

UPUTSTVO AGENCIJE O SADRŽAJU TAČKE 5.3.1 MODULA 5 (Ispitivanje bioekvivalencije) KOD ZAHTJEVA ZA GENERIČKI LIJEK

- Prilikom predaje dokumentacije za dobijanje dozvole za stavljanje u promet generičkog lijeka, nosilac dozvole je obavezan, u sklopu tačke 5.3.1 Modula 5 dostaviti sprovedenu studiju bioekvivalencije (BE) kojom se dokazuje suštinska sličnost generičkog lijeka sa referentnim lijekom.
Referentni lijek podrazumijeva lijek za koji je izdata dozvola za stavljanje u promet u BiH, zemljama EU ili u državi koja ima iste standarde za kvalitet, efikasnost i sigurnost, i to na osnovu POTPUNE dokumentacije o kvalitetu, efikasnosti i sigurnosti prema važećim standardima. KAO REFERENTNI LIJEK SE NE MOŽE KORISTITI DRUGI GENERIČKI LIJEK.
- Dizajn ispitivanja, način sprovođenja i analiza podataka trebaju biti u skladu sa smjernicama Evropske agencije za lijekove, prvenstveno smjernicom: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. *Guideline on the investigation of Bioequivalence* (ova smjernica prvenstveno definiše uslove ispitivanja bioekvivalencije kod preparata sa sistemskim djelovanjem i trenutnim oslobađanjem aktivne supstance.
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
- U sklopu navedene smjernice, u tekstu koji slijedi date su i preporuke za utvrđivanje suštinske sličnosti na osnovu BCS sistema („*BCS based biowaivers*“).
- U uputstvu navodimo i EU smjernice koje bliže definišu ispitivanje bioekvivalencije kod farmaceutskih oblika sa modifikovanim oslobađanjem aktivne supstance i preparata sa lokalnim djelovanjem.

UTVRĐIVANJE SUŠTINSKE SLIČNOSTI NA OSNOVU BCS sistema klasifikacije-„*BCS based Biowaiver*“

„*BCS (Biopharmaceutics Classification System) based biowaiver approach*“- pristup ispitivanja suštinske sličnosti lijekova na osnovu BCS klasifikacije, tj. izostavljanje studije BE pod tačno definisanim uslovima.

„*BCS based biowaiver*“ pristup primjenjuje se isključivo na **čvrste farmaceutske oblike za oralnu primjenu sa sistemskim djelovanjem koji sadrže visoko rastvorljive aktivne supstance, dobro poznate apsorpcije za koje se podrazumijeva da nemaju uzak terapijski indeks.**

„*BCS based biowaiver*“ pristup primjenjiv je kod gore navedenih preparata pod uslovom:

- da aktivna supstanca ima visoku rastvorljivost (u najvećoj pojedinačnoj dozi preparata sa trenutnim oslobađanjem aktivna supstanca se potpuno rastvara u 250 ml pufera u rasponu pH od 1-6,8 na $37\pm 1^{\circ}\text{C}$) i potpunu apsorpciju ($\geq 85\%$), odnosno pripada klasi I BCS sistema,
- kao i da postoje dokazi o veoma brzim ($> 85\%$ za 15 minuta) ili brzim ($> 85\%$ za 30 minuta) *in vitro* disolucionim karakteristikama ispitivanog i referentnog preparata uzimajući u obzir posebne zahtjeve,

- te da su eksipijensi (pomoćne supstance) koji mogu uticati na bioraspoloživost (npr. sorbitol, manitol, natrijum lauril sulfat) kod ispitivanog i referentnog preparata kvalitativno i kvantitativno isti.

„BCS based biowaiver“ pristup kod gore navedenih preparata, takođe je primjenjiv pod uslovom da:

- aktivna supstanca ima visoku rastvorljivost i ograničenu apsorpciju, odnosno pripada klasi III BCS sistema,
- kao i da postoje dokazi o veoma brzim (> 85 % za 15 minuta) *in vitro* disolucionim karakteristikama ispitivanog i referentnog preparata uzimajući u obzir posebne zahtjeve,
- te da su eksipijensi (pomoćne supstance) koji mogu uticati na bioraspoloživost (npr. sorbitol, manitol, natrijum lauril sulfat) kod ispitivanog i referentnog preparata kvalitativno i kvantitativno isti i da su ostale pomoćne supstance u preparatu kvalitativno iste, a kvantitativno u približnim količinama.

* **BCS klasu aktivne supstance** proizvođač potvrđuje na osnovu sprovedenih ispitivanja i literaturnih podataka o rastvorljivosti i permeabilnosti u skladu sa tačno definisanim uslovima, propisanim odjeljcima III i IV Dodatka III smjernice CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1.

VAŽNA NAPOMENA:

- da bi „*Biowaiver*“ bio primjenjiv za gore navedene slučajeve, potrebno je da su aktivne supstance ispitivanog i referentnog preparata identične.
- „*Biowaiver*“ primjenjiv je i u slučaju da ispitivani i referentni preparat sadrže različite soli iste aktivne supstance ali pod uslovom da one pripadaju klasi I (visoko rastvorljive i visoko permeabilne) BCS sistema.
- „*Biowaiver*“ ne može se primjeniti kada ispitivani preparat u odnosu na referentni sadrži različite estere, etre, izomere, komplekse i derivate aktivne supstance, s obzirom da ove razlike mogu uticati na bioraspoloživost.

* BCS pristup primjenjiv je i na orodisperzibilne farmaceutske oblike, ali pod uslovom da se aktivna supstanca ne resorbuje u usnoj duplji.

*BCS pristup primjenjiv je kod preparata sa fiksnom kombinacijom aktivnih supstanci (sa trenutnim oslobađanjem) samo pod uslovom da sve aktivne supstance pripadaju klasi I ili III, te da pomoćne supstance ispunjavaju prethodno navedene zahtjeve ovog pristupa.

KRITERIJUMI ZA SPROVOĐENJE STUDIJE BE KOD RAZLIČITIH FARMACEUTSKIH OBLIKA

Preparati sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance sa sistemskim djelovanjem

1. Farmaceutski oblici za oralnu primjenu sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem (tablete, kapsule i oralne suspenzije).

Kod ovih farmaceutskih oblika **zahtjeva se studija BE**, izuzev u situacijama kada aktivne supstance pomenutih farmaceutskih oblika pripadaju klasi I i III BCS sistema u skladu sa Dodatkom III smjernice CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, odnosno BCS klasifikacijom i utvrđivanjem suštinske sličnosti lijekova bazirane na ovoj klasifikaciji.

Napomena: kod orodisperzibilnih tableta, potvrda suštinske sličnosti sa referentnim lijekom na osnovu BCS sistema je moguća jedino ako se može dokazati da se aktivna supstanca ne resorbuje u usnoj duplji već u GI traktu, u suprotnom, zahtjeva se studija BE.

- Kod oralnih (vodenih) rastvora ukoliko ispitivani preparat sadrži aktivnu supstancu u istoj koncentraciji kao i referentni, nije potrebna studija BE. U slučaju da pomoćne supstance utiču na rastvorljivost, apsorpciju, in vivo rastvorljivost i apsorpciju, potrebna je studija BE, izuzev ako proizvođač može dokazati da razlike u pomoćnim supstancama ne utiču na pomenute osobine aktivne supstance.

2. Fiksna kombinacija aktivnih supstanci (sa trenutnim oslobađanjem aktivnih supstanci)

Sprovodi se studija BE za datu fiksnu kombinaciju.

Izuzeci: u slučaju da sve aktivne supstance fiksne kombinacije pripadaju klasi I i III i pod uslovom da nema kvalitativnih i kvantitativnih razlika u pomoćnim supstancama ispitivanog i referentnog lijeka, moguće je procjenu suštinske sličnosti izvršiti na osnovu BCS sistema (biowaiver), odnosno izostaviti studiju BE. Naravno sve ovo se odnosi na fiksnu kombinaciju sa trenutnim oslobađanjem aktivnih supstanci.

3. Preparati za rektalnu primjenu sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem

Sprovodi se studija BE.

Izuzetak: u slučaju da ispitivani rastvor za rektalnu primjenu sadrži aktivnu supstancu u istoj koncentraciji kao i referentni i isti kvalitativni i kvantitativni sastav pomoćnih supstanci, ne radi se studija BE. (kao kod oralnih rastvora)

4. Parenteralni rastvori

Ne sprovodi se studija BE.

Izuzetak: u slučaju interakcije aktivne supstance sa nekom od pomoćnih supstanci ili uticaja pomoćne supstance na aktivnu potrebna je studija BE, izuzev u slučaju da i ispitivani i referentni lijek sadrže iste pomoćne supstance u jednakim ili vrlo sličnim količinama.

U slučaju intramuskularne ili subkutane primjene rastvora i kada je ispitivani lijek istog tipa kao referentni (tj. vodeni ili uljani rastvor), sadrži istu koncentraciju aktivne supstance, pomoćne supstance u istim ili sličnim količinama nije potrebna studija BE.

Preparati sa modifikovanim oslobađanjem aktivne supstance sa sistemskim djelovanjem

1. Oralni i transdermalni farmaceutski oblici

Sprovodi se studija BE u skladu sa EMA smjernicom CPMP/EWP/280/96 *Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)*.

2. Oblici za intramuskularnu ili subkutanu primjenu

Sprovodi se studija BE na način koji važi za ekstravaskularne oblike sa modifikovanim oslobađanjem (npr. transdermalne farmaceutske oblike).

Preparati za lokalnu primjenu

Za preparate za lokalnu primjenu (na kožu, oko, rektalno, vaginalno, nazalno, putem inhalacije) koji ispoljavaju isključivo lokalni efekat, bez sistemskog, ne sprovodi se studija BE. Suštinsku sličnost potrebno je dokazati kroz farmakodinamičke ili komparativne kliničke studije ili opravdanost nesprovođenja istih potrebno je obrazložiti adekvatnim naučnim podacima.

U slučaju da pored lokalnog efekta, lijek ispoljava i sistemski efekat (nakon djelimične resorpcije), obavezna je procjena sistemske izloženosti nakon lokalne primjene lijeka. Za lijekove koji se primjenjuju lokalno, a djeluju sistemski potrebna je studija BE kao potvrda suštinske sličnosti.

Sve ovo definisano je EMA smjernicama: CPMP/EWP/4151/00 rev 1. i CPMP/EWP/239/95.

Gasovi

Ne zahtjeva se studija BE.

ISPITIVANJE BE U POSTUPKU IZMJENA I DOPUNA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kod varijacija koje podrazumijevaju izmjenu sastava lijeka, mjesta proizvodnje, procesa proizvodnje, veličine serije i sl. potrebno je razmatranje neophodnosti sprovođenja nove studije BE ili *in vitro* ispitivanja kojima se dokazuje sličnost profila brzine rastvaranja aktivne supstance iz preparata prije i poslije izvršenih promjena (ispitivanje disolucionih profila). Ukoliko postoji rizik da nastale promjene mogu uticati na bioraspoloživost aktivne supstance, potrebno je sprovesti studiju BE.

Ako se varijacije odnose na generički lijek, novo ispitivanje se sprovodi u odnosu na originalni lijek kao referentni.

Ako se varijacije odnose na originalni lijek, kao referentni lijek koristi se prethodna odobrena formulacija ovog lijeka.

Sve ovo definisano je EMA smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. (2010)