



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

# Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων

Ενότητα 1: Κυκλοφορία φαρμακευτικών  
σκευασμάτων

Κουμπάρης Μιχαήλ  
Τμήμα Χημείας  
Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας

# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (1)

## 1.3.1. Αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος.

- Η κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγεί ο ΕΟΦ μετά από αίτηση του υπευθύνου κυκλοφορίας.
- Η αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να συνοδεύεται από τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα:



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (2)

- α. Όνομα ή εταιρική επωνυμία, τη διεύθυνση ή την έδρα του υπευθύνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.
- β. Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:
- εμπορική (φανταστική) ονομασία (π.χ. aspirin),
  - κοινόχρηστη ονομασία (π.χ. διαζεπάμη) συνοδευόμενη από σήμα ή από το όνομα του παραγωγού,
  - επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή το όνομα του παραγωγού.
- Η ονομασία ενός αλλεργιογόνου φαρμακευτικού προϊόντος συνοδεύεται από την κοινόχρηστη ή επιστημονική ονομασία των δραστικών συστατικών.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (3)

γ. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος με τη συνήθη ορολογία, χωρίς εμπειρικούς χημ. τύπους και με τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN) που συνιστά η ΠΟΥ.

Για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση περιλαμβάνει:

- περιγραφή της βιολογικής δραστικότητας ή της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες
- σύνθεση του προϊόντος εκφραζόμενη σε βιολογική δραστικότητα ή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (4)

- δ. Συνοπτική περιγραφή του τρόπου παρασκευής του προϊόντος.
- ε. Θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.
- στ. Δοσολογία, Φαρμακοτεχνική μορφή, Τρόπο και Οδό χορήγησης και Διάρκεια ζωής του.
- ζ. Περιγραφή **μεθόδων ελέγχου**, οι οποίες εφαρμόζονται από τον παραγωγό για το συγκεκριμένο προϊόν και ειδικότερα:
  - Ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των πρώτων υλών και του τελικού προϊόντος,
  - Ειδικές δοκιμασίες:
    - έλεγχο στείρωσης,
    - έλεγχο πυρετογόνων,
    - προσδιορισμό βαρέων μετάλλων,
    - μελέτη σταθερότητας,
    - βιολογικές δοκιμασίες
    - τοξικολογικούς ελέγχους.
  - Ελέγχους στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (5)

η. Τα αποτελέσματα των φυσικοχημικών και βιολογικών ή μικροβιολογικών ελέγχων, και των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών μελετών.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (6)

Εξαιρέσεις: Ο αιτών δεν υποχρεούται να υποβάλλει τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών μελετών εφόσον αποδεικνύει:

1. Είτε ότι το προϊόν είναι ουσιωδώς όμοιο με προϊόν που έχει εγκριθεί στην Ελλάδα και ότι ο υπεύθυνος κυκλοφορίας του πρωτότυπου προϊόντος συναινεί να γίνει προσφυγή στη φαρμακολογική, τοξικολογική και κλινική τεκμηρίωση του φακέλου του πρωτότυπου προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (7)

2. Είτε ότι με βάση λεπτομερή και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία (η οποία συνυποβάλλεται με την αίτηση) το ή τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσεως και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας.
3. Είτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιωδώς όμοιο με προϊόν, το οποίο έχει εγκριθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες κοινοτικές διατάξεις πριν από έξι τουλάχιστον χρόνια [δέκα χρόνια για φάρμακο υψηλής τεχνολογίας (βιοτεχνολογίας)] στην κοινότητα και κυκλοφορεί στην Ελλάδα.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (8)

Ωστόσο, πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων φαρμακολογικών, τοξικολογικών ή/και κλινικών μελετών στις περιπτώσεις που το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση ή πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή με διαφορετικό τρόπο ή διαφορετική δοσολογία από αυτή του ήδη κυκλοφορούντος προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (9)

Στην περίπτωση ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει γνωστά συστατικά, τα οποία όμως δεν έχουν μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικούς σκοπούς, πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών μελετών του συνδυασμού, χωρίς να απαιτείται να υποβάλλεται η σχετική τεκμηρίωση για κάθε μεμονωμένο συστατικό.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (10)

θ. Περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος, ένα ή περισσότερα δείγματα ή σχέδια της εσωτερικής και εξωτερικής συσκευασίας του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως αυτό προορίζεται να κυκλοφορήσει, και την οδηγία χρήσεως του.

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες:



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (11)

- Την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά και τα έκδοχα, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Στην περίπτωση ενός ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται κατά βάρος, είτε σε διεθνείς μονάδες, είτε σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, είτε σε ειδική περιεκτικότητα πρωτεϊνών, κατά το δυνατόν ανάλογα με το συγκεκριμένο προϊόν.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (12)

- Τη φαρμακευτική μορφή του, τις φαρμακολογικές ιδιότητες και εφόσον είναι χρήσιμα για τη θεραπευτική αγωγή, τα στοιχεία φαρμακοκινητικής.
- Κλινικές πληροφορίες που αφορούν:
  - Θεραπευτικές ενδείξεις,
  - αντενδείξεις,
  - ανεπιθύμητες ενέργειες με τη συχνότητα και σοβαρότητα που αυτές εμφανίζονται,
  - ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση και τη χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,
  - αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (13)

- Τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης σε ανηλίκους και όταν χρειάζεται σε παιδιά.
- Τα συμπτώματα, τα μέτρα επείγουσας αντιμετώπισης και τα αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.
- Τις ειδικές προειδοποιήσεις και την επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (14)

- Για τα ανοσολογικά προϊόντα η περίληψη των χαρακτηριστικών περιλαμβάνει:
  - πληροφορίες για τις ειδικές προφυλάξεις που ενδεχομένως πρέπει να λαμβάνουν τα άτομα που χειρίζονται το ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν και τα άτομα που το χορηγούν σε ασθενείς,
  - τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν από τον ασθενή.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (15)

- Φαρμακευτικές πληροφορίες που αφορούν τις κυριότερες ασυμβατότητες και τη διάρκεια σταθερότητας, εάν αυτά είναι αναγκαία, μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή αφού έχει ανοιχτεί η εσωτερική συσκευασία του για πρώτη φορά.
- Τις ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Τη φύση και τα συστατικά του περιέκτη εσωτερικής συσκευασίας.
- Ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση του μη χρησιμοποιημένου προϊόντος ή των αποβλήτων του, εφόσον συντρέχει λόγος.
  - Το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση ή την έδρα του υπευθύνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (16)

- ι) Βεβαίωση της αρμόδιας κρατικής αρχής στη χώρα παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος ότι ο παραγωγός έχει λάβει στη χώρα του άδεια για την παραγωγή του προϊόντος.
- ια) Τις άδειες κυκλοφορίας του προϊόντος που έχουν χορηγηθεί σε άλλα κράτη και τις τροποποιήσεις τους.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (17)

## 1.3.2. Σύνταξη αιτήσεως για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος.

- Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση υποβάλλονται από τον ενδιαφερόμενο σύμφωνα με τα παραρτήματα του άρθρου 18 της Υπουργ. Απόφ. Α6α/9392/91.
- Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα:
  - (ζ) περιγραφή μεθόδων ελέγχου, και
  - (η) αποτελέσματα φυσικοχημικών και βιολογικών, τοξικολογικών κλινικών μελετώνσυντάσσονται και υπογράφονται από τους εμπειρογνώμονες.
- Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν τα απαραίτητα επιστημονικά προσόντα και την κατάλληλη τεχνική εμπειρία και οι λεπτομερείς εκθέσεις τους αποτελούν τμήμα του φακέλου που υποβάλλει ο ενδιαφερόμενος στον ΕΟΦ.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (18)

- Οι εμπειρογνώμονες έχουν υποχρέωση:
  - α) Να προβαίνουν στις σχετικές με την ειδικότητά τους εργασίες και μελέτες (ανάλυση, τοξικολογική, φαρμακολογική και κλινική μελέτη) και να περιγράφουν αντικειμενικά τα ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτές.
  - β) Να συντάσσουν και να υπογράφουν τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνυποβάλλονται με την αίτηση.
  - γ) Να αναφέρουν τις παρατηρήσεις τις παρατηρήσεις τους και ειδικότερα:



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (19)

- Ο **αναλυτής** να δηλώνει αν το προϊόν ανταποκρίνεται στη σύνθεση που δηλώθηκε (στοιχείο γ) και να αιτιολογεί τις μεθόδους ελέγχου που χρησιμοποίησε ο παραγωγός του προϊόντος.
- Ο **τοξικολόγος** και ο **φαρμακολόγος** να δηλώνουν ποια είναι η τοξικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και ποιες είναι οι φαρμακολογικές ιδιότητες του που έχουν διαπιστωθεί.
- Ο **κλινικός** να δηλώνει αν έχει επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα του φαρμάκου σε ανθρώπους, στους οποίους έγινε θεραπευτική αγωγή με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, του οποίου τα στοιχεία ανταποκρίνονται σε αυτά που έχουν κατατεθεί από τον αιτούντα.

Ακόμη να δηλώνει αν το προϊόν είναι καλώς ανεκτό, τη δοσολογία που συνιστά και τις ενδεχόμενες αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (20)

- δ) Εφόσον χρειάζεται να εξηγούν τους λόγους για τους οποίους παραπέμπουν στη βιβλιογραφία (εξαιρέσεις στοιχείου (η)).
- Στη συνέχεια περιγράφεται συνοπτικά η τεχνική δομή του φακέλου της αιτήσεως χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος, σύμφωνα με τα παραρτήματα του άρθρου 18 της Υπουργ. Απόφ. Α6α/9392/91.
  - Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση χωρίζονται σε τέσσερα μέρη.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (21)

## ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΛΟΥ

### A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Παρέχονται η ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος ή των δραστικών συστατικών, η φαρμακοτεχνική μορφή, ο τρόπος χορήγησης, η περιεκτικότητα και η τελική εμφάνιση, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας.
- Όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παραγωγών και των τόπων για τα διάφορα στάδια παραγωγής (συμπεριλαμβανομένου του παραγωγού του τελικού προϊόντος και του/των παραγωγών του/των δραστικών συστατικών) και κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (22)

- Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό των τόμων της τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση, και κατά περίπτωση τα δείγματα που υποβάλλει.
- Στα διοικητικά στοιχεία επισυνάπτονται:
  - αντίγραφα της άδειας παραγωγής, όπως ορίζονται στο άρθρο 10 της Υπουρ. Απόφ. Α6α/9392/91,
  - κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας,
  - αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και
  - κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (23)

## B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Ο αιτών προτείνει μια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπουρ. Αποφ. Α6α/9392/91.
- Επιπλέον ο αιτών υποβάλλει:
  - δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (24)

## Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

- Υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με τη χημική, φαρμακευτική, βιολογική, τοξικοφαρμακολογική και κλινική τεκμηρίωση.
- Η έκθεση του εμπειρογνώμονα περιλαμβάνει κριτική αξιολόγηση της ποιότητας του προϊόντος και των δοκιμασιών, που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα και στον άνθρωπο, και προβάλλει όλα τα σχετικά με την αξιολόγηση αυτή στοιχεία.
- Συντάσσεται με τέτοιο τρόπο έτσι, ώστε ο αναγνώστης να κατανοεί σαφώς τις ιδιότητες, την ποιότητα, τις προτεινόμενες προδιαγραφές και μεθόδους ελέγχου, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (25)

- Όλα τα σχετικά δεδομένα παρατίθενται συνοπτικά σε παράρτημα της έκθεσης του εμπειρογνώμονα εφόσον είναι δυνατόν, και επισυνάπτονται πίνακες ή διαγράμματα.
- Οι εκθέσεις των εμπειρογνομόνων και οι περιλήψεις περιέχουν ακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην κυρίως τεκμηρίωση.
- Κάθε έκθεση συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία.
- Φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και συνοδεύεται από σύντομη περίληψη των στοιχείων που αφορούν την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική πείρα του εμπειρογνώμονα.
- Δηλώνεται η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (26)

## ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

### ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

- Όλες οι διαδικασίες δοκιμασιών (ελέγχων) λαμβάνουν υπόψη την αντίστοιχη πρόοδο της επιστήμης και είναι διαδικασίες των οποίων η καταλληλότητα έχει αξιολογηθεί, ενώ παρέχονται και τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησής τους.
- Οι διαδικασίες δοκιμασιών περιγράφονται λεπτομερώς έτσι, ώστε να μπορούν να αναπαράγονται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται κατόπιν αιτήσεως των αρμοδίων αρχών.
- Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται αποτελεί αντικείμενο επαρκούς περιγραφής συνοδευόμενης ενδεχομένης από διάγραμμα.
- Η ποιοτική σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται, εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους.
- Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμασιών περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή την Φαρμακοποιία κράτους μέλους, η παραπάνω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω Φαρμακοποιία.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (27)

## Α. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση αδείας υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

### Ποιοτικά στοιχεία

- **Ποιοτικά στοιχεία όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος νοούνται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:**
  - του/των δραστικών συστατικών
  - του/των συστατικών των εκδόχων, ανεξαρτήτως φύσεως και ποσότητας που έχουν χρησιμοποιηθεί (χρωστικές ύλες, συντηρητικά, βοηθητικά μέσα, σταθεροποιητικά, πυκνωτικά, γαλακτοματοποιητές, διορθωτικά της γεύσης, αρωματικές ουσίες, κλπ.)



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (28)

- Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη, και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισίματός του, καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα που συνοδεύουν το προϊόν με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί ή θα χορηγηθεί το φάρμακο.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (29)

- **Δραστικό συστατικό τυποποιημένων συσκευασιών (kits) ραδιοφαρμάκων**, οι οποίες φέρουν ραδιενεργή σήμανση μετά την παράδοσή τους από τον παραγωγό, θεωρείται το τμήμα του σκευάσματος το οποίο προορίζεται για να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλίδιο.
- Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του ραδιονουκλιδίου καθώς επίσης και τυχόν ενώσεις που είναι σημαντικές για τη ραδιενεργή σήμανση.
- Σε μια γεννήτρια (generator) θεωρούνται ως δραστικά συστατικά και το μητρικό και το θυγατρικό ραδιονουκλίδιο.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (30)

**Συνήθεις όροι για την περιγραφή των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος θεωρούνται:**

- Για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν όχι σ' αυτή, στην Εθνική Φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, υποχρεωτικά η κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονογραφίας, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποιία.
- Για τις λοιπές ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και που μπορεί να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία, ή εάν δεν υπάρχει, η ακριβής επιστημονική ονομασία. Οι ουσίες που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας προσδιορίζονται με περιγραφή της προελεύσεως και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια.
- Για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα «E» σύμφωνα με το παράρτημα VII της Υπουργ. Απόφ. Α6α/9392/91.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (31)

## Ποσοτικά στοιχεία

- Για την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστικό συστατικό η μάζα ή οι μονάδες βιολογικής ενεργότητας, είτε ανά μονάδα λήψεως, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.
- Οι μονάδες βιολογικής ενεργότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικά.
- Σε περίπτωση που η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορίσει μονάδα βιολογικής ενεργότητας, χρησιμοποιείται αυτή, ενώ σε περίπτωση που δεν έχει καθορισθεί, οι μονάδες βιολογικές ενεργότητας εκφράζονται κατά τέτοιο τρόπο έτσι, ώστε να παρέχονται σαφείς πληροφορίες για τη δραστηριότητα των ουσιών.
- Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, η βιολογική ενεργότητα αναφέρεται ανά μονάδα μάζας.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (32)

Οι παραπάνω πληροφορίες συμπληρώνονται:

- Για τα ενέσιμα σκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής ενεργότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση μετά την ανασύσταση.
- Για τα φάρμακα που χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής ενεργότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων ενός χιλιοστολίτρου (mL) ή ανά γραμμάριο προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (33)

- Για τα σιρόπια, γαλακτώματα, σκευάσματα κοκκώδους μορφής και φαρμακοτεχνικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται με μετρητές δράσεως, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής ενεργότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρητή δόσεως.
- Τα δραστικά συστατικά που ευρίσκονται υπό μορφή ενώσεων ή παραγώγων προσδιορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του/των δραστικών τμημάτων του μορίου.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (34)

- Για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικό συστατικό το οποίο είναι άλας ή υδροξείδιο, και για το οποίο συστατικό αιτείται άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, από 1/1/1996 η δήλωση ποσότητας του συστατικού αυτού εκφράζεται συστηματικά ως μάζα του/των δραστικών τμημάτων του μορίου.
- Η ποσοτική σύνθεση όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη εκφράζεται κατά τον ίδιο τρόπο όσον αφορά το ανωτέρω δραστικό συστατικό.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (35)

- Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται σε μονάδες βιολογικής ενεργότητας, εκτός από την περίπτωση των καλώς καθορισμένων αλλεργιογόνων προϊόντων των οποίων η συγκέντρωση μπορεί να εκφραστεί σε μάζα ανά μονάδα όγκου.
- Η υποχρέωση εκφράσεως της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά ως μάζα δραστικών τμημάτων, σύμφωνα με το ανωτέρω στοιχείο, μπορεί να μην εφαρμόζεται για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα.
- Για τα ραδιονουκλείδια, η ραδιενέργεια εκφράζεται σε Becquerel (Bq) (1 πυρηνικός μετασχηματισμός ανά sec) σε δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι αναγκαίο, σε δεδομένη ώρα αναφέροντας την ωριαία άτρακτο. Αναφέρεται επίσης ο τύπος της ραδιενέργειας.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (36)

## Ανάπτυξη φαρμακοτεχνικών μορφών

- Η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέκτη, καθώς και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν, πρέπει να αιτιολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακοτεχνικών μορφών.
- Πρέπει να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περίσσειας δραστικής ουσίας.
- Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνεται και εξέταση της χημικής/ραδιοχημικής καθαρότητας και της σχέσης της προς τη βιοκατανομή.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (37)

## **B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ**

1. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που συνοδεύει την αίτηση αδείας κυκλοφορίας διατυπώνεται κατά τρόπο που δίνει μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί. Για το σκοπό αυτό περιλαμβάνονται τουλάχιστον:
  - Αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακοτεχνική μορφοποίηση, είναι ενδεχόμενο να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών.
  - Σε περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του τελικού προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (38)

- Η σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παραγωγής με δήλωση της ποσότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται.
- Όμως οι ποσότητες των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση κατά το μέτρο που επιβάλλει η φαρμακοτεχνική μορφή.
- Επίσης, αναφέρονται τα προϊόντα που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ενώ αναφέρεται και αιτιολογείται οποιαδήποτε περίσσεια.
  - Ο καθορισμός των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία για ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής, εφόσον από τα λοιπά στοιχεία του φακέλου κρίνονται αναγκαίοι για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (39)

- Οι πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαδικασίας παραγωγής, σε περιπτώσεις που δε χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παραγωγής ή σε περιπτώσεις που η μέθοδος παραγωγής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν.
  - Για τα αποστειρωμένα προϊόντα, οι λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστείρωσης ή/και οι ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.
2. Για τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (kits) η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής περιλαμβάνει επίσης λεπτομέρειες σχετικά με τη βιομηχανική παραγωγή τους και τη συνιστώμενη τελική διαδικασία για την παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος.
- Για τα ραδιονουκλείδια παρατίθενται και οι πυρηνικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (40)

## Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

- Ως πρώτες ύλες, στην περίπτωση αυτή, θεωρούνται όλα τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος και αν είναι ανάγκη και ο περιέκτης.
- Σε περίπτωση που ένα δραστικό συστατικό δεν παράγεται από τον αιτούντα και:
  - (α) δεν περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή τη Φαρμακοποιία κράτους μέλους ή
  - (β) περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή στη Φαρμακοποιία κράτους μέλους, αλλά η μέθοδος παρασκευής ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της Φαρμακοποιίας, χωρίς η μονογραφία να εξασφαλίζει ικανοποιητικό ποιοτικό έλεγχο για αυτές τις προσμείξεις.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (41)

- Ο αιτών μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου βιομηχανικής παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και της διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου να παρέχονται απ' ευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παραγωγό του δραστικού συστατικού.
- Στην περίπτωση αυτή όμως ο παραγωγός παρέχει στον αιτούντα όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες του για το φάρμακο.
- Ο παραγωγός δεσμεύεται γραπτώς προς τον αιτούντα να εξασφαλίζει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει σχετικά τον αιτούντα.
- Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση για την εν λόγω τροποποίηση υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (42)

## Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες

- Οι μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας εφαρμόζεται για όλες τις περιλαμβανόμενες σ' αυτή ουσίες.
- Για τις λοιπές ουσίες και για τις παραγωγές που πραγματοποιούνται στην Ελληνική επικράτεια εφαρμόζονται οι μονογραφίες της Ελληνικής Φαρμακοποιίας.
- Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της Φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους αρκεί για την εφαρμογή της παρούσας νομοθεσίας.
- Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων αναλύσεως μπορεί να αντικαθίσταται από λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (43)

- Όταν μια πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην Ευρ. Φαρμ. ή στη Φαρμ. κράτους μέλους έχει παρασκευασθεί σύμφωνα με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις, που δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποιίας, οι προσμείξεις αυτές δηλώνονται μαζί με την κατάλληλη διαδικασία δοκιμασίας.
- Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του παραρτήματος V της Υπουργ. Αποφ. Α6α/9392/91.
- Οι συνήθεις δοκιμασίες κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται κατά την αίτηση άδειας κυκλοφορίας.
- Εάν γίνονται άλλες δοκιμασίες εκτός από αυτές που αναφέρονται στη φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (44)

- Σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας της Ευρ. Φαρμακ. ή της Εθνικής Φαρμακ. κράτους μέλους δεν αρκεί για να διασφαλίζει την ποιότητα της ουσίας, η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ δύναται να απαιτήσει από τον υπεύθυνο κυκλοφορίας του προϊόντος καταλληλότερες προδιαγραφές.
- Η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ ενημερώνει σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας και ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στις αρχές τις φαρμακοποιίας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις επικαλούμενες ελλείψεις της μονογραφίας καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (45)

- Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιγράφεται ούτε στην Ευρ. Φαρμ., ούτε στη Φαρμ. κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή εφαρμογή μιας μονογραφίας από φαρμακοποιία τρίτης χώρας.
- Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον είναι αναγκαίο, από την αξιολόγηση των διαδικασιών ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, κατά περίπτωση.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (46)

## Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποιία

- Τα συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία αποτελούν αντικείμενα μονογραφίας που περιλαμβάνει κάθε ένα από τους ακόλουθους τίτλους:
  - α) Ονομασία της ουσίας, που συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή τα επιστημονικά συνώνυμα.
  - β) Καθορισμός της ουσίας, διατυπούμενος κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο που χρησιμοποιείται στην Ευρωπ. Φαρμακ. και συνοδευόμενος από τις αναγκαίες διευκρινίσεις ιδιαίτερα όσον αφορά τη μοριακή δομή.
- Περιγράφεται επίσης κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής και προκειμένου περί προϊόντων που καθορίζονται μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή αυτή είναι αρκετά λεπτομερής, έτσι ώστε να χαρακτηρίζεται επακριβώς και σταθερά η ουσία, τόσο ως προς τη διάθεσή της όσο και ως προς τις επενέργειες της.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (47)

γ) Μέθοδοι προσδιορισμού ταυτότητας, που περιγράφονται με τη μορφή πλήρων μεθοδολογιών.

δ) Δοκιμασίες καθαρότητας, σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμίξεων, ιδιαίτερα εκείνων που μπορούν να έχουν επιβλαβή ενέργεια, και εάν είναι ανάγκη, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αιτήσεως, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητά του ιδιοσκευάσματος ή να επηρεάσουν τα αναλυτικά αποτελέσματα.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (48)

ε) Μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού. Για σύνθετα προϊόντα φυτικής, ζωικής ή ανθρώπινης προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό προσδιορισμό των κύριων συστατικών, και της περιπτώσεως προϊόντων που περιέχουν μια ή περισσότερες ουσίες με ανάλογη δραστικότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού.

στ) Μέτρα εξασφάλισης απουσίας δυνητικώς παθογόνων παραγόντων για περιπτώσεις υλικών ζωικής ή ανθρώπινης προελεύσεως.

ζ) Για ραδιονουκλείδια, η φύση του ραδιονουκλιδίου, η ταυτότητα του ισοτόπου, οι πιθανές προσμείξεις, ο φορέας, η χρήση και η ειδική δραστικότητα.

η) Τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναποθήκευση της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης πριν την επανάληψη των δοκιμασιών.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (49)

## Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλλουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

- Παρέχονται οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε αυτά περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες, είτε όχι, ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών, εφόσον η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτά:
  - κρυσταλλική μορφή και διαλυτότητα
  - μέγεθος κόκκων, ενδεχομένως μετά την κωνιοποίηση
  - κατάσταση ενυδάτωσης
  - συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος (η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ μπορεί να ζητεί επίσης την τιμή  $pK_a$  ή το βαθμό ιονισμού σε διάφορα  $pH$ , εάν θεωρεί ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες).

Τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (50)

- Για βιολογικά φάρμακα (εμβόλια, οροί, τοξίνες, αλλεργιογόνα προϊόντα και φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος) εφαρμόζονται τα παρακάτω:
- Ως πρώτες ύλες στην περίπτωση αυτή νοούνται όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του φαρμάκου, τα συστατικά του φαρμάκου, και εφόσον είναι αναγκαίο, του περιέκτη και τα υλικά εκκινήσεως [μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, κύτταρα ή βιολογικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως και βιοτεχνολογικού κυτταρικού κατασκευάσματος]. Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών περιγράφονται και τεκμηριώνονται.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (51)

- Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τη στρατηγική της παραγωγής, τις διαδικασίες καθαρισμού – αδρανοποίησης συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της καταλληλότητάς τους, και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής, οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.
- Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παραγωγή.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (52)

- Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, σύνολα ορού ή πλάσματος και άλλα υλικά βιολογικής προέλευσης και, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά εκκινήσεως από τα οποία παράγονται, ελέγχονται όσον αφορά τους τυχαίους παράγοντες.
- Εάν η παρουσία τυχαίων δυνητικά παθογόνων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, η πρώτη ύλη χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να αξιολογείται.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (53)

- Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδων σπόρων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων, ενώ για τους ορούς χρησιμοποιούνται καθορισμένα σύνολα πρώτων υλών. Για τα εμβόλια που περιέχουν βακτήρια και ιούς, τα χαρακτηριστικά του παθογόνου παράγοντα αποδεικνύονται στο σπόρο.
- Η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένησης εμβολίων με ζώντες οργανισμούς αποδεικνύεται επίσης στο σπόρο.
- Αν η απόδειξη αυτή δεν επαρκεί, τα χαρακτηριστικά εξασθένησης αποδεικνύονται και στο στάδιο παραγωγής.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (54)

- Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, περιγράφονται οι προδιαγραφές και οι μέθοδοι ελέγχου για το υλικό εκκινήσεως. Η περιγραφή περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τη συλλογή, την προκατεργασία και την εναποθήκευση.
- Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα ανθρώπινου αίματος περιγράφονται και τεκμηριώνονται η προέλευση και τα κριτήρια, καθώς και οι διαδικασίες συλλογής, μεταφοράς και εναποθήκευσης του υλικού εκκινήσεως.
- Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, οι πρώτες ύλες περιλαμβάνουν τα υλικά στόχο της ακτινοβολίας.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (55)

## Δ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

- Περιλαμβάνει τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους στο προϊόν που μπορούν να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, με σκοπό την πιστοποίηση της σταθερότητας των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παραγωγής.
- Οι δοκιμασίες αυτές είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμφωνίας του φαρμακευτικού προϊόντος με τη σύνθεση, όταν κατ' εξαίρεση, ο αιτών υποβάλλει μια μέθοδο ανάλυσης για το τελικό προϊόν, η οποία δεν περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών συστατικών (ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκεινται στις ίδιες με τα δραστικά συστατικά απαιτήσεις).
- Το ίδιο εφαρμόζεται όταν ο έλεγχος ποιότητας του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τα αποτελέσματα ελέγχων που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ιδίως στην περίπτωση που το προϊόν καθορίζεται βασικά από τη μέθοδο παρασκευής του.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (56)

Για τα βιολογικά φάρμακα (εμβόλια, οροί, τοξίνες, αλλεργιογόνα προϊόντα και φάρμακα που έχουν παραχθεί από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος), οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις της ΠΟΥ (απαιτήσεις για βιολογικές ουσίες) χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές για όλους τους ελέγχους των σταδίων παραγωγής, οι οποίοι δεν καθορίζονται στην Ευρωπ. Φαρμακ. ή Φαρμακ. κράτους μέλους.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (57)

- Για τα αδρανοποιημένα ή απαλλαγμένα τοξινών εμβόλια, η ουσιαστική αδρανοποίηση ή απομάκρυνση των τοξινών επαληθεύεται σε κάθε κύκλο παραγωγής, εκτός εάν ο έλεγχος αυτός βασίζεται σε δοκιμασία με ευαίσθητα πειραματόζωα που διατίθενται σε περιορισμένο αριθμό.
- Στην περίπτωση αυτή, οι δοκιμασίες διεξάγονται έως ότου επιτευχθούν η σταθερότητα παραγωγής και η συσχέτιση, που στη συνέχεια αντικαθίστανται με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής.
- Για τα τροποποιημένα ή προσροφημένα αλλεργιογόνα, τα αλλεργιογόνα προϊόντα προσδιορίζονται ποιοτικά και ποσοτικά σ' ένα ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (58)

## Ε. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρασκευασθεί ή/και αποστειρωθεί μαζί, ή στην περίπτωση συνεχούς παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.
- Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας συνοδεύεται από τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος, ενώ για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται πάντοτε αναφέρεται η συχνότητά τους.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (59)

- Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα, που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση αδειάς περιλαμβάνουν ιδιαίτερα τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωση του.

Αυτά υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

- Οι έλεγχοι και οι προδιαγραφές της Ευρωπ. Φαρμακ. ή της Φαρμακ. κράτους μέλους για τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τους ανοσοορούς, τα εμβόλια και τα ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα εφαρμόζονται σε όλα τα προϊόντα που καθορίζονται σ' αυτές.
- Για όλους τους ελέγχους των βιολογικών φαρμάκων, που δεν καθορίζονται στην Ευρωπ. Φαρμακ. ή Φαρμακ. κράτους μέλους, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί από την ΠΟΥ ως συστάσεις στις απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (60)

- Εάν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμασιών ή όρια εκτός εκείνων που αναφέρονται στις μονογραφίες της Ευρωπ. Φαρμακ. ή Φαρμακ. κράτους μέλους, πρέπει να αποδεικνύεται ότι το τελικό προϊόν, αν υποβληθεί στις δοκιμασίες των μονογραφιών αυτών θα ανταποκρίνεται στις ποιοτικές απαιτήσεις που προβλέπονται από τη φαρμακοποιία για την εξεταζόμενη φαρμακοτεχνική μορφή.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (61)

## Γενικά χαρακτηριστικά τελικού προϊόντος

- Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμασίες τελικού προϊόντος.
- Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό των μέσων μαζών και των μεγίστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές και μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά [πυκνότητα, pH, δείκτης διαθλάσεως, κλπ.].
- Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτούντα.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (62)

- Οι συνθήκες των πειραμάτων, κατά περίπτωση ο εξοπλισμός και τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται στην Ευρωπ. Φαρμακ. ή Φαρμ. Κράτους μέλους.
- Το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.
- Επιπλέον, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε *in vitro* μελέτες της απελευθέρωσης και της ταχύτητας διαλυτοποίησης του/των δραστικών συστατικών.
- Οι ίδιες μελέτες διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εάν η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ το κρίνει αναγκαίο.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (63)

## Προσδιορισμός ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός του/των δραστικών συστατικών

- Ο προσδιορισμός της ταυτότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός του/των δραστικών συστατικών πραγματοποιούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ορισμένο αριθμό μονάδων δόσεως που εξετάζεται μεμονωμένα.
- Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αξιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν δε μπορούν να υπερβαίνουν το  $\pm 5\%$  κατά τη στιγμή της παραγωγής.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (64)

Με βάση τις δοκιμασίες σταθερότητας, ο παραγωγός πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα όρια ανοχής για την περιεκτικότητα σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος του προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (65)

- Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαιτέρων σύνθετων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, είτε λόγω του μεγάλου αριθμού τους, είτε λόγω των πολύ μικρών ποσοτήτων τους, απαιτεί ευαίσθητες ή/και εκλεκτικές αναλυτικές τεχνικές δυσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλείπεται, υπό το ρητό όρο αυτοί οι προσδιορισμοί να διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής.
- Η εξαίρεση αυτή δεν μπορεί να επεκτείνεται στην ταυτοποίηση των εν λόγω ουσιών. Το απλοποιημένο αυτό σχήμα προσδιορισμών συμπληρώνεται τότε με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν αν το φαρμακευτικό προϊόν, που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (66)

- Ένας *in vitro* προσδιορισμός της βιολογικής ενεργότητας είναι υποχρεωτικός, εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος.
- Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει εφόσον είναι δυνατόν υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον καθορισμό των ορίων εμπιστοσύνης.
- Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν πραγματοποιούνται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (67)

- Όταν από την περιγραφή του τρόπου παρασκευής προκύπτει ότι χρησιμοποιήθηκε σημαντική περίσσεια δραστικού για την παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, εφόσον χρειάζεται, την τοξικοφαρμακολογική μελέτη της αλλοιώσεως που έχει υποστεί η ουσία αυτή, και ενδεχομένως το χαρακτηρισμό ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδομήσεως.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (68)

## Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός του/των εκδόχων

- Εφόσον είναι αναγκαίο, τα συστατικά του/των εκδόχων αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητας τους.
- Η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών υλών πρέπει να καθιστά δυνατή την επαλήθευση ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράρτημα VII της Υπουργ. Αποφ. Α6α/9392/91.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (69)

- Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και κατώτατο όριο τα συντηρητικά και σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες.
- Τέλος το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο, εάν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιας δραστικής ουσίας, εκτός και ένα η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλισθεί από άλλες κατάλληλες δοκιμασίες.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (70)

## Δοκιμασίες ασφαλείας

- Ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση άδειας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελο, περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφαλείας, όπως στείροτητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται στο συνήθη έλεγχο ποιότητας του προϊόντος.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (71)

- Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα περιγράφονται η ραδιονουκλειδική καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η ειδική δραστηριότητα.
- Όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ραδιενέργεια, αυτή πρέπει να μην αποκλίνει από την αμαφερόμενη στην ετικέτα από  $\pm 10\%$ .
- Για τις γεννήτριες (generators) απαιτούνται λεπτομέρειες σχετικά με τις δοκιμασίες για τα μητρικά ραδιονουκλείδια και για τα άλλα στοιχεία του συστήματος γεννητριών.





# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (72)

- Για τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (kits), οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος περιλαμβάνουν δοκιμασίες για την απόδοση των προϊόντων μετά τη ραδιενεργό σήμανση.
- Περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι της ραδιοχημικής και ραδιονουκλειδικής καθαρότητας της ραδιοσημασμένης ένωσης.
- Προσδιορίζεται η ταυτότητα και πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός όλων των σημαντικών για τη ραδιενεργή σήμανση υλικών.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (73)

## ΣΤ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

- Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα με τη σταθερότητα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση αδείας κυκλοφορίας, υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:
- Ο αιτών υποχρεώνεται να περιγράψει τις έρευνες οι οποίες επέτρεψαν τον καθορισμό της προτεινόμενης διάρκειας ισχύος, των υποδεικνυόμενων συνθηκών διατήρησης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος.
- Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδομήσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους ταυτοποιήσεως και διαδικασίες ελέγχου.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (74)

- Τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ισχύος υπό τις υποδεικνυόμενες συνθήκες διατηρήσεως και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας ισχύος υπό τις ίδιες συνθήκες διατηρήσεως.
- Αναφέρεται το μέγιστο αποδεκτό ποσοστό προϊόντων αποικοδομήσεως στο τέλος της διάρκειας ισχύος.
- Υποβάλλεται μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ του προϊόντος και του περιέκτη, σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης θεωρείται πιθανός, ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (75)

- Για τα βιολογικά προϊόντα, όταν οι δοκιμασίες σταθερότητας δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, αυτές διεξάγονται σε ενδιάμεσο στάδιο, όσον το δυνατό προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.
- Πέραν τούτου, η σταθερότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να αξιολογείται με άλλες δευτερεύουσες δοκιμασίες.
- Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα των γεννητριών των kits και των ραδιοσημασμένων προϊόντων.
- Επίσης, τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη χρήση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων στις φύσιγγες πολλαπλής χρήσεως.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (76)

## ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ

### ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

#### I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα τα σχετικά με τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες, που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση αδείας, υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.
- Οι δοκιμασίες, με μέριμνα των κρατών μελών, πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που καθορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ (ΕΕΛ 15/29 της 17.1.87) και 88/320/ΕΟΚ (ΕΕΛ 145/35 της 11.6.88).
- Οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να εμφανίζουν:



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (77)

α) Τα όρια τοξικότητας του προϊόντος και τις τυχόν επικίνδυνες ή ανεπιθύμητες ενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσεως για τον άνθρωπο. Αυτές πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την παθολογική κατάσταση.

β) Τις φαρμακολογικές του ιδιότητες, σε ποιοτική και ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση στον άνθρωπο. Εφόσον ενδείκνυται χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

- Επιπλέον, είναι αναγκαίο να γίνεται ενημέρωση των κλινικών ιατρών όσον αφορά τη δυνατότητα της χρησιμοποιήσεως του προϊόντος στη θεραπευτική.



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (78)

## II. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

### A. ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ

- Τοξικότης δι' εφάπαξ χορηγήσεως
- Τοξικότης δι' επανειλημμένης χορηγήσεως (υποξεία και χρονία τοξικότης)

### B. ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

### Γ. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ

### Δ. ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### Ε. ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### ΣΤ. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

### Ζ. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

### Η. ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΟΧΗ



# 1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (80)

## ΜΕΡΟΣ 4

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

A. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

B. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Ορθή Κλινική Πρακτική
- Τήρηση αρχείων

Γ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Δ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

1. Φαρμακοδυναμική
2. Φαρμακοκινητική

E. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ /ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ

ΣΤ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Z. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΓΚΡΙΣΕΩΣ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

E. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΣΗ ΣΕ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ





# Τέλος



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

# Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Έχουν προηγηθεί οι κάτωθι εκδόσεις:

- Έκδοση διαθέσιμη [εδώ](#).



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Μιχαήλ Κουμπάρης 2015, Μιχαήλ Κουμπάρης «Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων» . Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:

<http://opencourses.uoa.gr/courses/CHEM105/>



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.



Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

