά στοιχεία κάθε διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να είναι διαθέσιμα. Επιβάλλεται η έγκρισή τους, στο πλαίσιο της διαδικασίας αποδέσμευσης της παρτίδας.

#### Αποστείρωση με θερμότητα

90. Κάθε κύκλος αποστείρωσης με θερμότητα πρέπει να απεικονίζεται σε διάγραμμα χρόνου θερμοκρασίας, σε κλίμακα επαρκούς μεγέθους, ή να καταγράφεται με άλλες διατάξεις κατάλληλης ακρίβειας και επαναληψιμότητας. Η θέση των θερμοανιχνευτών που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο κάνη την καταγραφή πρέπει να έχει προκαθοριστεί κατά τον έλεγχο και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας, και οπότε αυτό είναι δυνατό, η θερμοκρασία να ελέγχεται με δεύτερο ανεξάρτητο θερμοανιχνευτή τοποθετημένο στην ίδια θέση.

91. Η χρήση χημικών ή βιολογικών δεικτών είναι επίσης δυνατή, πλην όμως αυτοί δεν πρέπει να υποκαθιστούν τις φυσικές μετρήσεις.

92. Πρέπει να διατίθεται επαρκής χρόνος ώστε στο σύνολο του φορτίου να έχει επιτευχθεί η απαιτούμενη



θερμοκρασία προτού αρχίσει η μέτρηση του χρόνου αποστείρωσης. Ο χρόνος αυτός πρέπει να καθορίζεται για κάθε είδος φορτίου που πρόκειται να αποστειρωθεί.

93. Μετά τη φάση υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου αποστείρωσης με θερμότητα, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης έναντι της επιμόλυνσης του αποστειρωθέντος φορτίου κατά τη διάρκεια της ψύξης. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο που έρχεται σε επαφή με το προϊόν πρέπει να αποστειρώνεται, εκτός εάν είναι δυνατόν να αποδειχθεί ότι κάθε μη στεγανός περιέκτης δεν θα ήταν αποδεκτός για χρήση.

Αποστείρωση με ατμό (υγρή θερμότητα)

94. Η θερμοκρασία και η πίεση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση. Τα όργανα ελέγχου πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητα από τα όργανα παρακολούθησης και από τα διαγράμματα καταγραφής. Όταν χρησιμοποιούνται συστήματα αυτόματου ελέγχου και παρακολούθησης σε αυτές τις εφαρμογές, πρέπει να έχουν ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία τους (validated) ώστε να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές κατά τις κρίσιμες φάσεις της διαδικασίας. Τα σφάλματα του συστήματος ή του κύκλου πρέπει να καταγράφονται από το σύστημα και να ελέγχονται από τον χειριστή. Η ένδειξη του ανεξάρτητου δείκτη θερμοκρασίας πρέπει να συγκρίνεται τακτικά με τις ενδείξεις καταγραφικού κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης. Στην περίπτωση αποστειρωτών που είναι στο κάτω μέρος του θαλάμου εφοδιασμένοι με αποχέτευση μπορεί επίσης να είναι αναγκαία η καταγραφή της θερμοκρασίας στη θέση αυτή, καθ' όλη τη διάρκεια της αποστείρωσης. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες μέρος του κύκλου αντιστοιχεί σε φάση κενού, πρέπει να διενεργούνται αυχονί έλεγχου διαφυγής (leak tests).

95. Τα προς αποστείρωση είδη, πλην των προϊόντων σε σφραγισμένους περιέκτες, πρέπει να τυλίγονται σε υλικό που επιτρέπει την απομάκρυνση του αέρα και τη διείσδυση του ατμού, αλλά που ταυτοχρόνως αποτρέπει την εκ νέου επιμόλυνση μετά την αποστείρωση. Όλα τα μέρη του φορτίου πρέπει να έρχονται σε επαφή με τον αποστειρωτικό παράγοντα, στην απαιτούμενη θερμοκρασία και για τον απαιτούμενο χρόνο.

96. Πρέπει να δοθεί η απαιτούμενη προσοχή ώστε να εξασφαλισθεί ότι ο ατμός που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση είναι κατάλληλης ποιότητας και δεν περιέχει πρόσθετα σε επίπεδο που μπορεί να προκαλέσει επιμόλυνση του προϊόντος ή του εξοπλισμού.

Αποστείρωση με ξηρά θερμότητα

97. Στη χρησιμοποιούμενη διαδικασία πρέπει να περιλαμβάνεται η κυκλοφορία αέρα στο εσωτερικό του θαλάμου, καθώς και η διατήρηση θετικής πίεσης ώστε να αποτρέπεται η είσοδος μη-στείρου αέρα. Ο τυχόν εισερχόμενος αέρας πρέπει να διέρχεται από φίλτρο HEPA. Στις περιπτώσεις που η εν λόγω διαδικασία αποσκοπεί επίσης στην απομάκρυνση των πυρετογόνων, δοκιμασίες πρόκλησης (challenge tests) με τη χρήση ενδοτοξινών πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μέρος του ελέγχου και επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας (validation).

Αποστείρωση με ακτινοβολία

98. Η αποστείρωση με ακτινοβολία χρησιμοποιείται κυρίως για την αποστείρωση θερμοευαίσθητων υλικών

και προϊόντων. Πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και ορισμένα υλικά συσκευασίας είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία, με αποτέλεσμα η χρήση της μεθόδου αυτής να επιτρέπεται μόνο εφόσον έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά η απουσία επιβλαβών επιπτώσεων στο προϊόν. Η ακτινοβολία με υπεριώδη ακτινοβολία δεν αποτελεί κανονικά, αποδεκτή μέθοδο αποστείρωσης.

99. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να μετράται η δόση ακτινοβολίας. Προς τον σκοπό αυτόν πρέπει να χρησιμοποιούνται δοσομετρικοί δείκτες ανεξάρτητοι από τη δόση ακτινοβολίας, οι οποίοι να εξασφαλίζουν μία ποσοτική μέτρηση της δόσης που δέχεται το ίδιο το προϊόν. Στο φορτίο πρέπει να εγκαθίστανται δοσομετρητές σε επαρκή αριθμό και σε μικρή απόσταση μεταξύ τους, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής παρουσία δοσομετρητή στη διάταξη ακτινοβολίας. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται πλαστικοί δοσομετρητές, η χρήση τους πρέπει να μην υπερβαίνει το χρονικό όριο της διακρίβωσής τους. Οι τιμές απορρόφησης του δοσομετρητή πρέπει να αναγινώσκονται σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την ακτινοβολία. Βιολογικοί δείκτες δύνανται να χρησιμοποιηθούν μόνον ως πρόσθετος έλεγχος.

101. Οι διαδικασίες ελέγχου και επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας (validation) πρέπει να εξασφαλίζουν ότι οι επιπτώσεις από τη μεταβολή της πυκνότητας των συσκευασιών συνυπολογίζονται.

102. Οι διαδικασίες χειρισμού υλικών πρέπει να εμποδίζουν αναμειγξεις μεταξύ ακτινοβολημένων και μη ακτινοβολημένων υλικών. Κάθε συσκευασία πρέπει να φέρει δίσκο με ακτινοευαίσθητο χρωματικό φίλτρο που διαφοροποιεί τις συσκευασίες που έχουν υποστεί ακτινοβολία από αυτές που δεν έχουν.

103. Το σύνολο της δόσεως ακτινοβολίας πρέπει να χορηγείται εντός προκαθορισμένου χρονικού διαστήματος.

Αποστείρωση με αιθυλενοξειδίο

104. Η μέθοδος αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνον όταν δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη καμία άλλη μέθοδος. Κατά τον έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να αποδεικνύεται η απουσία βλαπτικής επίδρασης στο προϊόν, καθώς επίσης και το ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που διατίθενται για απαερισμό επιτρέπουν την μείωση των επιπέδων των τυχόν υπολειμμάτων αερίου και προϊόντων αντίδρασης, σε καθορισμένα αποδεκτά όρια για τον συγκεκριμένο τύπο προϊόντος ή υλικού.

105. Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων είναι σημαντική: πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η παρουσία οργανισμών που μπορεί να έχουν εγκλεισθεί εντός υλικών όπως οι κρύσταλλοι ή η αποξηραμένη πρωτεΐνη. Η φύση και η ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία.

106. Προτού εκτεθούν στο αέριο, τα υλικά πρέπει να φέρονται σε κατάσταση ισορροπίας ως προς την υγρασία και τη θερμοκρασία που απαιτεί για την παραγωγική διαδικασία. Ο χρόνος που απαιτείται για τούτο, πρέπει να εξισορροπείται έναντι της αντίρροπης ανάγκης ελαχιστοποίησης του προ της αποστείρωσης χρόνου.

107. Κάθε κύκλος αποστείρωσης πρέπει να παρακολου-

θείται με κατάλληλους βιολογικούς δείκτες, χρησιμοποιώντας κατάλληλο αριθμό εξ αυτών, κατανεμημένων σε ολόκληρο το φορτίο. Τα δεδομένα που συγκεντρώνονται κατ' αυτόν τον τρόπο πρέπει να αποτελούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

108. Για κάθε κύκλο αποστείρωσης πρέπει να φυλάσσονται στοιχεία για τον χρόνο που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση του κύκλου, για την πίεση, θερμοκρασία και υγρασία θαλάμου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, για την συγκέντρωση του αερίου, καθώς και για τη συνολική ποσότητα χρησιμοποιηθέντος αερίου. Η πίεση και η θερμοκρασία πρέπει να καταγράφονται, κατά τη διάρκεια του κύκλου σε διάγραμμα. Τα σχετικά γραπτά στοιχεία πρέπει να αποτελούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

109. Μετά την αποστείρωση, το φορτίο πρέπει να αποθηκεύεται κατά ελεγχόμενο τρόπο σε συνθήκες αερισμού που θα επιτρέψουν τη μείωση στα καθορισμένα επίπεδα των υπολειμμάτων αερίου και των προϊόντων αντίδρασης. Η διαδικασία αυτή πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται ως προς την αξιοπιστία της (validated).

Διήθηση φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η αποστείρωση στον τελικό τους περιέκτη δεν είναι δυνατή.

110. Όταν είναι δυνατή η αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, δεν θεωρείται επαρκής η διήθηση και μόνον. Όσον αφορά στις επί του παρόντος διαθέσιμες μεθόδους, προτιμάται η αποστείρωση με ατμό. Σε περίπτωση κατά την οποία δεν είναι δυνατή η αποστείρωση του προϊόντος στον τελικό περιέκτη, τα διαλύματα ή υγρά μπορούν να διηθηθούν μέσω στείρου ηθμού ονομαστικού μεγέθους πόρων 0,22 μm (ή λιγότερο) ή μέσω ηθμού με ισοδύναμες ικανότητες κατακράτησης μικροοργανισμών, σε προηγούμενως αποστειρωθέντα περιέκτη. Αυτού του είδους οι ηθμοί δύνανται να απομακρύνουν τα περισσότερα βακτήρια και μύκητες, όχι όμως όλους τους ιούς ή μυκοπλάσματα. Είναι σκόπιμο να εξετάζεται η συμπλήρωση της διαδικασίας της διήθησης με κάποιου βαθμού θερμική επεξεργασία.

111. Λόγω των ενδεχόμενων αυξημένων κινδύνων που συνεπάγεται η μέθοδος της διήθησης σε σύγκριση με τις άλλες διαδικασίες αποστείρωσης, μία δεύτερη διήθηση μέσω ενός περαιτέρω αποστειρωμένου μικροβιοκρατούς ηθμού, αμέσως πριν από την πλήρωση, θα ήταν χρήσιμη. Η τελική αποστειρωτική διήθηση πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο πληρώσεως.

112. Οι ηθμοί πρέπει να είναι τέτοιοι ώστε οι απελευθερούμενες από αυτούς ίνες να είναι οι ελάχιστες δυνατές.

113. Η ακεραιότητα του αποστειρωμένου ηθμού πρέπει να επαληθεύεται πριν από τη χρήση και να επιβεβαιώνεται αυτή αμέσως μετά την χρήση, με κατάλληλη μέθοδο όπως ο έλεγχος εκλύσεως φυσαλίδας, διαχέουσας ροής ή διατήρησης της πίεσης. Ο χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση γνωστού όγκου διαλύματος και η διαφορά πιέσεως που πρέπει να εφαρμόζεται στον ηθμό, πρέπει να προσδιορίζονται κατά τον έλεγχο και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation), και κάθε σημαντική διαφορά, κατά τη συνήθη διαδικασία παραγωγής πρέπει να σημειώνεται και να διερευνάται. Τα αποτελέσματα

των ελέγχων αυτών πρέπει να περιλαμβάνονται στο δελτίο παραγωγής παρτίδας. Πρέπει να επιβεβαιώνεται η μετά την χρήση ακεραιότητα των φίλτρων των κρίσιμων αερίων και των φίλτρων στα στόμια αερισμού. Η ακεραιότητα των άλλων φίλτρων πρέπει να επιβεβαιώνεται σε κατάλληλα διαστήματα.

114. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος ηθμός για περισσότερες της μιας εργάσιμες ημέρες, εκτός εάν μία τέτοια πρακτική έχει ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία της (validated).

115. Ο ηθμός δεν πρέπει να επιδρά στο προϊόν με αφαίρεση των συστατικών του ή με απελευθέρωση ουσιών μέσα σε αυτό.

Τελική επεξεργασία στείρων προϊόντων

116. Μερικώς κλεισμένα φιαλίδια με λυόφιλο πρέπει να διατηρούνται σε συνθήκες βαθμίδας A καθ' όλη τη διάρκεια έως ότου το πώμα τοποθετηθεί πλήρως.

117. Το κλείσιμο των περιεκτών πρέπει να διενεργείται με μεθόδους που έχουν κατάλληλα ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία τους (validated). Οι περιέκτες που κλείνουν με σύντηξη π.χ. οι φύσιγγες από γυαλί ή πλαστικό, πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ακεραιότητας κατά 100%. Δείγματα άλλου τύπου περιεκτών πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλες δοκιμασίες ακεραιότητας.

118. Το σύστημα για κλείσιμο του περιέκτη για φιαλίδια των οποίων η πλήρωση γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες δεν είναι εντελώς ακέραιο έως ότου τοποθετηθεί-μορφοποιηθεί-σφραγισθεί στα πωματισμένα φιαλίδια το κυάθιο αλουμινίου. Για αυτό το λόγο η τοποθέτηση-μορφοποίηση-σφράγιση του κυαθίου πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό μετά τον πωματισμό.

119. Επειδή ο εξοπλισμός τοποθέτησης-μορφοποίησης-σφράγισης κυαθίου στα φιαλίδια μπορεί να παράγει μεγάλες ποσότητες σωματιδίων (non-viable), αυτός πρέπει να τοποθετείται σε χωριστή θέση με επαρκή απαγωγή αέρα.

120. Η τοποθέτηση κυαθίου μπορεί να θεωρείται ως άσηπτη διαδικασία χρησιμοποιώντας αποστειρωμένα κυάθια ή ως καθαρή διαδικασία εκτός του άσηπτου πυρήνα. Όταν υιοθετείται η τελευταία προσέγγιση, τα φιαλίδια πρέπει να προστατεύονται από συνθήκες βαθμίδας A έως το σημείο εξόδου από το χώρο άσηπτης διαδικασίας και έπειτα τα πωματισμένα φιαλίδια πρέπει να προστατεύονται από παροχή αέρα βαθμίδας A έως ότου τοποθετηθεί-μορφοποιηθεί-σφραγισθεί το κυάθιο.

121. Φιαλίδια χωρίς πώμα ή φιαλίδια των οποίων το πώμα δεν έχει τοποθετηθεί σωστά πρέπει να απορρίπτονται πριν την τοποθέτηση του κυαθίου. Όταν απαιτείται ανθρώπινη παρεμβολή σε σταθμό τοποθέτησης κυανίου, πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη τεχνολογία ώστε να αποφεύγεται άμεση επαφή με τα φιαλίδια και ελαχιστοποίηση μικροβιακής επιμόλυνσης.

122. Φραγμοί περιορισμένης πρόσβασης και συστήματα απομόνωσης (isolators) μπορεί να είναι ευεργετικά ώστε να εξασφαλίζουν τις απαιτούμενες συνθήκες και να ελαχιστοποιούν την άμεση ανθρώπινη παρέμβαση στη διαδικασία τοποθέτησης κυαθίου.

123. Οι περιέκτες που σφραγίζονται υπό κενόν πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες ελέγχου της διατήρησης του κενού μετά από κατάλληλο, προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

124. Μετά την πλήρωση, οι περιέκτες προϊόντων που προορίζονται για παρεντερική χορήγηση πρέπει να επιθεωρούνται ένας προς ένα, προκειμένου να εντοπίζεται κάθε εξωγενής επιμόλυνση ή άλλο ελάττωμα. Όταν η επιθεώρηση είναι οπτική, πρέπει να διενεργείται υπό κατάλληλες και ελεγχόμενες συνθήκες φωτισμού και σε κατάλληλο φόντο. Τα άτομα που διενεργούν τον οπτικό έλεγχο πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις για την όρασή τους, φορώντας τους φακούς τους εφόσον κανονικά φορούν, και να τους παρέχεται η δυνατότητα τακτικών διαλειμάτων. Όταν χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι επιθεώρησης, η διαδικασία πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validated), και η λειτουργία του εξοπλισμού να ελέγχεται κατά διαστήματα. Τα αποτελέσματα των ελέγχων πρέπει να καταγράφονται και να φυλάσσονται.

#### Έλεγχος ποιότητας

125. Η δοκιμασία στειρότητας που διενεργείται στο τελικό προϊόν πρέπει να θεωρείται μόνο ως ο τελευταίος σειράς ελέγχων με τους οποίους επιβεβαιώνεται η στειρότητα. Η δοκιμασία πρέπει να έχει ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί ως προς την αξιοπιστία της (validated) σε σχέση με το(τα) συγκεκριμένο(α) προϊόν(τα).

126. Στις περιπτώσεις εγκεκριμένης παραμετρικής απελευθέρωσης πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στον έλεγχο και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας (validation) και στην παρακολούθηση ολόκληρης της διαδικασίας παραγωγής.

127. Τα δείγματα που προορίζονται για τον έλεγχο στειρότητας πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά του συνόλου της παρτίδας και να περιλαμβάνουν οπωσδήποτε δείγματα από μέρη της παρτίδας που θεωρούνται περισσότερο εκτεθειμένα στον κίνδυνο επιμόλυνσης, όπως π.χ.

α. για προϊόντα των οποίων η πλήρωση διενεργήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, στα δείγματα πρέπει να περιλαμβάνονται περιέκτες των οποίων η πλήρωση πραγματοποιήθηκε στην αρχή και στο τέλος της διαδικασίας πλήρωσης, καθώς και μετά από κάθε σημαντική παρέμβαση.

β. ή για τα προϊόντα που έχουν υποβληθεί σε αποστείρωση με θερμότητα στους τελικούς περιέκτες τους, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη λήψη δειγμάτων από το πιθανότερα ψυχρότερο τμήμα του φορτίου.

<sup>1</sup>Σημείωση: Οι προδιαγραφές για τοποθέτηση κωαθίου σε λυόφιλα φιαλίδια πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή από 1 Μαρτίου 2010.

### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

#### Παραγωγή Ραδιοφαρμάκων

##### Αρχή

Η παραγωγή ραδιοφαρμάκων πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τις αρχές της των Κανόνων Καλής Παραγωγής για Φαρμακευτικά Προϊόντα Μέρος I και II. Ειδικότερα το παράρτημα αυτό ρυθμίζει ορισμένες από τις πρακτικές, οι οποίες είναι δυνατόν να είναι ειδικές για ραδιοφάρμακα.

Παρατήρηση 1. Η παραγωγή ραδιοφαρμάκων σε μονάδες ραδιοφαρμάκων (νοσοκομεία ή ορισμένα φαρμακεία) χρησιμοποιώντας Γεννήτριες και

Συστήματα με άδεια κυκλοφορίας ή εθνική άδεια, δεν καλύπτεται από αυτήν την κατευθυντήρια οδηγία, εκτός αν καλύπτεται από εθνικές απαιτήσεις.

Παρατήρηση 2. Σύμφωνα με τους κανονισμούς προστασίας από ακτινοβολία πρέπει να διασφαλίζεται ότι κάθε έκθεση σε φαρμακευτική ουσία γίνεται με την κλινική υπευθυνότητα ενός γιατρού. Σε διαγνωστικές φαρμακευτικές πρακτικές και φαρμακευτικές πρακτικές πυρηνικής θεραπευτικής πρέπει να διατίθεται ειδικός της φυσικής ιατρικής.

Παρατήρηση 3. Το παρόν παράρτημα εφαρμόζεται επίσης σε ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές.

Παρατήρηση 4. Η μεταφορά των ραδιοφαρμάκων ρυθμίζεται από τη Διεθνή Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (International Atomic Energy Association- IAEA) και τις απαιτήσεις για την προστασία από την ακτινοβολία.

Παρατήρηση 5. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν αποδεκτές μέθοδοι, εκτός από εκείνες που περιγράφονται στο παρόν παράρτημα, με τις οποίες είναι δυνατόν να επιτυγχάνονται οι αρχές Διασφάλισης Ποιότητας. Άλλες μέθοδοι πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας και να παρέχουν επίπεδο Διασφάλισης της Ποιότητας τουλάχιστον ισοδύναμο με εκείνες, που αναφέρονται στο παρόν παράρτημα.

##### Εισαγωγή

1. Η παραγωγή και ο χειρισμός ραδιοφαρμάκων ενδέχεται να είναι επικίνδυνος. Το επίπεδο κινδύνου εξαρτάται ιδιαιτέρως από τους τύπους της ακτινοβολίας, την ενέργεια της ακτινοβολίας και την ημίσεια ζωή των ραδιενεργών ισοτόπων. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόληψη της διασταυρωτής επιμόλυνσης, στην κατακράτηση των ραδιονουκλιδίων στοιχείων μόλυνσης και στην απόθεση αποβλήτων.

2. Εξαιτίας της μικρής διάρκειας ζωής των ραδιονουκλιδίων τους, ορισμένα ραδιοφάρμακα είναι δυνατόν να ελευθερώνονται πριν από την ολοκλήρωση όλων των δοκιμασιών ελέγχου ποιότητας τους. Στην περίπτωση αυτή, είναι ουσιώδης η ακριβής και λεπτομερής περιγραφή όλης της διαδικασίας απελευθέρωσης, συμπεριλαμβανομένων των ευθυνών του εμπλεκόμενου προσωπικού και της συνεχούς αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας

3. Η παρούσα κατευθυντήρια οδηγία εφαρμόζεται στις διαδικασίες παραγωγής, που χρησιμοποιούνται από τους βιομηχανικούς παραγωγούς, τα Πυρηνικά Κέντρα/Ινστιτούτα και τα Κέντρα PET (Positron Emission Tomography) για την παραγωγή και τον ποιοτικό έλεγχο προϊόντων των ακόλουθων τύπων:

- Ραδιοφάρμακα
- Ραδιοφάρμακα εκπομπής ποζιτρονίων (PET)
- Πρόδρομες ραδιενεργές ουσίες για την παραγωγή ραδιοφαρμάκων
- Γεννήτριες ραδιονουκλιδίων

Τύπος παραγωγής	Χωρίς GMP*	GMP μέρος II και I (αυξανόμενο) συμπεριλαμβανομένων των σχετικών παραρτημάτων			
Ραδιοφάρμακα Ραδιοφάρμακα PET Πρόδρομες ουσίες	Παραγωγή με Αντιδραστήρα/Κύκλοτρο	Χημική σύνθεση	Στάδια καθαρισμού	Επεξεργασία Μορφοποίηση Και διάθεση	Άσηπτη Παραγωγή ή τελική αποστείρωση
Γεννήτριες ραδιονουκλιδίων	Παραγωγή με Αντιδραστήρα/Κύκλοτρο	Διεξαγωγή της διαδικασίας			

\*Ο στόχος και το σύστημα μεταφοράς από το κύκλοτρο στο δακτύλιο συνθέσεως ενδέχεται να θεωρηθεί ως το πρώτο στάδιο της παραγωγής της δραστικής ουσίας.

4. Ο παραγωγός του τελικού ραδιοφαρμάκου πρέπει να περιγράφει και να αιτιολογεί τα στάδια για την παραγωγή της δραστικής ουσίας και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν και ποια GMP (μέρος I ή II) εφαρμόζει για τη συγκεκριμένη διαδικασία / στάδια παραγωγής.

5. Η παρασκευή ραδιοφαρμάκων περιλαμβάνει αυστηρή εφαρμογή των κανονισμών σχετικά με την προστασία από την ακτινοβολία.

6. Προκειμένου τα ραδιοφάρμακα να χορηγηθούν παρεντερικά πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις αποστείρωσης για παρεντερικά προϊόντα και, όπου εφαρμόζεται, τις ασηπτικές συνθήκες εργασίας για τον παραγωγό στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, που καλύπτονται από Παράρτημα 1.

7. Οι προδιαγραφές και οι διαδικασίες διεξαγωγής του ελέγχου ποιότητας για τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα καθορίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή στην άδεια κυκλοφορίας.

#### Κλινικές Δοκιμές

8. Τα ραδιοφάρμακα, που προορίζονται για χρήση σε κλινικές δοκιμές ως ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει επιπλέον να παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές, που ορίζονται Παράρτημα 13.

#### Διασφάλιση της Ποιότητας

9. Η διασφάλιση της ποιότητας είναι ακόμη μεγαλύτερης σημασίας κατά την παρασκευή ραδιοφαρμάκων εξαιτίας των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών τους, των μικρών ποσοτήτων και σε μερικές περιπτώσεις της ανάγκης να χορηγείται το προϊόν πριν να ολοκληρωθεί ο έλεγχος.

10. Όπως με όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα προϊόντα πρέπει να προστατεύονται καλά από την επιμόλυνση και τη διασταυρούμενη επιμόλυνση. Ωστόσο, το περιβάλλον και εκείνοι, που διεξάγουν τις λειτουργίες, πρέπει να προστατεύονται επίσης από τη ακτινοβολία. Αυτό σημαίνει ότι ο ρόλος ενός αποτελεσματικού συστήματος διασφάλισης της ποιότητας έχει μέγιστη σπουδαιότητα.

11. Είναι σημαντικό να καταγράφονται με ιδιαίτερη σοβαρότητα τα δεδομένα που δημιουργήθηκαν από την παρακολούθηση των εγκαταστάσεων και των διαδικασιών, και να εκτιμώνται ως μέρος της διαδικασίας αποδέσμευσης του προϊόντος.

12. Οι αρχές χαρακτηρισμού και αξιολόγησης της αξιοπιστίας πρέπει να εφαρμόζονται στη διαδικασία παραγωγής και στα ραδιοφάρμακα και πρέπει να χρησιμοποιείται μια προσέγγιση διαχείρισης του κινδύνου, ώστε να προσδιορίζεται η έκταση του χαρακτηρισμού/

αξιολόγησης της αξιοπιστίας, επικεντρώνοντας σε ένα συνδυασμό της Καλής Πρακτικής Παραγωγής και της Προστασίας από την Ακτινοβολία.

#### Προσωπικό

13. Όλες οι παραγωγικές λειτουργίες πρέπει να διεξάγονται υπό την ευθύνη προσωπικού με πρόσθετη εμπειρία στον τομέα προστασίας από την ακτινοβολία. Το προσωπικό, που εμπλέκεται στην παραγωγή, στον αναλυτικό έλεγχο και στην αποδέσμευση των ραδιοφαρμάκων πρέπει να έχει κατάλληλα εκπαιδευθεί στα συγκεκριμένα θέματα των ραδιοφαρμάκων στο πλαίσιο του συστήματος διαχείρισης της ποιότητας. Το Ειδικευμένο Πρόσωπο (QP) πρέπει να έχει την συνολική ευθύνη για την αποδέσμευση των προϊόντων.

14. Όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, που έχουν σχέση με τον καθαρισμό και τη συντήρηση), που απασχολείται σε χώρους, όπου παρασκευάζονται ραδιενεργά προϊόντα, πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη πρόσθετη ειδική εκπαίδευση σχετικά με αυτού του τύπου διαδικασίες και προϊόντα.

15. Σε περιπτώσεις όπου οι εγκαταστάσεις παραγωγής χρησιμοποιούνται από κοινού με ερευνητικά ινστιτούτα, το ερευνητικό προσωπικό πρέπει να έχει κατάλληλα εκπαιδευθεί σχετικά με τους κανονισμούς των GMP και τη λειτουργία της Διασφάλισης Ποιότητας (QA) πρέπει να εξετάζει και να εγκρίνει τις ερευνητικές δραστηριότητες ώστε να εξασφαλίζει ότι δεν αποτελούν σημείο κινδύνου για την παρασκευή ραδιοφαρμάκων.

#### Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός Γενικά

16. Τα ραδιενεργά προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται σε ελεγχόμενους (περιβαλλοντολογικά και ραδιενεργά) χώρους. Όλα τα στάδια παραγωγής πρέπει να γίνονται σε αυτόνομες εγκαταστάσεις αποκλειστικά για ραδιοφάρμακα.

17. Πρέπει να καθιερωθούν και να εφαρμόζονται μέτρα προκειμένου να προλαμβάνεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση από το προσωπικό, τα υλικά, τα ραδιονουκλίδια κ.λπ. Πρέπει να χρησιμοποιείται κλειστός ή περιορισμένος εξοπλισμός όποτε είναι κατάλληλο. Όταν χρησιμοποιείται ανοικτός εξοπλισμός ή ανοιγμένος εξοπλισμός, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της επιμόλυνσης. Η αξιολόγηση του κινδύνου πρέπει να επιδεικνύει ότι το επίπεδο καθαριότητας του περιβάλλοντος, που προτείνεται, είναι κατάλληλο για τον τύπο προϊόντος που παρασκευάζεται.

18. Η πρόσβαση προς τον χώρο παραγωγής πρέπει

να γίνεται μέσω ενός χώρου ένδυσης και η χρήση του πρέπει να περιορίζεται μόνο για το εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

19. Οι θέσεις εργασίας και το περιβάλλον τους πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ραδιενέργεια, την ποιότητα ως προς σωματίδια και την μικροβιολογική ποιότητα όπως ορίζεται κατά τον χαρακτηρισμό επίδοσης (performance qualification-PQ).

20. Πρέπει να εφαρμόζονται προληπτικά προγράμματα συντήρησης, βαθμονόμησης και χαρακτηρισμού, ώστε να διασφαλίζεται ότι όλες οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός, που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή ραδιοφαρμάκων είναι κατάλληλα και εξειδικευμένα. Οι δραστηριότητες αυτές πρέπει να διεξάγονται από πεπειραμένο προσωπικό και πρέπει να τηρούνται καταγραφές και αρχεία.

21. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις προκειμένου να αποφεύγεται η ραδιενεργός επιμόλυνση εντός της εγκατάστασης. Πρέπει να τηρούνται κατάλληλοι έλεγχοι προκειμένου να ανιχνεύεται κάθε ραδιενεργός επιμόλυνση, είτε αμέσως μέσω της χρήσης ανιχνευτών ακτινοβολίας ή εμμέσως μέσω συστηματικού σφουγγίσματος.

22. Ο εξοπλισμός πρέπει να έχει δομηθεί κατά τρόπο, ώστε οι επιφάνειες, που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, να μην είναι δραστικές, προσθετικές ή απορροφητικές, ώστε να μη μεταβάλλουν την ποιότητα του ραδιοφαρμάκου.

23. Πρέπει να αποφεύγεται η επανακυκλοφορία του αέρα, που εξέρχεται από χώρο, όπου διεξάγεται ο χειρισμός ραδιενεργών προϊόντων, εκτός αν αιτιολογείται. Οι έξοδοι του αέρα πρέπει να έχουν σχεδιασθεί, ώστε να ελαχιστοποιείται η περιβαλλοντική επιμόλυνση από ραδιενεργά σωματίδια και αέρια και πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα προκειμένου να προστατεύονται οι ελεγχόμενοι χώροι από επιμόλυνση με σωματίδια και από μικροβιακή επιμόλυνση.

24. Προκειμένου να περιορίζονται τα ραδιενεργά σωματίδια, ενδέχεται να είναι αναγκαίο εκεί όπου εκτίθενται τα προϊόντα, η πίεση του αέρα να είναι μικρότερη συγκρινόμενη με τους περιβάλλοντες χώρους. Ωστόσο, ακόμη είναι αναγκαίο να προστατεύεται το προϊόν από την περιβαλλοντική επιμόλυνση. Αυτό είναι δυνατόν να επιτευχθεί, παραδείγματος χάριν, με την χρήση φραγμών με βάση την τεχνολογία ή με φραγμούς αέρα, που δρουν ως χοάνες πίεσεως.

#### Παραγωγή στείρων

25. Τα στείρα ραδιοφάρμακα διακρίνονται σε εκείνα, τα οποία παρασκευάζονται με ασηπτικές διαδικασίες, και εκείνα τα οποία αποστειρώνονται τελικά. Η εγκατάσταση πρέπει να διατηρεί το κατάλληλο επίπεδο περιβαλλοντικής καθαρότητας για τον τύπο λειτουργίας, που διεξάγεται. Για την ζώνη εργασίας παρασκευής στείρων προϊόντων, όπου είναι δυνατόν να εκτίθενται προϊόντα στο περιβάλλον, οι απαιτήσεις καθαριότητας πρέπει να συμφωνούν με τις απαιτήσεις που περιγράφονται στο Eudralex Τόμος 4, Παράρτημα 1.

26. Για την παρασκευή ραδιοφαρμάκων εφαρμόζεται αξιολόγηση κινδύνου, ώστε να καθορίζονται οι κατάλληλες διαφορές πίεσεως, η κατεύθυνση της ροής αέρα και η ποιότητα του αέρα.

27. Σε περίπτωση χρήσεως κλειστών και αυτοματοποιημένων συστημάτων (χημική σύνθεση, καθαρισμός

ουσιών, αποστειρωμένη διήθηση on-line) κατάλληλο είναι περιβάλλον βαθμού C (συνήθως «Θερμό κύτταρο/Hot cell»). Τα θερμά κύτταρα πρέπει να ικανοποιούν υψηλού βαθμού καθαρότητα αέρα, με τροφοδοσία με διηθημένο αέρα, όταν είναι κλειστά. Οι άσηπτες δραστηριότητες πρέπει να διεξάγονται σε χώρο βαθμού A.

28. Πριν από την έναρξη της παραγωγής, πρέπει να διεξάγεται συναρμολόγηση του αποστειρωμένου εξοπλισμού και των αναλωσίμων (σωληνώσεων, αποστειρωμένων φίλτρων και στείρων κλειστών και σφραγισμένων φιαλιδίων σε σφραγισμένη υγρή δίοδο) σε άσηπτες συνθήκες.

#### Τεκμηρίωση

29. Όλα τα έγγραφα, που σχετίζονται με την παραγωγή των ραδιοφαρμάκων πρέπει να ετοιμάζονται, να εξετάζονται, να εγκρίνονται και να διανέμονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες.

30. Πρέπει να καθιερώνονται και να τεκμηριώνονται προδιαγραφές για τις πρώτες ύλες, την επισήμανση και τα υλικά συσκευασίας, τα κρίσιμα ενδιάμεσα προϊόντα και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Επίσης πρέπει να τίθενται προδιαγραφές για όλα τα λοιπά κρίσιμα στοιχεία, που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διαδικασία, όπως βοηθήματα της διαδικασίας, φλάντζες (gaskets), αποστειρωμένα συστήματα διήθησης, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν σε κρίσιμο βαθμό την ποιότητα.

31. Για τα ραδιοφάρμακα πρέπει να καθιερώνονται κριτήρια αποδοχής συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων αποδέσμευσης και προδιαγραφές διάρκειας ζωής (παραδείγματα: χημική ταυτότητα του ισότοπου, συγκέντρωση ραδιενεργού, καθαρότητα, και ειδική δραστηριότητα).

32. Στις καταγραφές για την χρήση, τον καθαρισμό, την εξυγίανση ή την αποστείρωση και την συντήρηση του κύριου εξοπλισμού πρέπει να εμφανίζονται η ονομασία του προϊόντος και ο αριθμός παρτίδας, όπου είναι αναγκαίο, εκτός από την ημερομηνία και τον χρόνο και την υπογραφή των προσώπων, που εμπλέκονται στις δραστηριότητες αυτές.

33. Πρέπει να τηρούνται καταγραφές για 3 χρόνια τουλάχιστον, εκτός αν ένα άλλο χρονικό πλαίσιο καθορίζεται στις εθνικές απαιτήσεις.

#### Παραγωγή

34. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη παραγωγή διαφορετικών ραδιενεργών προϊόντων στον ίδιο χώρο εργασίας (δηλ. Θερμό-κύτταρο, μονάδα LAF), προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης ραδιενεργού επιμόλυνσης ή ανάμιξης.

35. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αξιολόγηση της αξιοπιστίας συστημάτων με υπολογιστή, τα οποία πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τον Eudralex Τόμος 4, παράρτημα 11. Προοπτικά πρέπει να αξιολογείται η αξιοπιστία νέων διαδικασιών παραγωγής.

36. Οι κρίσιμες παράμετροι πρέπει κανονικά να προσδιορίζονται πριν ή κατά την αξιολόγηση της αξιοπιστίας και πρέπει να καθορίζονται οι περιοχές, που είναι αναγκαίες για την αναπαραγωγίμη λειτουργία.

37. Για τα προϊόντα, των οποίων η πλήρωση γίνεται σε άσηπτες συνθήκες, πρέπει να διεξάγεται έλεγχος της

ακεραιότητας της μεμβράνης του ηθμού, λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη για προστασία από την ακτινοβολία και τη διατήρηση της στειρότητας του ηθμού.

38. Εξαιτίας της έκθεσης στην ακτινοβολία είναι αποδεκτό το μεγαλύτερο μέρος της επισήμανσης του άμεσου περιέκτη να διεξάγεται πριν από την παρασκευή του προϊόντος. Τα κενά στείρα κλειστά φιαλίδια είναι δυνατόν να επισημαίνονται με μερική πληροφόρηση πριν από την πλήρωση, με την προϋπόθεση ότι η διαδικασία αυτή δεν απειλεί την αποστείρωση, ούτε εμποδίζει τον οπτικό έλεγχο του φιαλιδίου, που έχει πληρωθεί.

#### Έλεγχος ποιότητας

39. Ορισμένα ραδιοφάρμακα μπορεί να έχουν διανεμηθεί και χρησιμοποιηθεί με βάση μια αξιολόγηση της τεκμηρίωσης της παρτίδας και πριν να έχουν ολοκληρωθεί όλοι οι χημικοί και μικροβιολογικοί έλεγχοι. Η αποδέσμευση ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερες φάσεις, πριν και μετά τον πλήρη αναλυτικό έλεγχο:

α) Αξιολόγηση από ένα πρόσωπο καθορισμένο για τις καταχωρήσεις της επεξεργασίας της παρτίδας, η οποία μπορεί να καλύπτει τις συνθήκες παραγωγής και τον αναλυτικό έλεγχο, που διεξήχθη μέχρι τότε, πριν να επιτραπεί η μεταφορά του ραδιοφαρμάκου σε καθεστώς καραντίνας στην κλινική μονάδα.

β) Αξιολόγηση των τελικών αναλυτικών δεδομένων, διασφαλίζοντας ότι τεκμηριώνονται, αιτιολογούνται και κατάλληλα ελευθερώνονται όλες οι αποκλίσεις από τις τυπικές διαδικασίες πριν από το τεκμηριωμένο πιστοποιητικό από το Ειδικευμένο Πρόσωπο. Όταν ορισμένα αποτελέσματα ελέγχου δεν διατίθενται πριν από την χρήση του προϊόντος, το Ειδικευμένο Πρόσωπο πρέπει να χορηγεί πιστοποιητικό για το προϊόν με προϋποθέσεις, πριν αυτό χρησιμοποιηθεί και πρέπει τελικά να πιστοποιεί το προϊόν, αφού έχουν ληφθεί όλα τα αποτελέσματα ελέγχου.

40. Τα περισσότερα ραδιοφάρμακα προορίζονται για χρήση εντός σύντομου χρόνου και η περίοδος ισχύος τους ως προς τη διάρκεια ζωής της ραδιενέργειας πρέπει να δηλώνεται με σαφήνεια.

41. Τα ραδιοφάρμακα, τα οποία έχουν ραδιονουκλidia με μακρά ημιζωή, πρέπει να ελέγχονται προκειμένου να εμφανίζεται, ότι ικανοποιούν όλα τα σχετικά κριτήρια αποδοχής πριν από την αποδέσμευση και την πιστοποίηση από το Ειδικευμένο Πρόσωπο.

42. Πριν να διεξαχθεί έλεγχος, τα δείγματα μπορούν να αποθηκεύονται προκειμένου να επιτραπεί επαρκής ραδιενεργός διάσπαση. Όλοι οι έλεγχοι συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου αποστείρωσης πρέπει να διεξάγονται το συντομότερο δυνατόν.

43. Πρέπει να καθιερώνεται γραπτή διαδικασία με λεπτομέρειες για την αξιολόγηση της παραγωγής και των αναλυτικών δεδομένων, που πρέπει να εξετάζονται πριν από την αποδέσμευση της παρτίδας.

44. Τα προϊόντα, τα οποία δεν επιτυγχάνουν να ικανοποιήσουν τα κριτήρια αποδοχής, πρέπει να απορρίπτονται. Αν τα υλικά υποβληθούν σε επανεπεξεργασία, πρέπει να ακολουθούνται διαδικασίες καθιερωμένες εκ των προτέρων και το τελικό προϊόν, πριν από την αποδέσμευση, πρέπει να ικανοποιεί τα κριτήρια αποδο-

χής. Τα επιστραφέντα προϊόντα δεν είναι δυνατόν να υποβληθούν σε επανεπεξεργασία και πρέπει να αποθηκεύονται ως ραδιενεργά απόβλητα.

45. Επίσης μια διαδικασία πρέπει να περιγράφει τα μέτρα, που πρέπει να λαμβάνονται από το Ειδικευμένο Πρόσωπο, εάν λαμβάνονται μη ικανοποιητικά αποτελέσματα ελέγχου (Εκτός Προδιαγραφών) μετά τη διάθεση και πριν από την ημερομηνία λήξης.

46. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες στα πρόσωπα τα υπεύθυνα εκ μέρους κλινικών, εάν είναι αναγκαίο. Προκειμένου αυτό να διευκολύνεται πρέπει για τα ραδιοφάρμακα να εφαρμόζεται σύστημα ανιχνευσιμότητας εκ των υστέρων.

47. Πρέπει να λειτουργεί σύστημα επιβεβαίωσης της ποιότητας των πρώτων υλών. Η έγκριση του προμηθευτή πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση σχετικά με το ότι παρέχει επαρκή διασφάλιση, ότι το υλικό σταθερά ικανοποιεί τις προδιαγραφές. Οι πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας και τα κρίσιμα βοηθήματα διαδικασίας πρέπει να αγοράζονται από εγκεκριμένους προμηθευτές.

#### Δείγματα αναφοράς και διατήρησης

48. Για τα ραδιοφάρμακα πρέπει να τηρούνται επαρκή δείγματα από κάθε παρτίδα χύμα σύνθεσης προϊόντος για έξι μήνες, τουλάχιστον, μετά από την ημερομηνία λήξης του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος. Άλλη περίπτωση πρέπει να δικαιολογείται μέσω της διαχείρισης κινδύνου.

49. Τα δείγματα των πρώτων υλών, εκτός από τα αέρια, τους διαλύτες ή το νερό, που χρησιμοποιήθηκαν στην παραγωγική διαδικασία, πρέπει να τηρούνται για δύο χρόνια τουλάχιστον μετά από την αποδέσμευση του προϊόντος. Η περίοδος εκείνη μπορεί να συντομευτεί, εάν είναι συντομότερη η περίοδος σταθερότητας του υλικού, όπως υποδεικνύεται στη σχετική προδιαγραφή.

50. Σε συμφωνία με την αρμόδια αρχή, μπορούν να ορίζονται άλλες προϋποθέσεις για τη δειγματοληψία και την τήρηση των πρώτων υλών και των προϊόντων, που παρασκευάστηκαν εξατομικευμένα ή σε μικρές ποσότητες ή όταν η αποθήκευσή τους ενδέχεται να προκαλέσει συγκεκριμένα προβλήματα.

#### Διανομή

51. Η διανομή του τελικού προϊόντος σε ελεγχόμενες συνθήκες, πριν να διατίθενται όλα τα αποτελέσματα από κατάλληλους ελέγχους, είναι αποδεκτή για τα ραδιοφάρμακα με την προϋπόθεση, ότι το προϊόν δεν χορηγείται από το ινστιτούτο αποδέκτη, έως ότου έχουν παραληφθεί και έχουν αξιολογηθεί από καθορισμένο πρόσωπο ικανοποιητικά αποτελέσματα ελέγχου.

#### 10. Γλωσσάριο

Παρασκευή: ο χειρισμός και η ραδιοεπισήμανση συστημάτων (Kits) με ραδιονουκλίδιο, που έχει εκχυλισθεί από γεννήτριες ή πρόδρομες ραδιενεργές ουσίες εντός του νοσοκομείου. Τα συστήματα, οι γεννήτριες και οι πρόδρομες ουσίες πρέπει να έχουν άδεια κυκλοφορίας ή εθνική άδεια.

Παραγωγική διαδικασία: παραγωγή, έλεγχος ποιότητας και αποδέσμευση και διάθεση των ραδιοφαρμάκων από τη δραστική ουσία και τις πρώτες ύλες.

Θερμά-κύτταρα: προστατευμένες με ασπίδα θέσεις εργασίας για την παραγωγή και τον χειρισμό ραδιενεργών υλικών. Τα θερμά-κύτταρα δεν έχουν σχεδιασθεί αναγκαστικά ως ένας απομονωτής.

Ειδικευμένο πρόσωπο (QP): το QP όπως περιγράφεται στις Οδηγίες 2001/83/ΕΚ και 2001/82/ΕΚ. Οι ευθύνες του QP περιγράφονται παράρτημα 16.

Γ. Η παρούσα ισχύει από της δημοσιεύσεώς στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Χολαργός, 27 Μαρτίου 2009  
Ο Πρόεδρος  
Β. ΚΟΝΤΟΖΑΜΑΝΗΣ

## ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

### ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

#### ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ ΠΩΛΗΣΗΣ Φ.Ε.Κ.

<b>ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ</b> - Βασ. Όλγας 227	<b>23104 23956</b>	<b>ΛΑΡΙΣΑ</b> - Διοικητήριο	<b>2410 597449</b>
<b>ΠΕΙΡΑΙΑΣ</b> - Ευριπίδου 63	<b>210 4135228</b>	<b>ΚΕΡΚΥΡΑ</b> - Σαμαρά 13	<b>26610 89122</b>
<b>ΠΑΤΡΑ</b> - Κορίνθου 327	<b>2610 638109</b>	<b>ΗΡΑΚΛΕΙΟ</b> - Πεδιάδος 2	<b>2810 300781</b>
<b>ΙΩΑΝΝΙΝΑ</b> - Διοικητήριο	<b>26510 87215</b>	<b>ΜΥΤΙΑΗΝΗ</b> - Πλ. Κωνσταντινουπόλεως 1	<b>22510 46654</b>
<b>ΚΟΜΟΤΗΝΗ</b> - Δημοκρατίας 1	<b>25310 22858</b>		

#### ΤΙΜΗ ΠΩΛΗΣΗΣ ΦΥΛΛΩΝ ΤΗΣ ΕΦΗΜΕΡΙΔΟΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

##### Σε έντυπη μορφή

- Για τα Φ.Ε.Κ. από 1 μέχρι 16 σελίδες σε 1 €, προσαυξανόμενη κατά 0,20 € για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο ή μέρος αυτού.
- Για τα φωτοαντίγραφα Φ.Ε.Κ. σε 0,15 € ανά σελίδα.

##### Σε μορφή DVD/CD

Τεύχος	Ετήσια έκδοση	Τριμηνιαία έκδοση	Μηνιαία έκδοση	Τεύχος	Ετήσια έκδοση	Τριμηνιαία έκδοση	Μηνιαία έκδοση
<b>Α'</b>	150 €	40 €	15 €	<b>Α.Α.Π.</b>	110 €	30 €	-
<b>Β'</b>	300 €	80 €	30 €	<b>Ε.Β.Ι.</b>	100 €	-	-
<b>Γ'</b>	50 €	-	-	<b>Α.Ε.Δ.</b>	5 €	-	-
<b>Υ.Ο.Δ.Δ.</b>	50 €	-	-	<b>Δ.Δ.Σ.</b>	200 €	-	20 €
<b>Δ'</b>	110 €	30 €	-	<b>Α.Ε. - Ε.Π.Ε. και Γ.Ε.ΜΗ.</b>	-	-	100 €

- Η τιμή πώλησης μεμονωμένων Φ.Ε.Κ. σε μορφή cd-rom από εκείνα που διατίθενται σε ψηφιακή μορφή και μέχρι 100 σελίδες, σε 5 € προσαυξανόμενη κατά 1 € ανά 50 σελίδες.
- Η τιμή πώλησης σε μορφή cd-rom/dvd, δημοσιευμάτων μιας εταιρείας στο τεύχος Α.Ε.-Ε.Π.Ε. και Γ.Ε.ΜΗ. σε 5 € ανά έτος.

**ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΣΤΟΛΗ Φ.Ε.Κ.:** Τηλεφωνικά: 210 4071010 - fax: 210 4071010 - internet: <http://www.et.gr>

#### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ Φ.Ε.Κ.

Τεύχος	Έντυπη μορφή	Ψηφιακή Μορφή	Τεύχος	Έντυπη μορφή	Ψηφιακή Μορφή
<b>Α'</b>	225 €	190 €	<b>Α.Ε.Δ.</b>	10 €	Δωρεάν
<b>Β'</b>	320 €	225 €	<b>Α.Ε. - Ε.Π.Ε. και Γ.Ε.ΜΗ.</b>	2.250 €	645 €
<b>Γ'</b>	65 €	Δωρεάν	<b>Δ.Δ.Σ.</b>	225 €	95 €
<b>Υ.Ο.Δ.Δ.</b>	65 €	Δωρεάν	<b>Α.Σ.Ε.Π.</b>	70 €	Δωρεάν
<b>Δ'</b>	160 €	80 €	<b>Ο.Π.Κ.</b>	-	Δωρεάν
<b>Α.Α.Π.</b>	160 €	80 €	<b>Α' + Β' + Δ' + Α.Α.Π.</b>	-	450 €
<b>Ε.Β.Ι.</b>	65 €	33 €			

- Το τεύχος Α.Σ.Ε.Π. (έντυπη μορφή) θα αποστέλλεται σε συνδρομητές ταχυδρομικά, με την επιβάρυνση των 70 €, ποσό το οποίο αφορά τα ταχυδρομικά έξοδα.
- Για την παροχή πρόσβασης μέσω διαδικτύου σε Φ.Ε.Κ. προηγούμενων ετών και συγκεκριμένα στα τεύχη: α) Α, Β, Δ, Α.Α.Π., Ε.Β.Ι. και Δ.Δ.Σ., η τιμή προσαυξάνεται, πέραν του ποσού της ετήσιας συνδρομής του 2007, κατά 40 € ανά έτος και ανά τεύχος και β) για το τεύχος Α.Ε.-Ε.Π.Ε. & Γ.Ε.ΜΗ., κατά 60 € ανά έτος παλαιότητας.

\* Η καταβολή γίνεται σε όλες τις Δημόσιες Οικονομικές Υπηρεσίες (Δ.Ο.Υ.). Το πρωτότυπο διπλότυπο (έγγραφο αριθμ. πρωτ. 9067/28.2.2005 2η Υπηρεσία Επιτρόπου Ελεγκτικού Συνεδρίου) με φροντίδα των ενδιαφερομένων, πρέπει να αποστέλλεται ή να κατατίθεται στο Εθνικό Τυπογραφείο (Καποδιστρίου 34, Τ.Κ. 104 32 Αθήνα).

\* Σημειώνεται ότι φωτοαντίγραφα διπλοτύπων, ταχυδρομικές Επιταγές για την εξόφληση της συνδρομής, δεν γίνονται δεκτά και θα επιστρέφονται.

\* Οι οργανισμοί τοπικής αυτοδιοίκησης, τα νομικά πρόσωπα δημοσίου δικαίου, τα μέλη της Ένωσης Ιδιοκτητών Ημερησίου Τύπου Αθηνών και Επαρχίας, οι τηλεοπτικοί και ραδιοφωνικοί σταθμοί, η Ε.Σ.Η.Ε.Α., τα τριτοβάθμια συνδικαλιστικά Όργανα και οι τριτοβάθμιες επαγγελματικές ενώσεις δικαιούνται έκπτωσης πενήντα τοις εκατό (50%) επί της ετήσιας συνδρομής (τρέχον έτος + παλαιότητα).

\* Το ποσό υπέρ Τ.Α.Π.Ε.Τ. [5% επί του ποσού συνδρομής (τρέχον έτος + παλαιότητα)], καταβάλλεται ολόκληρο (Κ.Α.Ε. 3512) και υπολογίζεται πριν την έκπτωση.

\* Στην Ταχυδρομική συνδρομή του τεύχους Α.Σ.Ε.Π. δεν γίνεται έκπτωση.

Πληροφορίες για δημοσιεύματα που καταχωρούνται στα Φ.Ε.Κ. στο τηλ.: 210 5279000.

Φωτοαντίγραφα παλαιών Φ.Ε.Κ.: Μάρνη 8 τηλ.: 210 8220885, 210 8222924, 210 5279050.

Οι πολίτες έχουν τη δυνατότητα ελεύθερης ανάγνωσης των δημοσιευμάτων που καταχωρούνται σε όλα τα τεύχη της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως πλην εκείνων που καταχωρούνται στο τεύχος Α.Ε.-Ε.Π.Ε. και Γ.Ε.ΜΗ., από την ιστοσελίδα του Εθνικού Τυπογραφείου ([www.et.gr](http://www.et.gr)).

Οι υπηρεσίες εξυπηρέτησης πολιτών λειτουργούν καθημερινά από 08:00 μέχρι 13:00



\* 0 2 0 0 7 7 9 2 9 0 4 0 9 0 0 1 6 \*

**ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ**

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 \* ΑΘΗΝΑ 104 32 \* ΤΗΛ. 210 52 79 000 \* FAX 210 52 21 004  
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: <http://www.et.gr> - e-mail: [webmaster.et@et.gr](mailto:webmaster.et@et.gr)