



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός, Αθήνα

**Διεύθυνση:** Αξιολόγησης Φαρμάκων  
**Τμήμα:** Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης  
Χρήσης

**Πληροφορίες:** Κ. Κεχαγιά

**Τηλέφωνο:** 210 6507242

**Email:** kkehagia@eof.gr

Χολαργός: 03/09/2008  
Αριθμ. Πρωτ. 56054

**Προς:** Πίνακα Αποδεκτών

<p style="text-align: center;"><b>ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ</b> <b>ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΘΕΜΑΤΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ</b></p>
---

Έχοντας υπόψη:

- 1 Τον Νόμο 1316/83 «Ίδρυση και Οργάνωση του ΕΟΦ, της ΕΦ, της ΚΦ και τροποποίηση και συμπλήρωση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» όπως τροποποιήθηκε και ισχύει
2. Το ΠΔ 142/89 «Οργανισμός Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων»
3. Την Υπουργική Απόφαση Κ.Υ.Α. ΔΥΓ3(α)/83657/30.12.20 (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 (άρθρο11, παρ 2 & 3)»
4. Την Οδηγία προς τους Αιτούντες "Guideline on Dossier Requirements for Type IA & Type IB Notifications, July 2006"
5. Την Κατευθυντήρια Γραμμή CPMP/EWP/QWP/1401/98 «Note for Guidance on the Investigation of Bioequivalence/Bioavailability» με τα παραρτήματα και την επεξήγηση EMEA/CHMP/EWP/40326/2006 «Questions and answers in the Bioavailability and Bioequivalence Guideline"
6. Την εγκύκλιο ΕΟΦ 31338/99 «Αποδοχή κοινής μελέτης βιοϊσοδυναμίας» η οποία ενσωματώθηκε στην εγκύκλιο ΕΟΦ 12296/2001 «Οδηγία για την διεξαγωγή μελετών βιοδιαθεσιμότητας/βιοϊσοδυναμίας (τρόπος υποβολής του πρωτοκόλλου και της έκθεσης των αποτελεσμάτων )»
7. Την Απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ 0-289/Συν 5<sup>η</sup>/ 31-03-2008,

Εκδίδουμε την ακόλουθη Υπενθυμιστική – Διευκρινιστική Εγκύκλιο:

## **ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

### **Α. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΓΚΡΙΘΕΙ ΜΕ ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ**

(π.χ. αλλαγή παραγωγού δραστικής πρώτης ύλης, αλλαγή ή προσθήκη παρασκευαστή τελικού προϊόντος, τροποποίηση του μεγέθους παρτίδας)

#### **A.1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ Α΄ ΥΛΗΣ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Προσκομίζεται η τεκμηρίωση που προβλέπεται στο Notice to Applicants «Guidelines on dossier requirements for Type IA and Type IB notification», July 2006, στις παραγράφους 10-17 και 32 αντιστοίχως.

#### **A.2 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΕΚΔΟΧΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΑΥΤΩΝ**

Κατά κανόνα η τροποποίηση της σύνθεσης απαιτεί νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας.

Εξετάζεται κατά περίπτωση εάν πρόκειται για τροποποίηση ήσσονος ή μείζονος σημασίας, π.χ. για την αντικατάσταση εκδόχου με άλλο συγκρίσιμο που δεν επηρεάζει την απορρόφηση, δεν απαιτείται μελέτη βιοϊσοδυναμίας και θα πρέπει να ισχύσουν τα αναφερόμενα στο Notice to Applicants "Guidelines on dossier requirements for Type IA and Type IB notification" July 2006 (παράγραφοι 18-24).

Σε κάθε περίπτωση τροποποίησης εκδόχων **ήσσονος σημασίας** ο αιτών θα πρέπει να προσκομίζει εμπειριστατωμένη επιστημονική τεκμηρίωση (expert statement), ότι η προτεινόμενη τροποποίηση δεν μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος.

Σε περίπτωση τροποποίησης εκδόχων **μείζονος σημασίας** απαιτείται η υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

#### **A.3 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.**

**ΑΛΛΑΓΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ Ή ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** (ισχύει για όλα τα προϊόντα με ή χωρίς μελέτη βιοϊσοδυναμίας)

Κατά την αίτηση τροποποίησης /προσθήκης εναλλακτικού παραγωγού τελικού προϊόντος, θα πρέπει να διασφαλίζεται η ταυτότητα των προϊόντων από τους παραγωγούς A & B. Το αίτημα πρέπει να συνοδεύεται από:

**1) Υπεύθυνη δήλωση** στην οποία να βεβαιώνεται ότι η παραγωγική διαδικασία που θα ακολουθήσει ο παραγωγός B είναι ταυτόσημη με αυτή του παραγωγού A και ειδικότερα: συγκρίσιμα μηχανήματα παραγωγής, ίδια στάδια παραγωγής και εργασίες που περιλαμβάνονται σε κάθε στάδιο, ίδιες συνθήκες περιβάλλοντος, ίδιοι

έλεγχοι κατά την παραγωγική διαδικασία στην νέα παραγωγική μονάδα, ίδιο μέγεθος παρτίδας παραγωγής.

**2) Συγκριτικά στοιχεία ανάλυσης** της τελευταίας παρτίδας που παρήχθη από τον παραγωγό Α με πρώτη/πρώτες παρτίδες που θα παρασκευαστούν από τον παραγωγό Β:

Στοιχεία ανάλυσης μιας παρτίδας παραγωγής (production batch) και δύο παρτίδων πιλοτικού μεγέθους ή κανονικής παραγωγής από τον παρασκευαστή Β σύμφωνα με την κατατεθειμένη παραγωγική διαδικασία, και συγκριτικά στοιχεία με τις τρεις τελευταίες παρτίδες του προϊόντος από τον παρασκευαστή Α.

Στοιχεία ανάλυσης των δύο επόμενων παρτίδων από τον παρασκευαστή Β, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα εφόσον ζητηθούν. Στην περίπτωση που βρεθούν εκτός προδιαγραφών, θα κατατεθούν υποχρεωτικά στον ΕΟΦ μαζί με τις προτεινόμενες διορθωτικές ενέργειες.

(Στο σημείο 8 της παραγράφου 7 της "Guideline on Dossier Requirements for Type IA & Type IB Notifications, July 2006" αναφέρονται τα απαιτούμενα δικαιολογητικά για υγρές ή ημιστερεές μορφές π.χ suspensions, emulsions).

Συγκεκριμένα απαιτούνται **στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι φαρμακοτεχνικές προδιαγραφές των δύο προϊόντων είναι ίδιες.**

Οι φαρμακοτεχνικές προδιαγραφές εξαρτώνται από τον τύπο του προϊόντος.

**(α) Στην περίπτωση φαρμακοτεχνικών μορφών σωματιδιακής φύσης (κόνεις, pellets, κόκκοι)**, ανεξάρτητα αν διανέμονται τελικά σε περιέκτη, π.χ φακελλίσκους ή καψάκια, πρέπει να παραμένουν αμετάβλητα, μεταξύ άλλων, το μέσο μέγεθος, η κατανομή μεγέθους, η πυκνότητα και το σχήμα.

**(β) Στην περίπτωση των στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών (δισκία, καψάκια)**, πρέπει να είναι ίδιες, μεταξύ άλλων, οι οργανοληπτικές ιδιότητες των δύο προϊόντων (σχήμα, μέγεθος, χρώμα), η ομοιομορφία βάρους και περιεχομένου, η πυκνότητα, το μικροβιακό φορτίο, ο χρόνος καταθρυμματισμού και ο ρυθμός διάλυσης (dissolution profile).

**(γ) Στην περίπτωση των υγρών φαρμακοτεχνικών μορφών, (εναιωρήματα, γαλακτώματα)** πρέπει να είναι ίδια, μεταξύ άλλων, η εμφάνιση, το pH, το ιξώδες, το μέγεθος των σωματιδίων, το μικροβιακό φορτίο και η σταθερότητα.

**(δ) Στην περίπτωση εισπνεόμενων αερολυμάτων μετρούμενης δόσης (MDI) και εισπνεομένων κόνεων (powder inhalers, DPI)** πρέπει να παραμένουν αμετάβλητες, μεταξύ άλλων, οι προδιαγραφές που περιγράφονται στην Φαρμακοποιία, όπως η δόση που αποδεδειγμένη σε κάθε προκαθορισμένο αριθμό ενεργοποιήσεων, ο ρυθμός διαρροής, η ομοιομορφία περιεχομένου, το πρότυπο ψεκασμού και το μέγεθος και η κατανομή μεγέθους σωματιδίων.

**(ε) Στην περίπτωση προϊόντων που εφαρμόζονται τοπικά (πχ. κρέμες, αλοιφές, γέλες, πάστες)** πρέπει να είναι ίδιες μεταξύ άλλων οι παρακάτω ιδιότητες των δύο προϊόντων: εμφάνιση και υφή, χρώμα, οσμή, pH, ρεολογικές ιδιότητες (ιξώδες ,τύπος ροής, σημείο ροής) κατανομή φάσεων, μέσο μέγεθος και κατανομή μεγέθους σωματιδίων της διεσπαρμένης φάσης, μικροβιακό φορτίο, στείρωση (αν απαιτείται), σταθερότητα και αποδέσμευση φαρμάκου.

**(στ) Στην περίπτωση διαδερμικών συστημάτων χορήγησης φαρμάκων (transdermal patches)** πρέπει να είναι ίδιες, μεταξύ άλλων, οι παρακάτω ιδιότητες των δύο προϊόντων: τύπος και σχεδιασμός του προϊόντος (πχ. προϊόντα στα οποία το φάρμακο έχει διασπαρεί σε προσκολλητική μήτρα ή προϊόντα στα οποία το φάρμακο είναι εγκλεισμένο σε δεξαμενή και η αποδέσμευση συμβαίνει μέσω μεμβράνης), περιεκτικότητα σε φάρμακο, αποδέσμευση φαρμάκου και προσκολλητικές στο δέρμα ιδιότητες.

**(ζ) Στην περίπτωση ενεσίμων διαλυμάτων και αερολυμάτων** δεν απαιτούνται μελέτες βιοϊσοδυναμίας.

**3) Στοιχεία σταθερότητας :** να κατατίθεται δήλωση από τον αιτούντα, ότι θα προσκομιστούν τα αποτελέσματα στοιχείων σταθερότητας διάρκειας 3 μηνών, για την πρώτη παρτίδα παραγωγής. Επίσης να κατατίθενται υποχρεωτικά για μια παρτίδα στοιχεία σταθερότητας μακράς διάρκειας, σε ετήσια αναφορά.

**4) Αποτελέσματα συγκριτικής δοκιμασίας διάλυσης (dissolution test)** πολλαπλών σημείων, πχ. 5, 10,15,30,45,60 λεπτά και σε 3 διαφορετικές τιμές pH 1.2, 4.5, 6.8 από την πρώτη παρτίδα παραγωγής με τη χρήση τουλάχιστον 12 μονάδων για τον υπολογισμό του συντελεστή f2.

**5) Πιστοποιητικό ορθής παραγωγικής διαδικασίας** για τον νέο/ εναλλακτικό παρασκευαστή από την αρμόδια Υπηρεσία του ΕΟΦ ή άλλη Αρμόδια αρχή για παραγωγούς εκτός Ελλάδας

## **B. ΚΟΙΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ**

Ειδικά για προϊόντα που η έγκρισή τους έχει τεκμηριωθεί με κοινή μελέτη βιοϊσοδυναμίας και για τα οποία υποβάλλονται μετεγκριτικά αιτήματα τροποποίησης μιας από τις προϋποθέσεις, στις οποίες βασίζεται η αποδοχή της βιοϊσοδυναμίας, (κοινή δραστική πρώτη ύλη από κοινό παραγωγό, κοινά έκδοχα και παραγωγός αυτών, κοινή μέθοδο παραγωγικής διαδικασίας, κοινό μέγεθος παρτίδας) τα αιτήματα τροποποίησης θα εξετάζονται/ αξιολογούνται, και θα κρίνεται κατά περίπτωση, εάν απαιτείται η υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Δραστική ουσία με στενό θεραπευτικό εύρος: τα αιτήματα τροποποίησης θα εξετάζονται και αξιολογούνται κατά περίπτωση. Σύμφωνα με τα ισχύοντα επιστημονικά κριτήρια θα αποφασίζεται εάν απαιτείται η υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

## **Γ) ΕΠΙΛΟΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΣΕ ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ**

Ως προϊόν αναφοράς (Reference Medicinal Product, RMP) σε γενόσημα προϊόντα (άρθρο 10.1 της Οδηγίας 2001/83/EC) μπορεί να χρησιμοποιηθεί προϊόν που έχει εγκριθεί σε Κράτος-Μέλος της ΕΕ με βάση πλήρους φακέλου, Άρθρο 8.3, 10a, 10b, 10c, της Οδηγίας 2001/83/EC, ("Consolidated Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to medicinal products for human use as amended by Directive 2002/98/EC, Directive 2004/24/EC and Directive 2004/27/EC" ) και που είναι σύμφωνος με το Κοινοτικό κεκτημένο (Community acquis), δηλαδή ανταποκρίνεται στις σύγχρονες απαιτήσεις.

Στα στοιχεία της αίτησης θα πρέπει να αναγράφονται σαφώς τα στοιχεία του προϊόντος αναφοράς όπως και η χρονολογία της αρχικής έγκρισης.

Το ίδιο ισχύει και για προϊόντα που κατατίθενται με νομική βάση «υβριδική αίτηση» (άρθρο 10.3 της Οδηγίας 2001/83/EC).

Επισημαίνεται ότι ο Αιτών είναι ο αποκλειστικός υπεύθυνος για την ορθότητα των στοιχείων της Αίτησης.

Η επιλογή προϊόντος αναφοράς, όταν αυτό προέρχεται από άλλο Κράτος Μέλος της ΕΕ (European Reference Product, ERP) και η νομική βάση που επιλέγεται κατά την κατάθεση του φακέλου από τον ενδιαφερόμενο, θα πρέπει να αιτιολογείται πλήρως και να διευκρινίζεται για κάθε μια από τις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) Το προϊόν αναφοράς κυκλοφορεί και στην Ελλάδα, στην ίδια μορφή/περιεκτικότητα και με τον ίδιο Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας

β) Το προϊόν αναφοράς κυκλοφορεί στην Ελλάδα, σε άλλη μορφή/περιεκτικότητα με τον ίδιο Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας

γ) Το προϊόν αναφοράς κυκλοφορεί στην Ελλάδα στην ίδια μορφή/περιεκτικότητα, αλλά με διαφορετικό Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (πχ προϊόντα που εγκρίθηκαν ως co-marketing ή με informed consent)

δ) Το προϊόν αναφοράς κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά έχει διαφορετικές ενδείξεις από το αντίστοιχο προϊόν αναφοράς (European Reference Product, ERP) που έχει δηλωθεί στην αίτηση

ε) Το προϊόν αναφοράς είναι εγκεκριμένο αλλά δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

στ) Το προϊόν αναφοράς δεν είναι εγκεκριμένο στην Ελλάδα.

Ανάλογα με τις παραπάνω περιπτώσεις, ο φάκελος πρέπει να περιλαμβάνει επιπρόσθετα στοιχεία τεκμηρίωσης, π.χ. αποτελέσματα συγκριτικής δοκιμασίας διάλυσης (in vitro dissolution test) μεταξύ του ERP και του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην Ελλάδα, επιπλέον αποτελέσματα προκλινικών, κλινικών μελετών κ.ά.

### **Επισημαίνεται ότι:**

Αλλαγή του προϊόντος αναφοράς μετά το διοικητικό έλεγχο της αίτησης (validation phase) και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης δεν είναι αποδεκτή, διότι πρόκειται για διαφορετικό (νέο) προϊόν και απαιτείται κατάθεση νέας αίτησης.

Αποδοχή μιας αίτησης από τον διοικητικό έλεγχο δεν αποκλείει την μη αποδοχή της σε μεταγενέστερο στάδιο, για λόγους μη συμμόρφωσης με την νομοθεσία ή απουσία ικανοποιητικών υποστηρικτικών στοιχείων σε οποιοδήποτε άλλο στάδιο της διαδικασίας, όταν αυτό διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια αξιολόγησης του φακέλου

### **Δ) ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΕΙ ΣΕ ΧΩΡΑ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΕΕ**

Τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας για τις οποίες το κλινικό και/ ή αναλυτικό μέρος πραγματοποιήθηκε σε χώρα εκτός της ΕΕ θα γίνονται αποδεκτά με την προϋπόθεση ότι θα κατατίθενται τα εξής:

**1) Βεβαίωση** από τον κύριο ερευνητή ότι για τις μελέτες αυτές έχουν τηρηθεί οι κατευθυντήριες γραμμές της Ε.Ε και οι κανόνες GCP & GLP

**2) Έγκριση του πρωτοκόλλου** της μελέτης από την αρμόδια αρχή και/ ή την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας (Independent Ethics Committee).

**3) Πιστοποιητικό** αρμόδιας αρχής που να βεβαιώνει ότι το αναλυτικό εργαστήριο και ο τόπος διεξαγωγής του κλινικού μέρους έχουν επιθεωρηθεί κατά GLP & GCP από αρμόδια αρχή κράτους-μέλους της ΕΕ. Στην περίπτωση που δεν έχει πραγματοποιηθεί επιθεώρηση από αρμόδια αρχή κράτους μέλους της ΕΕ, θα γίνεται επιθεώρηση από τον ΕΟΦ με έξοδα της ενδιαφερόμενης εταιρείας εντός ευλόγου χρόνου.

**Σημείωση:** Μετά την έκδοση της παρούσας εγκυκλίου παύει η ισχύς των εγκυκλίων 8120/1996, 5178/1998, 23630/2000, 42998/2003.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΕΟΦ

Βασίλης ΚΟΝΤΟΖΑΜΑΝΗΣ

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ**

1. Υπουργείο Υγείας  
Δνση Φαρμάκων & Φαρμακείων  
Αριστοτέλους 17/10187 ΑΘΗΝΑ
- 2 ΠΕΦ  
Κορυζή 6, 11743 ΑΘΗΝΑ
3. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο  
Χαλκοκονδύλη 1, 10677 ΑΘΗΝΑ
4. ΣΦΕΕ
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Δεληγιώργη 12, 10437 ΑΘΗΝΑ
6. Σύλλογος Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
Τ.Θ.52894. 14610 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
7. Μη Μέλη Συλλόγων

## **ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ**

Δνση Αξιολόγησης Φαρμάκων  
Δνση Διοικητικών Υπηρεσιών  
Δνση Επιθεωρήσεων και Δειγματοληψιών  
Δνση Κλινικών Μελετών & Έρευνας  
Δνση Εργαστηρίων