

SADRŽAJ

1	UVOD	2
2	ZAHTJEVI ZA SPROVOĐENJE STUDIJE BE KOD RAZLIČITIH FARMACEUTSKIH OBLIKA	2
2.1	Preparati sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem aktivne supstance ...	2
2.2	Fiksna kombinacija aktivnih supstanci (sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem aktivnih supstanci).....	3
2.3	Preparati za rektalnu primjenu sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem	3
2.4	Parenteralni rastvori	3
2.5	Preparati sa modifikovanim oslobađanjem aktivne supstance sa sistemskim djelovanjem	3
2.6	Preparati za lokalnu primjenu	4
2.7	Gasovi.....	4
3	ZAHTJEVI ZA ISPITIVANJE BE U POSTUPKU IZMJENA I DOPUNA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET	4
4	UTVRĐIVANJE SUŠTINSKE SLIČNOSTI NA OSNOVU <i>IN VITRO</i> ISPITIVANJA - „BCS based Biowaiver“	4

1 UVOD

Prilikom predaje dokumentacije za dobijanje dozvole za stavljanje u promet generičkog lijeka, potrebno je, u skladu sa članom 25. stav (1) tačka d) Pravilnika o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik BiH“, broj 75/11) pokazati **suštinsku sličnost** (biološku ekvivalentnost) **između predloženog generičkog lijeka i referentnog lijeka.**

Suštinska sličnost se pokazuje rezultatima dobijeni tokom *in vivo* studije biološke ekvivalentnosti (bioekvivalencije - BE).

Referentni lijek podrazumijeva lijek za koji je izdata dozvola za stavljanje u promet u BiH, u zemljama EU ili u državi koja ima iste standarde za kvalitet, efikasnost i bezbjednost, na osnovu POTPUNE dokumentacije o kvalitetu, efikasnosti i bezbjednosti. Kao referentni lijek **ne može** se koristiti drugi generički lijek.

Dizajn ispitivanja, način sprovođenja i analiza podataka studija BE trebaju biti u skladu sa smjernicama Evropske agencije za lijekove, prvenstveno smjernicom: CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1/Corr** *Guideline on the investigation of Bioequivalence* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).

U prvom djelu vodiča naznačeni su zahtjevi i zahtjevano specifičnosti kod dokazivanja suštinske sličnosti farmaceutskih doznih oblika sa direktnim oslobađanjem i sa modifikovanim oslobađanjem aktivne supstance i preparata sa lokalnim djelovanjem

U nastavku vodiča navedeni su zahtjevi za ispitivanje BE u postupku izmjena i dopuna dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Na kraju vodiča dati su kriterijumi objavljeni u ICH M9 smjernici „*ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers*“ (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers>), kojima su definisani uslovi za *in vitro* pokazivanje suštinske sličnosti – *BCS based Biowaiver*.

2 ZAHTJEVI ZA SPROVOĐENJE STUDIJE BE KOD RAZLIČITIH FARMACEUTSKIH OBLIKA

2.1 Preparati sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem aktivne supstance

Farmaceutski oblici za oralnu primjenu sa **trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem** su tablete, kapsule i oralne suspenzije.

Sprovodi se studija BE.

Izuzetak: 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/Corr** i smjernice ICH M9 *ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers* moguće je suštinsku sličnost pokazati u *in vitro* studijama uporedne brzine rastvaranja (**vidi poglavlje 4**).

NAPOMENE:

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 lijek, nije potrebna *in vivo* studija BE. U slučaju da pomoćne supstance značajno utiču na rastvorljivost i *in vivo* apsorpciju, potrebna je studija BE, izuzev ako proizvođač može dokazati da razlike u pomoćnim supstancama ne utiču na pomenute osobine aktivne supstance.

2.2 Fiksna kombinacija aktivnih supstanci (sa trenutnim oslobađanjem i sistemskim djelovanjem aktivnih supstanci)

Sprovodi se studija BE za datu fiksnu kombinaciju.

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

2.3 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 lijek i isti kvalitativni i kvantitativni sastav pomoćnih supstanci, ne radi se studija BE (kao kod oralnih rastvora).

2.4 Parenteralni rastvori

Ne sprovodi se studija BE.

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

U slučaju **intramuskularne ili subkutane primjene rastvora**, kada je predloženi generički lijek iste vrste rastvora kao i referentni lijek (vodeni ili uljani rastvor) sadrži istu koncentraciju aktivne supstance i sadrži pomoćne supstance u istim ili sličnim količinama kao i referentni lijek, nije potrebna studija BE.

2.5 Preparati sa modifikovanim oslobađanjem aktivne supstance sa sistemskim djelovanjem

Sprovodi se studija BE u skladu sa EMA smjernicom EMA/CHMP/EWP/280/96 Corr1 *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms.*

2.6 Preparati za lokalnu primjenu

Za preparate za lokalnu primjenu (na kožu, oko, rektalno, vaginalno, nazalno, putem inhalacije) koji ispoljavaju isključivo lokalni efekat, bez sistemskog djelovanja, ne sprovodi se studija BE.

Suštinsku sličnost je potrebno dokazati kroz farmakodinamičke ili komparativne kliničke studije ili je opravdanost nesprovedenja istih potrebno 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 navedeno definisano je EMA smjernicama: CPMP/EWP/4151/00 Rev.1 i CPMP/EWP/239/95.

2.7 Gasovi

Ne zahtjeva se studija BE.

3 ZAHTJEVI ZA 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 razmotriti neophodnost sprovođenja nove studije BE ili *in vitro* ispitivanja kojima se dokazuje sličnost brzine rastvaranja aktivne supstance iz preparata prije i poslije izvršenih promjena (ispitivanje disolucionih profila). Ukoliko postoji rizik da nastale promjene mogu uticati na bioraspodivnost aktivne supstance, potrebno je sprovesti studiju BE.

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

Ako se varijacije odnose na referentni lijek, ispitivanje se sprovodi u odnosu na prethodno odobrenu formulaciju istog lijeka.

Navedeno je definisano EMA smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**.

4 UTVRĐIVANJE SUŠTINSKE SLIČNOSTI NA OSNOVU *IN VITRO* ISPITIVANJA - „BCS based Biowaiver“

„BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) based *biowaiver approach*“- pristup ispitivanja suštinske sličnosti lijekova izostavljanjem *in vivo* studije BE, odnosno, na osnovu rezultata *in vitro* uporednog ispitivanja brzine rastvaranja predloženog generičkog lijeka u odnosu na referentni lijek, pod tačno definisanim uslovima.

* **BCS klasu aktivne supstance** proizvođač potvrđuje na osnovu sprovedenih ispitivanja i literaturnih podataka o rastvorljivosti i permeabilnosti u skladu sa tačno definisanim uslovima, koji su propisani aneksima smjernice ICH M9.

BCS-biowaiver primjenjiv je za:

- ☞ Ljekovite supstance, koje zadovoljavaju kriterijume visoke rastvorljivosti i visoke permeabilnosti (klasa I BCS) ili visoke rastvorljivosti i niske permeabilnosti (klasa III BCS);
- ☞ čvrste dozne farmaceutske oblike sa direktnim oslobađanjem ljekovite supstance u sistemsku cirkulaciju, pod uslovom da put primjene lijeka uključuje i vodu;
- ☞ ukoliko je farmaceutski dozni oblik isti kod referentnog i kod generičkog lijeka;
- ☞ ukoliko je ljekovita supstanca u referentnom lijeku i u generičkom lijeku identična; prihvatljive su različite soli iste ljekovite supstance ukoliko i jedna i druga so pripadaju klasi I BCS klasifikacije;
- ☞ za fiksne-dozne kombinacije, ukoliko sve ljekovite supstance koje ulaze u sastav iste zadovoljavaju kriterijume visoke rastvorljivosti i visoke permeabilnosti (klasa I BCS) ili visoke rastvorljivosti i niske permeabilnosti (klasa III BCS).

BCS-biowaiver nije primjenjiv za:

- ☞ Ljekovite supstance sa uskim terapijskim indeksom;
- ☞ za lijekove kod kojih postoji bukalna ili sublingvalna apsorpcija ljekovite supstance;
- ☞ ukoliko način primjene lijeka ne uključuje vodu (npr. orodisperzibilne tablete); za ovakve lijekove je potrebno bioekvivalentnost pokazati izvođenjem *in vivo* studija BE.
- ☞ ukoliko generički (testni) lijek sadrži ljekovitu supstancu u vidu drugačijeg estra, etra, izomera, smješe izomera, kompleksa ili derivata u odnosu na ljekovitu supstancu u referentnom lijeku; navedene razlike mogu usloviti razlike u biološkoj raspoloživost.

Ograničenja BCS-biowaiver-a uslijed uticaja pomoćnih supstanci na apsorpciju ljekovite supstance

Pomoćne supstance koje mogu imati uticaj na apsorpciju ljekovite supstance su šećerni alkoholi, npr: manitol, sorbitol i surfaktanti natrijum-lauril sulfat.

- ☞ za ljekovite supstance koje pripadaju klasi I BCS-a, dozvoljene su razlike u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu pomoćnih supstanci između predloženog generičkog lijeka i referentnog lijeka. Iz navedenog su izuzete pomoćne supstance koje imaju uticaj na apsorpciju. Njihov kvalitativan sadržaj u generičkom lijeku treba da bude identičan u odnosu na referentni lijek, a kvantitativan sadržaj sličan ($\pm 10.0\%$ u odnosu na sadržaj predmetne pomoćne supstance u referentnom lijeku)
- ☞ za ljekovite supstance koje pripadaju klasi III BCS-a, sastav pomoćnih supstanci treba biti kvalitativno isti i kvantitativno sličan.

Za **ljekovite supstance BCS klase I**, suštinska sličnost se zaključuje ukoliko predloženi generički lijek (testni lijek) i referentni lijek pokazuju ili vrlo visoku brzinu rastvaranja ($\geq 85\%$ rastvoreno ≤ 15 minuta) ili visoku brzinu rastvaranja i sličan *in vitro* disolucioni profil ($\geq 85\%$ rastvoreno ≤ 30 minuta, faktor sličnosti $f_2 \geq 50$) u svim medijima.

Za **ljekovite supstance BCS klase III**, suštinska sličnost se zaključuje ukoliko predloženi generički lijek (testni lijek) i referentni lijek pokazuju vrlo visoku brzinu rastvaranja ($\geq 85\%$ rastvoreno ≤ 15 minuta) u svim medijima.

Prolijek može biti razmatran u svijetlu *BCS biowaiver*-a samo pod uslovom da se apsorbuje kao prolijek.