



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 284
155 62 ΧΟΛΑΡΓΟΣ

Αθήνα, 22-6-2000

Αριθ.Πρωτ.: 23630

Δ/ση Διοικ.Υπηρ.Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Ι. ΓΙΩΤΑΚΗ
Τηλέφωνο: 6545.525-7

ΠΡΟΣ : Πίνακα Αποδεκτών

- ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ

ΘΕΜΑ : Υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας για τα από του στόματος φαρμακευτικά
προϊόντα με δραστικό συστατικό ισοτρετινοΐνη

Εχοντες υπόψη :

1. Τις Υπουργικές Αποφάσεις Α6/6304/87 & Α6α/9392/91/92 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων"
2. Την απόφαση του ΔΣ/ΕΟΦ 0-522/19-5-99
3. Το από 6-6-2000 υπηρεσιακό σημείωμα της Δ/σης Αξιολόγησης (Επιτροπή Βιοϊσοδυναμίας)

- Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε -

Σας γνωρίζουμε ότι για τα από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα με δραστικό συστατικό ισοτρετινοΐνη που κατατίθενται με τη νομική βάση του ουσιωδώς όμοιου πρέπει να υποβάλλεται μελέτη βιοϊσοδυναμίας με το προϊόν αναφοράς.

Η απόφαση αυτή καλύπτει και τα υπό έγκριση ουσιωδώς όμοια προϊόντα για τα οποία πρέπει επίσης να προσκομισθεί μελέτη βιοϊσοδυναμίας.

ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ

1. Υπουργ.Υγείας & Πρόνοιας
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων,
Αριστοτέλους 17 / 10187 ΑΘΗΝΑ
2. Υπουργ. Εργασίας & Κοιν. Ασφαλίσεων
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθενείας & Μητροτητας
Σταδίου 29 / 101 10 Αθήνα
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3 / 10675 Αθήνα

ΚΑΘΗΓ. ΧΑΡ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284 ,15562, Αθήνα

Αθήνα 22 Μαρτίου 2001

Αριθμ. Πρωτ. 12296

Δ/ση : Αξιολόγησης Προϊόντων

Προς: ΠΙΝΑΚΑ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

Τμήμα : Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης

Πληροφορίες : Α. Κατσιφί & Γ. Αϊσλάϊτνερ

Τηλ : 65 07 243 & 65 07 247

Απόφαση – Εγκύκλιος

Θέμα: Οδηγία για την διεξαγωγή μελετών βιοδιαθεσιμότητας/βιοϊσοδυναμίας (τρόπος υποβολής του πρωτοκόλλου και της έκθεσης των αποτελεσμάτων)

Έχοντας υπ' όψη:

1. Τις Ευρωπαϊκές Κοινοτικές Οδηγίες 65/65/EEC και 75/318/EEC.
2. Τις διατάξεις του άρθρου 3 του νόμου 1316/83, όπως τροποποιήθηκαν με το άρθρο 46 του Ν. 2519/97.
3. Τις Υπουργικές Αποφάσεις Α6α/9392/91 και Υ6α/3221/95 περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων,
4. Την Υπουργική απόφαση Α6/10983/1 της 12/20-12-1984 «Περί διεξαγωγής κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου».
5. Την υπ' αριθμ. 37500/6-10-95 εγκύκλιο του ΕΟΦ σχετικά με τους όρους εγκρίσεως διεξαγωγής μελετών Βιοϊσοδυναμίας.
6. Την υπ' αριθμ. 45984/29-11-1995 εγκύκλιο του ΕΟΦ σχετικά με τον τρόπο υποβολής της έκθεσης των αποτελεσμάτων για τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας.
7. Την υπ' αριθμ. 31338/24-9-1999 εγκύκλιο του ΕΟΦ, σχετικά με την αποδοχή κοινής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για φαρμακευτικά προϊόντα ίδιας δραστικής ουσίας και εργοστασίου παραγωγής, διαφορετικών υπευθύνων κυκλοφορίας.

βιοδιαθεσιμότητα ή βιοϊσοδύναμη (Development Pharmaceuticals and Process Validation, vol III, of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community).

3.8. Έκθεση

Η Έκθεση μετά το πέρας της μελέτης βιοδιαθεσιμότητας ή βιοϊσοδυναμίας πρέπει να παρουσιάζει πλήρη τεκμηρίωση του πρωτοκόλλου της διεξαγωγής και της αξιολόγησής της, σύμφωνα με τους κανόνες της GCP. Τούτο σημαίνει ότι η αυθεντικότητα των περιεχομένων στην έκθεση επιβεβαιούται με την υπογραφή του υπευθύνου συντονιστή της μελέτης. Οι υπεύθυνοι ερευνητές υπογράφουν ο καθένας τα αντίστοιχα επί μέρους τμήματα. Τα ονόματά τους, με την κύρια εργασία τους, καθώς και ο τόπος και ο χρόνος διεξαγωγής της μελέτης πρέπει να αναφέρονται. Αναφέρονται επίσης τα ονόματα και οι αριθμοί παρτίδων των προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και η σύνθεση των υπό δοκιμασία προϊόντων. Πέραν αυτών, ο ενδιαφερόμενος μπορεί να υποβάλει βεβαίωση για την ταυτότητα του υπό δοκιμασία προϊόντος με το υπό έγκριση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης πρέπει να παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή. Ο τρόπος υπολογισμού των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται, (π.χ. της AUC) από τα πρωτογενή δεδομένα, πρέπει να ορίζεται. Η παράλειψη στοιχείων πρέπει να δικαιολογείται. Εάν υπολογίζονται αποτελέσματα με τη χρήση φαρμακοκινητικών μοντέλων, πρέπει να αιτιολογείται και το μοντέλο και η μέθοδος υπολογισμού. Οι ατομικές καμπύλες συγκεντρώσεων στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου πρέπει να σχεδιάζονται σε γραμμικό και ενδεχομένως σε ημιλογαριθμικό χαρτί. Πρέπει να παρουσιάζονται όλα τα ατομικά δεδομένα και αποτελέσματα, επίσης για τα άτομα που δεν ολοκλήρωσαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι λόγοι της μη ολοκλήρωσης της συμμετοχής πρέπει να αναφέρονται και να αιτιολογούνται. Πρέπει με την έκθεση να συνυποβάλλεται αριθμός χρωματογραφημάτων και επίσης η έκθεση του ελέγχου της αναλυτικής μεθόδου.

4. Αιτήσεις για προϊόντα που περιέχουν νέες δραστικές ουσίες

4.1. Βιοδιαθεσιμότητα

Στην περίπτωση νέων δραστικών ουσιών (νέων χημικών μορίων) που αποσκοπείται να δράσουν μέσω της κυκλοφορίας, ο φαρμακοκινητικός χαρακτηρισμός οφείλει να περιλαμβάνει και προσδιορισμό της συστηματικής διαθεσιμότητας της δραστικής ουσίας σε σύγκριση με ενδοφλέβια χορήγηση, ή -εάν αυτό δεν είναι δυνατόν- της σχετικής

βιοδιαθεσιμότητας έναντι ενός κατάλληλου διαλύματος χορηγούμενου από το στόμα ή ενός τυποποιημένου εναιωρήματος. Στην περίπτωση ενός προφαρμάκου, το ενδοφλέβιο διάλυμα αναφοράς πρέπει να είναι, κατά προτίμηση, το δραστικό μοριακό τμήμα.

4.2. Βιοϊσοδυναμία

Οι δοσολογικές συστάσεις για τις μορφές που κυκλοφορούν στην αγορά ενός νέου φαρμάκου πρέπει να ελέγχονται με συγκριτικές μελέτες βιοδιαθεσιμότητας έναντι των μορφών που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες, ιδίως εκείνες που αφορούσαν μελέτες καθορισμού των δόσεων, εκτός αν η απουσία τους μπορεί να δικαιολογηθεί από ικανοποιητικά δεδομένα in vitro.

5. Αιτήσεις για νέα προϊόντα που περιέχουν εγκεκριμένες δραστικές ουσίες

5.1. Βιοϊσοδυναμία και συγκριτικές μελέτες βιοδιαθεσιμότητας

Εάν ένα νέο φαρμακευτικό προϊόν αποσκοπεί να κυκλοφορήσει ως φαρμακευτικό ισοδύναμο ή υποκατάστατο ενός συγκεκριμένου προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται ή να αιτιολογείται η ισοδυναμία με το προϊόν αυτό. Όταν η βιοανισοδυναμία είναι δυνατόν να έχει σημασία στη θεραπευτική, πρέπει να διεξάγονται μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Συνεπώς, διεξάγονται μελέτες βιοϊσοδυναμίας όταν :

- α) υπάρχει κίνδυνος βιοανισοδυναμίας ή/και
- β) υπάρχει κίνδυνος φαρμακοθεραπευτικής αποτυχίας ή ελαττωμένης κλινικής ασφάλειας.

Η σειρά κριτηρίων που ακολουθεί είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της ανάγκης in vivo μελετών :

1. Προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενα από το στόμα με ενέργεια διά της κυκλοφορίας,
 - 1.1. Ενδείκνυνται σε σοβαρές καταστάσεις, όπου απαιτείται ασφαλής ενέργεια,
 - 1.2. Έχουν στενό θεραπευτικό εύρος,
 - 1.3. Φαρμακοκινητική με απορρόφηση < 70% ή με απορρόφηση ανώμαλη, μη γραμμική κινητική, προσυστηματική απομάκρυνση > 70%,
 - 1.4. Δυσμενείς φυσικοχημικές ιδιότητες, π.χ. μικρή διαλυτότητα, μετασταθείς τροποποιήσεις, μικρή σταθερότητα κλπ.,
 - 1.5. Τεκμηριωμένες ενδείξεις προβλημάτων βιοδιαθεσιμότητας,

1.6. Δεν υφίστανται σχετικά στοιχεία, εκτός αν ο ενδιαφερόμενος μπορεί να αιτιολογήσει γιατί δεν είναι απαραίτητη μελέτη in vivo,

2. Προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης μη χορηγούμενα από το στόμα.

✓ 3. Προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης με συστηματική δράση (βλ. χωριστή οδηγία).

Εάν κανένα από τα παραπάνω κριτήρια δεν ισχύει, θα αρχούν συγκριτικές μελέτες, in vitro, του ρυθμού διάλυσης της δραστικής. Ο ενδιαφερόμενος θα πρέπει να αιτιολογήσει την επιλογή αυτή.

Καθώς πολλά προϊόντα που εγκρίθηκαν παλαιότερα είναι δυνατόν να μην είναι βιοφαρμακευτικά μελετημένα, μπορεί να είναι χρήσιμο να περιλάβει κανείς ένα κατάλληλο διάλυμα ή εναώρημα, ως παρασκεύασμα κύριας αναφοράς.

Εάν πρέπει να αποδειχθεί βιοϊσοδυναμία αλλά για οποιοδήποτε λόγο αυτό δεν είναι δυνατόν, οι δοσολογικές συστάσεις του νέου προϊόντος οφείλουν να στηρίζονται σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

5.2. Εξαιρέσεις

Στις επόμενες περιπτώσεις δεν απαιτούνται κατά κανόνα μελέτες βιοϊσοδυναμίας :

α) Το προϊόν διαφέρει μόνο κατά την περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας, και εφόσον θα υφίστανται όλες οι παρακάτω προϋποθέσεις :

✓ - γραμμική φαρμακοκινητική,

- ποιοτική σύνθεση η αυτή,

- σχέση μεταξύ δραστικής/εκδόχων η αυτή ή (στην περίπτωση μικρών περιεκτικοτήτων) σχέση μεταξύ εκδόχων η αυτή,

- αμφότερα τα προϊόντα παράγονται από τον αυτό παραγωγό και στον αυτό χώρο παραγωγής,

- έχει διεξαχθεί με το αρχικό προϊόν μελέτη βιοδιαθεσιμότητας ή βιοϊσοδυναμίας,

- με τις ίδιες συνθήκες ελέγχου, ο ρυθμός διάλυσης in vitro είναι ο αυτός,

β) Το προϊόν τροποποιήθηκε στη σύνθεσή του ελάχιστα, ή ο τρόπος παραγωγής του τροποποιήθηκε ελάχιστα, από τον αρχικό παραγωγό, κατά τρόπο που να μπορεί να υποστηριχθεί πειστικά ότι είναι άσχετος με τη βιοδιαθεσιμότητα. Η βιοδιαθεσιμότητα του αρχικού προϊόντος έχει ελεγχθεί και οι ρυθμοί διάλυσης της δραστικής in vitro και στις αυτές συνθήκες ελέγχου είναι οι αυτοί.

γ) Το προϊόν αποτελεί διάλυμα παρεντερικής χρήσης και περιέχει τις αυτές δραστικές και τα έκδοχα στις αυτές συγκεντρώσεις όπως και ένα φαρμακευτικό προϊόν εγκεκριμένο.

- δ) Το προϊόν είναι μια υγρή μορφή, από του στόματος, σε διάλυμα (ελιξίριο, σιρόπι κτλ.) που περιέχει τη δραστική ουσία στην αυτή συγκέντρωση και μορφή, όπως και ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, και δεν περιέχει έκδοχα που είναι δυνατόν να επηρεάσουν σημαντικά τη γαστρική διάβαση ή την απορρόφηση της δραστικής ουσίας.
- ε) Έχει αποδειχθεί μια αποδεκτή συσχέτιση μεταξύ ρυθμού διάλυσης *in vitro* και *in vivo* και ο ρυθμός διάλυσης *in vitro* του νέου προϊόντος είναι ο αυτός με το ρυθμό διάλυσης ενός εγκεκριμένου προϊόντος, υπό τις συνθήκες ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν για τη διαπίστωση της συσχέτισης.

5.3. Υπερβιοδιαθεσιμότητα

Αν διαπιστωθεί υπερβιοδιαθεσιμότητα, αν δηλ. το νέο προϊόν εμφανίζει βιοδιαθεσιμότητα σημαντικά μεγαλύτερη από το εγκεκριμένο προϊόν, είναι απαραίτητη ανατυποποίηση, με μια δοσολογική περιεκτικότητα μικρότερη, ώστε να εξασφαλίζεται θεραπευτική ισοδυναμία. Το όνομα του νέου προϊόντος πρέπει να αποκλείει σύγχυση με το παλαιότερο, π.χ. με μια κατάλληλη προσθήκη πριν ή μετά. Στην περίπτωση που η σχέση "συγκέντρωση στο πλάσμα/αποτέλεσμα" είναι ανεπαρκώς γνωστή, οι δοσολογικές συστάσεις θα πρέπει να υποστηρίζονται από κλινικές μελέτες. Αν έχει επιτευχθεί ήδη έγκριση κυκλοφορίας, το νέο προϊόν μπορεί να θεωρηθεί ενδεχομένως ως ένα νέο προϊόν αναφοράς.

6. Περιπτώσεις κατά τις οποίες η μελέτη βιοδιαθεσιμότητας είναι άνευ σημασίας

Κατά κανόνα δεν απαιτούνται μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αν ισχύει μία από τις επόμενες προϋποθέσεις :

- α) Το προϊόν αποτελεί απλό διάλυμα, για ενδοφλέβια αποκλειστικά εφαρμογή ή αέριο για εισπνοή.
- β) Το προϊόν αποσκοπεί σε τοπική χρήση (στο στόμα, στη μύτη, στον οφθαλμό, στο δέρμα, στον πρωκτό, στον κόλπο κλπ.) για να ενεργήσει χωρίς συστηματική απορρόφηση. Εντούτοις, αυτό δεν αποκλείει μια ενδεχόμενη ανάγκη μελετών ασφάλειας, στην περίπτωση μη σκοπούμενης μερικής απορρόφησης. Για να αποδειχθεί θεραπευτική ισοδυναμία, για τέτοιου είδους προϊόντα, απαιτούνται κλινικές ή φαρμακοδυναμικές μελέτες.

Π α ρ ά ρ τ η μ α Ι

Θεραπευτικά ισοδύναμα

Τα "θεραπευτικά ισοδύναμα" φάρμακα περιέχουν το αυτό δραστικό συστατικό ή δραστικό μοριακό τμήμα, και δείχνουν κατά την κλινική εφαρμογή τους την αυτή αποτελεσματικότητα/ασφάλεια όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα γνωστής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (βλ. 2.6.). Αυτό σημαίνει ότι ο όρος "θεραπευτικά ισοδύναμα" αναφέρεται σε προϊόντα που είναι πανομοιότυπα, όμοια ή σχετικά με "πρωτότυπα" ή "καινοτόμα" φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα σχετικά προϊόντα καλύπτουν φαρμακευτικά υποκατάστατα, οι διαφορές των οποίων από τα φαρμακευτικά ισοδύναμα όσον αφορά τη δοσολογική μορφή (i.a) τη χημική μορφή (i.b.), την περιεκτικότητα (ii) θεωρούνται ότι από ιατρική πλευρά δεν έχουν σημασία.

I) Γενικά, τα θεραπευτικά ισοδύναμα αποτελούν βιοϊσοδύναμες μορφές :

- είτε φαρμακευτικών ισοδυνάμων (ουσιαστικά όμοια φαρμακευτικά προϊόντα)
- είτε, μερικές φορές, φαρμακευτικών υποκατάστατων, που διαφέρουν
 - α) στη δοσολογική μορφή (π.χ. κάψουλες έναντι δισκίων)
 - β) άλλες χημικές μορφές (π.χ. το άλας ή ο εστέρας) του αυτού δραστικού θεραπευτικού τμήματος, με την προϋπόθεση ότι παρουσιάζονται στοιχεία ότι οι διαφορές αυτές δεν συνεπάγονται αλλαγές στη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική ή/και την τοξικότητα που θα μπορούσαν να έχουν κλινική σημασία (π.χ. θεοφυλλίνη και αμινοφυλλίνη).

II) Η θεραπευτική ισοδυναμία μπορεί επίσης να περιλαμβάνει φαρμακευτικά ισοδύναμα ή υποκατάστατα που εμφανίζουν υπερβιοδιαθεσιμότητα, αν έχει αποδειχθεί με συγκριτική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας ότι το προϊόν, μετά από ρύθμιση της περιεκτικότητας, εμφανίζει την αυτή βιοδιαθεσιμότητα όπως και το αντίστοιχο πρωτότυπο.