



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός, Αθήνα

**Διεύθυνση:** Αξιολόγηση Φαρμάκων

Ανθρώπινης Χρήσης

**Πληροφορίες:** Κ. Κεχαγιά

**Τηλέφωνο:** 2132040242

Χολαργός, 17/12/2008

Αρ. Πρωτ. 81449

**Προς:** Πίνακα Αποδεκτών

**ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ**  
**ΕΓΚΡΙΣΗ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**  
**ΓΙΑ ΤΟΠΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ Ή ΣΤΗ ΜΟΡΦΗ «ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ»**

Έχοντας υπόψη:

1. Την Υπουργική Απόφαση Κ.Υ.Α. ΔΥΓ3(α)/83657/30.12.2005 (ΦΕΚ 59B/24.01.2006) «Εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της παραγωγής και της κυκλοφορίας φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση», σε συμμόρφωση με την υπ. αριθ. 2001/1983/ΕΚ Οδηγία «περί Κοινοτικού Κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»
2. Τις εγκυκλίους ΕΟΦ 8120/96, 42998/2003 «έγκριση ουσιαδώς ομοίων φαρμάκων για τα οποία απαιτείται η υποβολή μελέτης βιοισοδυναμίας»
3. Τις Κατευθυντήριες Γραμμές CPMP/EWP/139/95 «Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied locally acting products containing known constituents» και CPMP/EWP/QWP/1401/98.«Note for Guidance on the Investigation of Bioequivalence/Bioavailability»
4. Την Κατευθυντήρια Γραμμή CPMP/EWP/239/95final «Note for Guidance on the Clinical Requirements for locally applied products containing known constituents»
5. Την υπ' αριθμ. 0-903/19<sup>η</sup>/20-10-2008 Απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ,

Εκδίδουμε την ακόλουθη εγκύκλιο:

Σύμφωνα με το 1. σχετικό, είναι υποχρεωτική η υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας/ θεραπευτικής ισοδυναμίας/ συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας **για όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές** σύμφωνα με ό,τι προβλέπεται στις σχετικές λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές. Η μη υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας/ θεραπευτικής ισοδυναμίας/ συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας πρέπει απαραίτητα να συνοδεύεται από εμπειριστατωμένη επιστημονική αξιολόγηση (biowaiver justification).

Σύμφωνα με τα παραπάνω διευκρινίζεται ότι, η νομική βάση κατάθεσης των αιτήσεων γενοσήμων προϊόντων «τοπικής εφαρμογής» ή «ποσίμων

διαλυμάτων» διαφοροποιείται ανάλογα με την τεκμηρίωση που περιλαμβάνεται στον φάκελο, ως εξής:

### **A. Γενόσημα προϊόντα τοπικά εφαρμοζόμενα**

**A1. Γενόσημα προϊόντα τοπικά εφαρμοζόμενα με τοπική δράση χωρίς συστηματική απορρόφηση** (Νομική βάση κατάθεσης: άρθρο 10.1 ή 10.3 της οδηγίας 2001/83/EK κατά περίπτωση)

Για τα τοπικά εφαρμοζόμενα γενόσημα προϊόντα (δηλ. για προϊόντα που χορηγούνται μέσω της στοματικής, ρινικής, οφθαλμικής, δερματικής, πρωκτικής, κολπικής οδού, δια εισπνοής κ.λ.π.), τα οποία προορίζονται να δράσουν τοπικά και δεν εμφανίζουν συστηματική απορρόφηση, δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν μετρήσεις φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο πλάσμα για την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας.

Είναι κατ' αρχήν απαραίτητο να κατατίθενται κατά την υποβολή αίτησης για έγκριση, φαρμακοδυναμικές ή συγκριτικές κλινικές μελέτες. Η απουσία τους θα πρέπει να τεκμηριώνεται με εμπειριστατωμένη επιστημονική αιτιολόγηση.

Όταν η τοπική εφαρμογή οδηγεί σε κάποιο ποσοστό συστηματικής έκθεσης στη δραστική ουσία, υπάρχει ο κίνδυνος τα τοπικά εφαρμοζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ποσοστό έκθεσης στη δραστική ουσία από τη συστηματική απορρόφηση πρέπει να διερευνάται (επίπεδα δραστικής ουσίας στο πλάσμα και καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών).

**A2. Γενόσημα προϊόντα τοπικά εφαρμοζόμενα με συστηματική δράση** (Νομική βάση κατάθεσης: άρθρο 10.1 ή 10.3 της οδηγίας 2001/83/EK κατά περίπτωση)

Για τα τοπικά εφαρμοζόμενα γενόσημα προϊόντα (τα οποία χορηγούνται μέσω της στοματικής, ρινικής, οφθαλμικής, δερματικής, πρωκτικής, κολπικής οδού, δια εισπνοής κ.λ.π.) και εμφανίζουν συστηματική δράση, απαιτείται πάντοτε η υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

### **B) Γενόσημα προϊόντα στη μορφή πόσιμου διαλύματος** (Νομική βάση κατάθεσης άρθρο 10.1 ή 10.3 της οδηγίας 2001/83/EK κατά περίπτωση)

**B1.** Εάν το προϊόν είναι ένα υδατικό πόσιμο διάλυμα κατά τη στιγμή της χορήγησης και περιέχει δραστική ουσία στην ίδια συγκέντρωση όπως το πρωτότυπο εγκεκριμένο πόσιμο διάλυμα, δεν απαιτείται η υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας με την προϋπόθεση ότι τα περιεχόμενα έκδοχα δεν επηρεάζουν τη γαστρεντερική διάβαση, απορρόφηση ή την in vivo σταθερότητα της δραστικής ουσίας.

Η απουσία κλινικής τεκμηρίωσης με βάση τα ανωτέρω, θα πρέπει να συνοδεύεται από εμπειριστατωμένη επιστημονική αιτιολόγηση (biowaver justification).

**B2.** Στις περιπτώσεις όπου ένα πόσιμο διάλυμα συγκρίνεται με πρωτότυπο εγκεκριμένο προϊόν σε άλλη από του στόματος φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης, απαιτείται υποβολή μελέτης συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας, εκτός εάν μπορεί να τεκμηριωθεί εξαίρεση.

**Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που υπάγονται στις παραπάνω κατηγορίες:**

1. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που υπάγονται στις παραπάνω κατηγορίες, και τα οποία έχουν **κατατεθεί για έγκριση μετά τις 24-1-2006 και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας**, υποχρεούνται οι Κάτοχοι Αδειών Κυκλοφορίας να υποβάλουν κατάλληλη μελέτη (φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, θεραπευτικής ισοδυναμίας, κλινική ή άλλη μελέτη) **μέχρι την 31-12-2009**, ή να υποβάλουν εμπειριστατωμένη επιστημονική αιτιολόγηση (biowaver justification) για τη μη κατάθεση κλινικής τεκμηρίωσης στη Δνση Αξιολόγησης (Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης) **εντός 30 ημερών** από την έκδοση της παρούσης εγκυκλίου.

2. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που υπάγονται στις παραπάνω κατηγορίες και βρίσκονται σε εκκρεμότητα, η διαδικασία συνεχίζεται και πρέπει να υποβληθούν μετεγκριτικά τα αποτελέσματα της κατάλληλης μελέτης (φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής, θεραπευτικής ισοδυναμίας, κλινικής ή άλλης) **μέχρι την 31-12-2009**, ή να υποβληθεί εμπειριστατωμένη κλινική αιτιολόγηση (biowaiver justification) για τη μη κατάθεση κλινικής τεκμηρίωσης στη Δνση Αξιολόγησης (Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης) **εντός 30 ημερών** από την έκδοση της παρούσης εγκυκλίου.

Επισημαίνεται ότι, δεν γίνονται δεκτές αιτήσεις για έγκριση φαρμακευτικών προϊόντων που υπάγονται στις παραπάνω κατηγορίες, εάν δεν περιλαμβάνουν την κατάλληλη/ απαιτούμενη τεκμηρίωση.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ ΕΟΦ

Βασίλης ΚΟΝΤΟΖΑΜΑΝΗΣ

**Εσωτερική Διανομή:**

Δ/νση Αξιολόγησης

Δ/νση ΔΥΕΠ

Δ/νση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων

Νομική Υπηρεσία ΕΟΦ



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ  
ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΑΣΗΣ  
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

a.a

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ  
Διοικητικός ΕΟΦ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

1. Υπουργείο Υγείας  
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων  
Αριστοτέλους 17/10187 ΑΘΗΝΑ
2. ΠΕΦ  
Κορυζή 6, 11743 ΑΘΗΝΑ
3. Πανελλήνιος Φαρμακευτικός Σύλλογος  
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου  
Τ.Κ. 11854
4. ✓ ΣΦΕΕ  
Αγρινίου 3, Σίδερα Χαλανδρίου  
Τ.Κ. 15232
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Λάμψα 7  
Τ.Κ. 115 24
6. Σύλλογος Αντίπτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
18<sup>ο</sup> χλμ. Αθηνών-Λαμίας  
Τ.Θ. 52894  
Οδός Τατοΐου  
14 610 Ν. Ερυθραία
7. Μη Μέλη Συλλόγων

### ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

Δ/ση Αξιολόγησης Φαρμάκων  
Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών  
Δ/ση Επιθεωρήσεων και Δειγματοληψιών  
Δ/ση Κλινικών Μελετών & Έρευνας  
Δ/ση Εργαστηρίων  
Δ/ση Πληροφόρησης & Δημοσίων Σχέσεων  
Γραφείο Προέδρου ΔΕ/ΕΟΦ  
Γραφείο Αντιπροέδρου ΔΕ/ΕΟΦ  
Νομική Υπηρεσία

---

---