



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2020

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **Т. Думенко**, канд. мед. наук, **М. Головенко**, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; **І. Зупанець**, д-р мед. наук, **Л. Ковтун**, канд. мед. наук, **Н. Жукова**, канд. фарм. наук, **О. Нагорняк**.

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2020 № 2538

3 Ця настанова відповідає документам:

- CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Керівництво щодо досліджень біоеквівалентності), опубліковане ЕМА 01.08.2010
- ЕМА/CHMP/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1», 2011 (Додаток 4 до Керівництва щодо досліджень біоеквівалентності (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Представлення даних біофармацевтичних та біоаналітичних досліджень у Модулі 2.7.1, 2012)

Ступінь відповідності – модифікований доповнений (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО на заміну настанови 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»

Зміст

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	VI
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	5
Позначки та скорочення	8
Загальні положення	11
1. Вступ	11
1.1. Основні положення	11
1.2. Генеричні лікарські засоби	11
1.3. Інші типи заяв	12
2. Сфера застосування	12
3. Законодавча база	13
4. Основний текст настанови	14
4.1. Дизайн, проведення та оцінка досліджень біоеквівалентності	14
4.1.1. Дизайн дослідження	14
4.1.2. Референтний та досліджуваний лікарські засоби	15
4.1.3. Суб'єкти дослідження	18
4.1.4. Проведення дослідження	19
4.1.5. Досліджувані характеристики	22
4.1.6. Дозування, що досліджуються	25
4.1.7. Біоаналітична методологія	28
4.1.8. Оцінка	29
4.1.9. Діючі речовини з вузьким терапевтичним індексом	34
4.1.10. Високоваріабельні діючі речовини або препарати	34
4.2. Тести на розчинення <i>in vitro</i>	35
4.2.1. Тести на розчинення <i>in vitro</i> як доповнення до дослідження біоеквівалентності	36
4.2.2. Тести на розчинення <i>in vitro</i> як підтвердження відсутності необхідності проведення дослідження <i>in vivo</i> для додаткових дозувань	36
4.3. Звіт про результати дослідження	37
4.3.1. Звіт про результати дослідження біоеквівалентності	37
4.3.2. Інші дані для включення в реєстраційне досьє	37
4.4. Заяви на зміни, що можуть бути протягом дії реєстраційного	38

посвідчення	
Додаток I.	39
Тести на розчинення і подібність профілів розчинення	
1. Загальні аспекти тесту на розчинення, що мають відношення до біодоступності	39
2. Подібність профілів розчинення	40
Додаток II	42
Вимоги до дослідження біоеквівалентності різних лікарських форм	
Додаток III	48
Процедура біоетвер на підставі БСК	
I. Вступ	48
II. Загальні вимоги	48
III. Діюча речовина	49
IV. Лікарський засіб	51
V. Лікарські засоби з фіксованою комбінацією (FCs)	53
Додаток IV	54
Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в розділі 2.7.1 Модуля 2.	
1. Вступ	54
2. Інструкції щодо заповнення та подачі таблиць	54
3. Вказівки щодо документації для процедури біоетвер на підставі БСК	55
Доповнення 1	62
Рекомендації щодо визначення абсолютної і відносної біодоступності	62
Рекомендації для супрабіодоступних препаратів	63
Доповнення 2	64
Можливість використання схеми трьох-періодного перехресного повторного дизайну для демонстрації внутрішньосуб'єктної варіабельності C_{\max}	
Доповнення 3	65
Вимоги до дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу, якщо S_{mPC} референтного лікарського засобу дозволяє приймати подрібнену / дезинтегровану таблетку (змішану або не змішану з їжею).	
Доповнення 4	66
Вимоги до дослідження біоеквівалентності лікарського засобу у лікарській формі	
• пероральний розчин (або суспензія) в однодозових пакетах, якщо випробовуваний лікарський засіб має прийматися з водою або без (або немає інформації щодо прийому води),	

• порошок або гранулят для перорального застосування в однодозових пакетах, якщо випробовуваний лікарський засіб має прийматися з водою або без.	
Доповнення 5	67
Пояснення до розділу «Розчини для орального застосування» Додатку II цієї настанови щодо умов відмови від проведення досліджень <i>in vivo</i> .	
Доповнення 6	
Пояснення щодо умов виконання пропорційності у складі лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин при подачі на державну реєстрацію кількох дозувань.	68
Національний додаток	74
Перелік редакційних змін та доповнень	
Національний додаток	80
Бібліографія	

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Визначення біодоступності та оцінка біоеквівалентності є важливими елементами при розробці та державній реєстрації лікарського засобу. Біодоступність означає швидкість і ступінь, з якою діюча речовина або її активний компонент всмоктуються в системний кровообіг і стають доступними в місці дії. За допомогою даних з біодоступності забезпечується оцінка абсорбованої фракції діючої речовини, а також надається інформація пов'язана з фармакокінетикою препарату. Біоеквівалентність означає, що за результатами належним чином проведеного дослідження підтверджена відсутність суттєвої різниці в швидкості і ступені, з якою діюча речовина або її активний компонент у фармацевтично еквівалентних або фармацевтично альтернативних препаратах стають доступними в місці дії препарату при введенні в тій же молярній дозі в аналогічних умовах. Дослідження доказу біоеквівалентності двох препаратів мають важливе значення як на етапі розробки нового препарату, так і в післяреєстраційний період.

Загальний технічний документ (CTD) [1], прийнятий у Європейському Союзі (ЄС), Сполучених Штатах Америки (США), Японії, встановлює вимоги щодо представлення даних досліджень біодоступності та біоеквівалентності у складі реєстраційного досьє на лікарський засіб. Конкретні вимоги щодо представлення цих даних у складі реєстраційного досьє [2, 13] залежать від типу реєстраційної форми лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію [3].

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460, що зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 07 жовтня 2015 року за № 1210/27655 зі змінами) (далі – наказ МОЗ № 460), передбачено надання у складі реєстраційного досьє на лікарський засіб даних випробувань, проведених для оцінки біодоступності та/або біоеквівалентності лікарських засобів [3].

В ЄС введено окрему настанову CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» [4], що містить положення загального методичного підходу до організації та оцінки досліджень біодоступності та біоеквівалентності, визначає вимоги щодо дизайну, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності для лікарських засобів

негайного вивільнення системної дії та містить рекомендації щодо процедури біоєквівалентності на підставі біофармацевтичної системи класифікації (далі – БСК). На додаток до загальної настанови в ЄС введено доповнення ЕМА/CHMP/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1» [5], в якому описано вимоги щодо представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в розділі 2.7.1 Модуля 2 реєстраційного досьє на лікарський засіб.

Крім того, в контексті процедур оцінки даних Робоча група з фармакокінетики (Pharmacokinetics Working Party (PKWP)) Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) вирішує специфічні питання стосовно фармакокінетичних досліджень та відповідні рішення відображає в документі ЕМА/618604/2008 Rev «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» [6]. Такі рішення формуються на підставі сучасних наукових знань та нормативних вимог. Питання, що розглядаються в документі [6], у деяких випадках доповнюють інформацію, викладену в настановах [4, 5]. Рішення PKWP необхідно розглядати разом з вимогами настанов [4, 5, 6], враховуючи пріоритет останнього документа, що висвітлює конкретну проблему.

З огляду на вищевикладене, є необхідність введення в Україні настанови, що містить гармонізовані з положеннями відповідних настанов ЄС та актуалізовані рекомендації щодо планування, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності, а також представлення отриманих даних і результатів дослідження у реєстраційних досьє на лікарські засоби.

Ця настанова розроблена на підставі настанов з клінічної фармакології та фармакокінетики, прийнятих в ЄС, а саме:

- CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Настанова щодо досліджень біоеквівалентності) [4],
- ЕМА/CHMP/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1» (Додаток IV до Настанови щодо досліджень біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**): Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в Модулі 2.7.1) [5],
- ЕМА/618604/2008 Rev. «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» (Питання та відповіді: Позиція щодо специфічних питань, направлених до PKWP) [6].

Ця настанова містить нові доповнення з метою удосконалення та обґрунтування підходів до проведення досліджень, враховуючи особливості

застосування лікарських засобів, що передбачено інструкцією з медичного застосування, а саме при прийомі подрібненої / дезінтегрованої таблетки (змішаної або незмішаної з їжею) (Доповнення 3); пояснення щодо умов виконання пропорційності у складі лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин при подачі на державну реєстрацію кількох дозувань (Доповнення 6). Інформація, що викладена в нових доповненнях відповідає останнім вимогам керівництва ЕМА/618604/2008 Rev. [6].

Ця настанова замінює Настанову 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності».

Настанову необхідно розглядати, враховуючи рекомендації керівництв ЕМА щодо специфічних вимог до окремих лікарських засобів (Product specific bioequivalence guidance) та керівництва ІСН ЕМА/СНМР/ІСН/493213/2018 щодо вимог до процедури біокейвер на підставі БСК (ІСН М9 guideline on biopharmaceutics classification system based biowaivers). Керівництво «ІСН М9 guideline on biopharmaceutics classification system based biowaivers» доповнює вимоги, викладені в Додатку III Настанови.

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України (далі – МОЗ).

Ця настанова буде переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» та «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» [4 - 6].

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N. Зміни і доповнення наведені у національному додатку «Перелік редакційних змін та доповнень» цієї настанови.

Настанова є рекомендаціями щодо планування та проведення досліджень біодоступності та біоеквівалентності, а також оцінки результатів досліджень та представлення відповідних результатів.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідних керівництв ЄС та інших регіонів ІСН, з якими гармонізовано розроблену настанову. Ця настанова не має сили нормативно-правового акта. Цю настанову слід розглядати як технічний документ, що містить рекомендації для заявників - власників реєстраційних посвідчень, розробників, дослідників, виробників лікарських препаратів, експертних та компетентних уповноважених регуляторних органів та/або інших зацікавлених осіб щодо виконання положень, визначених законодавством України у сфері обігу лікарських засобів. Ця настанова стосується специфічних наукових питань щодо досліджень біодоступності та біоеквівалентності. Положення цієї настанови відображають

гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, які базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

Дотримання положень цієї настанови зацікавленими сторонами сприятиме плануванню і проведенню досліджень належним чином, та полегшить проведення експертизи реєстраційних досьє, а також підвищить якість та безпеку лікарських засобів в Україні. Однак, можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) Doc. Ref. ЕМЕА/Р/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005) [10]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Дослідження біоеквівалентності
MEDICINAL PRODUCTS
Investigation of Bioequivalence

Чинна від 06.11.2020 .

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення щодо досліджень біодоступності та біоеквівалентності лікарських засобів. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовується для лікарських засобів, що розробляються, досліджуються, реєструються та виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або розробляються, досліджуються, реєструються поза межами України та імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування, проведення та оцінку випробувань та досліджень біодоступності та біоеквівалентності препаратів на етапах фармацевтичної розробки, виробництва, формування реєстраційних досьє та реєстрації, а також внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє та під час аудиту або інспектування установ, що проводять відповідні дослідження.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), що займаються розробкою препаратів, проведенням досліджень біодоступності та біоеквівалентності, формуванням реєстраційного досьє та проведенням процедур державної реєстрації лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу протоколів клінічних випробувань та відповідних матеріалів, представлених у складі реєстраційного досьє, при реєстрації (перереєстрації) та внесенні змін до реєстраційного досьє лікарських засобів, здійснюють аудит та інспектування.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128);

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Загальний технічний документ. Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості);

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants V. 2A - Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 Marketing authorisation (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2А. – Процедури реєстрації. Розділ 1 Реєстрація);

EMA/618604/2008 Rev. «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» (Питання та відповіді: Позиція щодо специфічних питань, направлених до РКWP);

EMA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005);

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії);

CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Настанова щодо досліджень біоеквівалентності);

EMA/CHMP/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1» (Додаток IV до Настанови щодо досліджень біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в Модулі 2.7.1);

ICH topic E8, CPMP/ICH/291/95 «General Considerations for Clinical Trials» (Загальні міркування щодо клінічних досліджень);

ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95 «Guideline for Good Clinical Practice» (Настанова щодо належної клінічної практики);

ICH E9, CPMP/ICH/363/96 «Statistical Principles for Clinical Trials» (Статистичні основи клінічних досліджень);

ICH E3, CPMP/ICH/137/95 «Structure and Content of Clinical Study Reports» (Структура та зміст звіту клінічного дослідження);

ICH M9, EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers» (Вимоги до біолейверу на підставі БСК);

EMA/CHMP/225411/2006 «CHMP guidance for users of the centralised procedure for generics/hybrid applications» (Настанова комісії з медичних продуктів для людини для використання при заявах на генерик/гібрид за централізованою процедурою);

Eudralex, Volume 3, ЗССЗа «Pharmacokinetic studies in man» (Фармакокінетичні дослідження на людях);

EMA, «Product specific bioequivalence guidance» (Специфічні вимоги до окремих лікарських засобів);

CPMP/EWP/280/96 Corr 1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation modified release dosage forms» (Настанова з оцінки фармакокінетики та клініки лікарських форм з модифікованим вивільненням);

EMA/CHMP/158268/2017 «Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products» (Настанова з клінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських препаратів);

CPMP/EWP/4151/00 rev 1 «Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)» (Вимоги до клінічної документації оральних інгаляційних препаратів, включаючи вимоги для доведення терапевтичної еквівалентності двох інгаляційних препаратів, що використовуються для лікування астми та хронічної обструктивної хвороби легенів);

CPMP/EWP/239/95 «Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents» (Клінічні вимоги для препаратів місцевої дії та місцевого використання, що містять відомі компоненти);

CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) «Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000» (Специфікації: процедури випробувань та критерії прийнятності. 2000);

European Pharmacopoeia. 8th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2014. (Європейська фармакопея, восьме видання);

Закон України «Про лікарські засоби»;

наказ МОЗ України від 26 серпня 2005 року № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», у редакції наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 07 жовтня 2015 року за № 1210/27655 зі змінами.

наказ МОЗ України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026, (у редакції наказу МОЗ України від 12 липня 2012 року № 523);

наказ МОЗ України від 08 грудня 2015 року № 830 «Про затвердження і введення в дію Державної Фармакопеї України (II видання)»;

наказ МОЗ України від 14 березня 2018 року № 476 «Про затвердження і введення в дію Доповнення № 2 до Державної Фармакопеї України (II видання)».

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі [4,12,13] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Діюча речовина (активний фармацевтичний інгредієнт, субстанція) (*active substance, drug, drug substance, substance* [3, 13, 17])

Будь-яка речовина або суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини. У складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики, чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Енантіомери (*enantiomers*, [12])

Сполуки, що мають таку ж молекулярну формулу, що і діюча речовина, але відрізняються від неї просторовим розташуванням атомів у молекулі та не є їх дзеркальним відображенням.

Критерії прийнятності (межі прийнятності) (*acceptance criteria, acceptance limits* [12])

Числові межі, інтервали чи інші прийнятні межі прийнятності результатів аналітичних процедур.

Лікарський засіб (*medicinal product* [13, 17]) – будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу;

До лікарських засобів належать: АФІ, продукція "in bulk; готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські

домішки до харчових продуктів.

Готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти) (*drug product, product, drug, medicine* [17]) – дозовані лікарські засоби у вигляді та стані, в якому їх застосовують, що пройшли всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи остаточне пакування.

Модифіковане вивільнення (*modified release*, [12])

Вивільнення з лікарських форм, для яких характеристики вивільнення діючої речовини (а саме часові рамки і/або місце) вибрані таким чином, щоб досягти терапевтичних цілей або зручності застосування. Ці цілі не можуть бути досягнуті при використанні лікарських форм з негайним вивільненням, таких як розчин або лікарська форма з негайним вивільненням. До твердих лікарських форм для орального застосування з модифікованим вивільненням належать лікарські препарати як з відстроченим, так і з пролонгованим вивільненням.

Негайне вивільнення (*immediate release*, [12])

Вивільнення, при якому лікарський засіб розчиняється у вмісті шлунково-кишкового тракту без відстрочки початку процесу розчинення, пролонгування процесу розчинення або пролонгування всмоктування діючої речовини.

Специфікація (*specification*, [12])

Перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та відповідні критерії прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали або інші критерії для випробувань, що описуються. У специфікації встановлюють набір критеріїв, яким повинні відповідати діюча речовина або лікарський препарат для того, щоб вони вважалися придатними для їх передбачуваного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що діюча речовина і/або лікарський препарат будуть відповідати наведеним критеріям прийнятності за умови, що випробування проведені згідно з зазначеними в цих специфікаціях аналітичними методиками. Специфікації являють собою необхідні стандарти якості, які пропонує та обґрунтовує виробник, а погоджують компетентні уповноважені органи.

Сила дії лікарського засобу (дозування) (*strenght of the medicinal product*, [13])

Вміст діючих речовин у кількісному вираженні на одиницю дози чи одиницю об'єму, чи одиницю маси відповідно до лікарської форми.

Фармацевтична еквівалентність (*pharmaceutical equivalence*, [4])

Лікарські засоби є фармацевтично еквівалентними, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих же лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівнянних стандартів.

Фармацевтична еквівалентність не обов'язково передбачає біоеквівалентність, оскільки відмінності у допоміжних речовинах та/або у процесі виробництва можуть призвести до більш швидкого чи більш повільного розчинення та/або абсорбції.

Фармацевтичні альтернативи (*pharmaceutical alternatives*, [4])

Лікарські засоби є фармацевтично альтернативними, якщо вони містять ту саму діючу речовину у вигляді різних солей, ефірів, складних ефірів, ізомерів, сумішей ізомерів, комплексів або похідних діючої речовини або відрізняються лікарською формою чи силою дії.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ANOVA	– Analysis of Variance (<i>дисперсійний аналіз</i>)
EU (ЄС)	– European Union (<i>Європейський Союз</i>)
EEA	– European Economic Area (<i>Європейська економічна зона</i>)
EMA	– The European Medicine Agency (<i>Європейське агентство з лікарських препаратів</i>)
CPMP	– Committee for Medicinal Products for Human Use (<i>Комітет з лікарських засобів для людини</i>)
CTD	– Common Technical Document (<i>Загальний технічний документ</i>)
CRF	– Case report form (<i>індивідуальна реєстраційна форма</i>)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (<i>Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини</i>)
IS	– Internal standard (<i>внутрішній стандарт</i>)
HVDP	– Highly variable drug products (<i>високоваріабельні лікарські препарати</i>)
FCs	– Fixed Combinations (<i>фіксовані комбінації, лікарські засоби з фіксованою комбінацією</i>)
GLP	– Good Laboratory Practice (<i>належна лабораторна практика</i>)
GMP	– Good Manufacturing Practice (<i>належна виробнича практика</i>)
NTID	– Narrow therapeutic index drug (<i>лікарський препарат з вузьким терапевтичним індексом</i>)
MF	– Matrix Factor (<i>матричний фактор</i>)
PKWP	– Pharmacokinetics Working Party (<i>Робоча група з фармакокінетики</i>)
Ph.Eur.	– European Pharmacopoeia (<i>Європейська Фармакопея</i>)
CV	– Coefficient of variation (<i>коефіцієнт варіації</i>)
RSD	– Relative Standard Deviation (<i>Відносне стандартне відхилення</i>)
Within-subject CV	– Within-subject coefficient of variation (<i>внутрішньосуб'єктна варіабельність</i>)

SmPC	–	Summary of Product Characteristics (<i>коротка характеристика лікарського засобу</i>)
QC	–	Quality control sample (<i>зразок контролю якості</i>)
QC media (medium)	–	Quality control media (<i>середовище, призначене для контролю якості лікарського засобу</i>)
БСК	–	Біофармацевтична система класифікації
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
СТ-Н МОЗ	–	Настанова МОЗ
США	–	Сполучені Штати Америки

Фармакокінетичні параметри

$Ae_{(0-t)}$	– загальна екскреція з сечею незміненої діючої речовини лікарського засобу з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t)
$AUC_{(0-t)}$	– площа під кривою концентрація / час з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t)
$AUC_{(0-\infty)}$	– площа під кривою концентрація/час, екстрапольована до нескінченності
$AUC_{(0-\tau)}$	– площа під кривою концентрація / час в стаціонарному стані
$AUC_{(0-72ч)}$	– площа під кривою концентрація / час з моменту введення лікарського засобу до 72-ї години
C_{max}	– максимальна концентрація аналіту ^N
$C_{max,ss}$	– максимальна концентрація аналіту ^N у стаціонарному стані
Залишкова площа (Residual area)	– екстрапольована площа ($AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}$)/ $AUC_{(0-\infty)}$
R_{max}	– максимальна швидкість екскреції з сечею
t_{max}	– час досягнення C_{max}
$t_{max,ss}$	– час досягнення $C_{max,ss}$
$t_{1/2}$	– період напіввиведення
λ_z	– константа швидкості елімінації

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Дана настанова встановлює вимоги до дизайну, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності для лікарських форм негайного вивільнення системної дії.

1. ВСТУП

1.1. Основні положення

Два лікарських засоби, що містять однакову діючу речовину, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їх біодоступності (швидкість та ступінь абсорбції) після введення в однаковій молярній дозі знаходиться в попередньо встановлених критеріях прийнятності. Ці критерії встановлюються для забезпечення порівняння характеристик лікарських засобів *in vivo*, тобто для встановлення подібності з точки зору безпеки та ефективності.

Для оцінки величини та ступеня абсорбції діючої речовини в дослідженнях біоеквівалентності звичайно використовується крива залежності концентрації від часу. Вибрані фармакокінетичні параметри та попередньо встановлені критерії прийнятності дають змогу зробити заключний висновок про біоеквівалентність порівнюваних лікарських засобів. AUC (площа під кривою концентрація/час) відображає ступінь впливу. C_{max} (максимальна концентрація в плазмі або максимум впливу) та t_{max} (час досягнення максимальної концентрації в плазмі) є параметрами, на які впливає швидкість абсорбції.

Мета цієї настанови – встановлення вимог до дизайну, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності. Також розглядається можливість використання даних *in vitro* замість досліджень *in vivo*.

1.2. Генеричні лікарські засоби

Концепція біоеквівалентності є основною для генеричних лікарських засобів відповідно до статті 10(1) Директиви 2001/83/ЕС [13] та розділу III наказу № 460 [3]^N. Метою встановлення біоеквівалентності лікарських засобів є доведення еквівалентності біофармацевтичної якості генеричного та референтного лікарських засобів, для того щоб екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного лікарського засобу, на генеричний лікарський засіб. Генеричним лікарським засобом є лікарський засіб, що має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність з референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності [13]. Різні солі, прості та складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважаються тією ж

діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються за властивостями з точки зору безпеки та/або ефективності. Крім того, різні лікарські форми негайного вивільнення орального застосування можуть розглядатися як одна й та ж сама лікарська форма.

1.3. Інші типи заяв

Представлення даних досліджень біоеквівалентності у реєстраційному досьє на лікарський засіб може вимагатися для лікарських засобів з фіксованою комбінацією, гібридних лікарських засобів, а також представлення даних досліджень біоеквівалентності може бути необхідне при внесенні змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення, включаючи зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу [3].

Приведені в даній настанові рекомендації щодо дизайну та проведення досліджень біоеквівалентності можуть також застосовуватися до порівняльних досліджень біодоступності при дослідженні різних лікарських форм (складів) під час розробки нового лікарського засобу, що містить нову хімічну сполуку, а також до порівняльних досліджень з біодоступності при заявах на зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, або для гібридних лікарських засобів [3], що ґрунтуються не лише на даних з біоеквівалентності.

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова містить рекомендації щодо досліджень біоеквівалентності лікарських засобів негайного вивільнення системної дії. Даною настановою також передбачаються умови, при дотриманні яких не вимагається проведення дослідження біодоступності (у випадку додаткового дозування лікарського засобу, див. розділ 4.1.6 цієї настанови; у випадку певних типів лікарських форм, див. Додаток II до цієї настанови; у випадку можливості застосування процедури біоверифікації на підставі БСК, див. Додаток III до цієї настанови).

Особливі рекомендації щодо досліджень біоеквівалентності препаратів з модифікованим вивільненням, трансдермальних препаратів та оральних інгаляційних препаратів приведено в інших настановах (див. розділ 3 та розділ «Нормативні посилання» цієї настанови).

Сфера застосування цієї настанови обмежується хімічними сполуками. Рекомендації щодо порівняння біологічного лікарського засобу з референтним лікарським засобом приведено в інших настановах для подібних біологічних лікарських засобів.

Дана настанова не застосовується у випадках, коли біоеквівалентність не можна продемонструвати, використовуючи концентрації діючої речовини (вихідної сполуки) чи її метаболіту, в разі обґрунтування^N. У таких виняткових випадках, якщо дослідження біоеквівалентності неможливо

провести використовуючи концентрації діючої речовини (вихідної сполуки) чи її метаболіту, в разі обґрунтування^N, проводяться дослідження лікарського засобу з фармакодинамічними або клінічними кінцевими точками згідно з вимогами відповідних керівництв щодо терапевтичного застосування.

Хоча концепція біоеквівалентності, ймовірно, може бути застосовна до рослинних лікарських засобів, основні принципи, викладені в цій настанові не застосовуються до рослинних лікарських засобів, діючі речовини яких не так добре охарактеризовані, як хімічні сполуки.

Крім того, дана настанова не включає аспекти, пов'язані із заміною генеричного лікарського засобу, оскільки це є питанням національного регулювання. В Україні вимоги щодо доведення біоеквівалентності генеричних лікарських засобів викладено в наказі № 460 [3]^N.

3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА

Ця настанова стосується матеріалів реєстраційного досьє для лікарських засобів для людини, поданих на державну реєстрацію як генеричні лікарські засоби [3]. Ця настанова також може застосовуватись при підготовці матеріалів реєстраційного досьє для лікарських засобів для людини, поданих на державну реєстрацію як лікарський засіб за повним досьє, лікарський засіб з фіксованою комбінацією, гібридний лікарський засіб, та, крім того, може застосовуватися у разі змін, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, та змін, що можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення [3].

Розглядаючи цю настанову потрібно враховувати вимоги до реєстраційного досьє у форматі STD [3], а також європейські і ІСН настанови щодо проведення клінічних випробувань та гармонізовані з ними настанови СТ-Н МОЗ^N.

Також ця настанова розглядається в поєднанні з відповідними настановами з якості та чинними рекомендаціями ЄС стосовно досліджень біодоступності та біоеквівалентності [6]^N. Лікарський засіб, що використовувався для дослідження біоеквівалентності, повинен бути виготовлений відповідно до норм GMP [11, 18].

Дослідження біоеквівалентності, що проводились в EU/EEA, мають бути проведені відповідно до Директиви 2001/20/ЄС [14]. Дослідження, що проводились за межами ЄС та призначені для реєстрації в EU/EEA мають бути проведені відповідно до стандартів, викладених в Додатку I, Директиви 2001/83/ЄС зі змінами [13].

Компанії можуть також звертатись за науковою консультацією до ЕМА для специфічних запитів, не охоплених існуючими керівництвами. В Україні передбачено консультації відповідно до вимог наказу № 460 [3] та наказу № 690 [15]^N.

4. ОСНОВНИЙ ТЕКСТ НАСТАНОВИ

4.1. Дизайн, проведення та оцінка досліджень біоеквівалентності

Кількість досліджень та їх дизайн мають бути відповідно обґрунтовані та залежати від фізико-хімічних характеристик діючої речовини, її фармакокінетичних властивостей та пропорційності складу лікарського засобу. Зокрема, слід враховувати лінійність фармакокінетики, необхідність проведення дослідження після вживання їжі та натще, потребу проведення енантіоселективного аналізу, а також відмови від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo* для додаткових дозувань (див. розділи 4.1.4, 4.1.5 та 4.1.6 цієї настанови).

В пункті 2.7.1 Модуля 2 реєстраційного дос'є слід навести перелік усіх основних досліджень, проведених для заявленого лікарського засобу, наприклад досліджень біоеквівалентності заявленого лікарського засобу (тобто, однаковий склад лікарського засобу і виробничий процес) з референтним лікарським засобом, що є на ринку ЄС або іншим обґрунтованим, відповідно до вимог наказу № 460 [3], референтним лікарським засобом^N. Інформацію щодо дослідження слід включати в перелік усіх основних досліджень, незалежно від їх результатів. Для всіх проведених досліджень слід надавати повні звіти досліджень, за винятком пілотних досліджень, для яких достатньо надати короткий огляд дослідження (відповідно до керівництва ІСН ЕЗ [19] та чинного законодавства України [15]^N). Повний звіт пілотних досліджень слід надавати за запитом. До пункту 2.7 Модуля 2 реєстраційного дос'є має бути також включено короткий огляд досліджень біоеквівалентності або порівняльних досліджень біодоступності, проведених протягом розробки лікарського засобу. Дослідження біоеквівалентності заявленого лікарського засобу з не схваленим в ЄС референтним лікарським засобом (*non-EU reference products* [2]^N), не слід подавати та включати в список досліджень (в разі подачі заявки в ЄС^N).

4.1.1. Дизайн дослідження

Дослідження має бути сплановано таким чином, щоб ефект, зумовлений лікарським засобом, можна було відрізнити від впливу інших факторів.

Стандартний дизайн

Якщо порівнюються два препарати, рекомендований рандомізований перехресний дизайн з однократним введенням дози, що включає два періоди та дві послідовності. Періоди введення лікарського засобу мають бути розділені періодом відмивання, достатнім для забезпечення концентрації діючої речовини, нижчої межі кількісного визначення біоаналітичної методики у всіх суб'єктів на початку другого періоду дослідження. Як правило, для цього необхідно не менше п'яти періодів напіввиведення.

Альтернативний дизайн

За певних обставин та за умови, що дизайн дослідження і статистичні аналізи науково обґрунтовані, у якості альтернативи можуть бути розглянуті інші добре вивчені дизайни дослідження, такі як паралельний дизайн – для речовин з дуже тривалим періодом напіввиведення, та повторний дизайн, наприклад, для речовин з високоваріабельними фармакокінетичними характеристиками (див. розділ 4.1.10 цієї настанови).

Якщо дослідження з однократним введенням дози лікарського засобу не може бути проведене за участю здорових добровольців з причин переносимості та якщо проведення такого дослідження неможливе для пацієнтів, допустимо проведення дослідження з багатократним введенням дози препарату пацієнтам.

В рідкісних випадках, коли недостатня чутливість аналітичної методики перешкоджає досить точним визначенням концентрації аналіту в плазмі після однократного введення дози препарату і коли концентрації в стаціонарному стані досить високі, щоб бути достовірно вимірними, у якості альтернативи дослідженню з однократним введенням дози препарату може бути прийнятним дослідження з багатократним введенням дози препарату. Однак, оскільки дослідження з багатократним введенням дози препарату є менш чутливим для визначення відмінностей у C_{max} , такий дизайн дослідження може бути прийнятним тільки у разі, якщо заявник може адекватно обґрунтувати, що чутливість аналітичної методики не може бути поліпшена, і неможливо достовірно виміряти концентрацію вихідної сполуки після однократного введення дози препарату, враховуючи також, що у дослідженнях біоеквівалентності допустимо застосовувати дози, які перевищують терапевтичні (див. також розділ 4.1.6 цієї настанови). Враховуючи останні розробки у біоаналітичній методології, малоймовірно, що вихідна речовина не може бути виміряна точно і правильно. Тому використання дизайну дослідження з багатократним введенням дози препарату замість дослідження з однократним введенням дози через недостатню чутливість аналітичної методики може бути прийнятним тільки у виняткових випадках.

При дослідженнях в стаціонарному стані період відмивання після введення дози препарату у першому періоді може накладатися на період встановлення стаціонарного стану при введенні другої дози препарату за умови, що цей період є досить тривалим і складає не менше п'яти періодів напіввиведення.

4.1.2. Референтний та досліджуваний лікарські засоби

Референтний лікарський засіб

В реєстраційних досьє на генеричні та гібридні лікарські засоби обов'язково має бути посилання на референтний лікарський засіб, зареєстрований на підставі повного досьє за одним із таких типів форм про державну реєстрацію лікарського засобу відповідно до вимог наказу № 460 [3]^N:

лікарський засіб за повним досьє, лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням, лікарський засіб з фіксованою комбінацією, за інформованою згодою (статті 8(3), 10a, 10b та 10c Директиви 2001/83/ЄС зі змінами [13]). Лікарський засіб, що застосовується як референтний лікарський засіб для дослідження біоеквівалентності, має відповідати вимогам наказу № 460 [3]^N з врахуванням вимог пункту 6(1) другого параграфу Директиви 2001/83/ЄС зі змінами [13]. Відповідно до пункту 6(1) другого параграфу Директиви 2001/83/ЄС лікарський засіб, що застосовується як референтний лікарський засіб, повинен бути частиною основної ліцензії на референтний лікарський засіб, включаючи його додаткові дози, лікарські форми, шляхи введення, маркування, які були проведені як зміни до реєстраційного досьє або зміни, що потребували нової реєстрації^N. Вибраний референтний лікарський засіб, що використовувався при доведенні біоеквівалентності шляхом проведення відповідних досліджень біодоступності, зазначається заявником в п. 1.2 Модуля 1 (форма заяви про державну реєстрацію лікарського засобу), а обґрунтування його вибору надається в розділі 1.5.2 «Інформація щодо генеричних, гібридних або подібних біологічних лікарських засобів» Модуля 1 реєстраційного досьє. Заявник може обрати інший лікарський засіб в якості референтного препарату при відповідному обґрунтуванні враховуючи вимоги наказу № 460 [3]^N.

В заяві про державну реєстрацію генеричного або гібридного лікарських засобу або при змінах, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, який було спочатку зареєстровано як генеричний або гібридний лікарський засіб [3], досліджувані препарати, як правило, порівнюються з відповідною лікарською формою референтного лікарського засобу, що доступний на ринках світу.

При змінах, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, зареєстрованого за повним досьє [3]^N (стаття 8(3) Директиви 2001/83/ЄС), якщо на ринку є декілька лікарських форм цього лікарського засобу, рекомендується, щоб лікарська форма, що використовувалась для первинної реєстрації лікарського засобу (яка використовувалась в клінічних дослідженнях ефективності та безпеки), використовувалась би як референтний лікарський засіб за умови, що вона доступна на ринку.

Вибір референтного лікарського засобу для дослідження біоеквівалентності є обов'язком заявника і повинен базуватись на результатах аналізу кількісного вмісту діючої речовини та даних розчинення лікарського засобу. Якщо не обґрунтовано інше, кількісний вміст діючої речовини в серії досліджуваного лікарського засобу не повинен відрізнятися більш ніж на 5 % від кількісного вмісту діючої речовини в серії референтного лікарського засобу. Кількісний вміст діючої речовини в серії досліджуваного і референтного лікарських засобів має визначатися за допомогою методики аналізу, що використовується для рутинного контролю якості досліджуваного лікарського засобу. Заявник за допомогою кількісного аналізу вмісту діючої речовини і даних розчинення

лікарських засобів повинен документально підтвердити вибір репрезентативної серії референтного лікарського засобу. При виборі серії референтного лікарського засобу для використання у дослідженні біоеквівалентності рекомендується дослідити більш ніж одну серію референтного лікарського засобу.

Досліджуваний лікарський засіб

Досліджуваний лікарський засіб, що використовується для дослідження біоеквівалентності, повинен бути репрезентативним до лікарського засобу, який буде реалізовуватися на ринку, що має бути вивчено та обґрунтовано заявником.

Наприклад, для оральних твердих лікарських форм системної дії:

а) досліджуваний лікарський засіб, як правило, слід відбирати з серії, розмір якої складає щонайменше 1/10 від промислової серії або 100000 одиниць, залежно від того, який із об'ємів більший, якщо заявником не обґрунтовано інше;

б) процес виробництва серій досліджуваного лікарського засобу, що використовуватимуться в дослідженні, має забезпечувати високий рівень гарантії того, що препарат і процес виробництва будуть відтворені в промислового масштабі;

Якщо об'єм промислової серії складає менше 100000 одиниць, для дослідження біоеквівалентності необхідно використовувати промислову серію повного обсягу.

с) характеристика та вимоги специфікації щодо критичних показників якості лікарського препарату, таких як розчинення, мають бути встановлені для досліджуваної серії, тобто серії, для якої була доведена біоеквівалентність;

д) додаткові пілотні та/або промислові серії лікарського засобу, що подаються з метою проведення відповідної реєстраційної процедури, необхідно порівнювати зі зразками серії досліджуваного лікарського засобу, для якої доведена біоеквівалентність; вони мають демонструвати подібність профілів розчинення *in vitro* за прийнятних умов проведення випробування на розчинення (див. Додаток I цієї настанови).

Порівняльні дослідження профілів розчинення слід провести для перших трьох промислових серій.

Якщо промислові серії в повному обсязі недоступні на момент подачі матеріалів досьє, заявник не повинен реалізовувати серію, поки не буде завершено порівняльне дослідження профілів розчинення.

Результати порівняльних досліджень профілів розчинення перших трьох промислових серій лікарського засобу мають бути надані заявником до компетентного органу за вимогою або при отриманні результатів

дослідження профілів розчинення, що не демонструють їх подібність (разом із запропонованим планом заходів).

Для інших лікарських форм системної дії з негайним вивільненням обґрунтування репрезентативності серії досліджуваного лікарського засобу слід проводити аналогічно.

Упаковка досліджуваних лікарських засобів

Референтний та досліджуваний лікарські засоби слід упаковувати індивідуально для кожного суб'єкта та періоду дослідження. Препарати можуть бути упаковані до їх відправки у місце дослідження або безпосередньо у місці проведення дослідження. Пакування (включаючи маркування) має бути проведено відповідно до вимог належної виробничої практики, включаючи Додаток 13 відповідного керівництва ЄС [11] та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 [18]^N. При необхідності та відповідно до національних стандартів, місце виробництва повинно мати ліцензію на виробництво досліджуваних лікарських засобів, за винятком ситуацій, коли необхідна підготовка до застосування препарату або пакування та цей процес здійснюється безпосередньо в місці проведення дослідження фахівцями, що мають повноваження [14, 15, 16]. Всі країни, в яких проводяться дослідження, мають мати стандарти не нижче вимог керівництва ЄС [11] та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 [18]^N.

Слід гарантувати можливість безпомилкової ідентифікації препарату, введеного кожному суб'єкту в кожному періоді дослідження. Тому упаковку, маркування і введення препаратів суб'єктам слід детально документувати. Така документація повинна включати опис усіх застережних заходів для попередження та виявлення потенційних помилок з дозуванням. Рекомендується використовувати етикетки з відривною частиною.

4.1.3. Суб'єкти дослідження

Кількість суб'єктів

Кількість суб'єктів, залучених у дослідження, має ґрунтуватися на відповідному розрахунку розміру вибірки. Мінімальна кількість суб'єктів, що оцінюються у дослідженні біоеквівалентності, повинна становити не менше 12 осіб.

Вибір суб'єктів

Група суб'єктів для дослідження біоеквівалентності має бути відібрана таким чином, щоб була забезпечена можливість виявлення відмінностей між препаратами. Для зменшення варіабельності, не пов'язаної з відмінностями між препаратами, дослідження, як правило, слід проводити за участю здорових добровольців, крім випадків, коли введення препарату неприйнятне для здорових добровольців з причин безпеки і призводить до того, що дослідження стає неетичним. В більшості випадків для виявлення відмінностей між препаратами

модель дослідження *in vivo* за участю здорових добровольців є прийнятною та дає змогу екстраполювати результати на інші популяції, для яких схвалено застосування референтного лікарського засобу (літні люди, діти, пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю, тощо).

Критерії включення/виключення суб'єктів мають бути чітко зазначені у протоколі дослідження. Суб'єкти дослідження мають бути у віці 18 років та старші і переважно мати індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м².

Скринінг суб'єктів дослідження щодо можливості їх участі у дослідженні слід проводити за даними клінічних лабораторних тестів, історії хвороб та медичного обстеження. Залежно від фармакотерапевтичної групи, до якої належить лікарський засіб, та його профілю безпеки може бути потрібне проведення спеціальних медичних досліджень та вжиття застережних заходів до, під час і після завершення дослідження. Суб'єкти дослідження можуть бути будь-якої статі; однак у кожному конкретному випадку слід враховувати ризик для жінок репродуктивного віку. Бажано, щоб суб'єкти дослідження не палили і не мали в анамнезі алкогольної залежності або залежності від лікарських засобів. У деяких випадках з міркувань безпеки або з фармакокінетичних причин слід передбачати фенотипування та/або генотипування суб'єктів дослідження.

При паралельному дизайні дослідження групи суб'єктів мають порівнюватися за всіма відомими показниками, що можуть вплинути на фармакокінетику діючої речовини (наприклад, вік, маса тіла, стать, етнічне походження, паління, прискорений/уповільнений метаболізм). Це є важливою передумовою для отримання достовірних результатів у таких дослідженнях.

Якщо відомо, що досліджувана діюча речовина має побічні ефекти, а фармакологічні ефекти або ризики вважаються неприйнятними для здорових добровольців, як суб'єкти в дослідження можуть бути включені пацієнти (хворі), за умови вжиття необхідних застережних заходів та встановлення відповідного нагляду.

4.1.4. Проведення дослідження

Стандартизація

Щоб звести до мінімуму варіабельність усіх пов'язаних з випробуванням факторів, за винятком тих, що зумовлені досліджуваними лікарськими засобами, умови проведення дослідження необхідно стандартизувати. Тому рекомендовано стандартизувати дієту, вживання рідини і фізичне навантаження.

Має бути встановлено час доби прийому їжі. Суб'єкти дослідження не повинні вживати їжу щонайменше за 8 годин до прийому лікарських засобів, якщо не обґрунтовано інше. Оскільки споживання рідини може вплинути на проходження через шлунок лікарських форм для орального застосування, досліджуваний та референтний лікарські засоби слід запивати стандартизованим об'ємом рідини (не менше 150 мл). Рекомендовано пити воду за бажанням, за

винятком 1 години до і після прийому лікарського засобу; вживання їжі заборонено щонайменше протягом 4 годин після прийому лікарського засобу. Їжа, що вживається після прийому препарату, має бути стандартизована за складом і часом прийому протягом достатнього періоду часу (наприклад, протягом 12 год).

Якщо дослідження має проводитися після вживання їжі, прийом лікарського засобу по відношенню до їжі рекомендується здійснювати відповідно до SmPC референтного лікарського засобу. Якщо в SmPC референтного лікарського засобу відсутні специфічні вимоги, рекомендується, щоб суб'єкти почали вживати їжу за 30 хвилин до прийому лікарського засобу і тривалість вживання цієї їжі має становити 30 хвилин.

Оскільки біодоступність діючої речовини при застосуванні лікарської форми може залежати від тривалості проходження через шлунково-кишковий тракт та від інтенсивності регіонарного кровотоку, може бути потрібне стандартизування положення тіла і фізичного навантаження суб'єкта дослідження.

Протягом відповідного періоду до і під час дослідження суб'єкти мають утримуватися від вживання їжі та напоїв, що можуть вплинути на функції серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту, функцію печінки або нирок (наприклад алкогольних напоїв або певних фруктових соків, таких як грейпфрутовий сік). Суб'єктам не слід приймати будь-які інші супутні лікарські засоби (в тому числі рослинні лікарські засоби) протягом відповідного періоду до дослідження і під час дослідження. Проте застосування протизаплідних засобів дозволено. Якщо не можна уникнути прийому супутніх лікарських засобів і суб'єкти приймають ці засоби, наприклад, для усунення таких побічних ефектів, як головний біль, їх застосування обов'язково необхідно зареєструвати (із зазначенням дози та часу введення) та дослідити можливий їх вплив на результат дослідження. В рідкісних випадках з міркувань безпеки або переносимості усім суб'єктам дослідження призначають супутні лікарські засоби (наприклад опіюїдні антагоністи, протиблювотні засоби). У такому випадку обов'язково слід дослідити ризик впливу потенційної лікарської взаємодії чи біоаналітичної інтерференції на результати дослідження.

Лікарські засоби, що відповідно до SmPC референтного лікарського засобу використовуються виключно в комбінації з іншим препаратом (наприклад, певні інгібітори протеази приймаються виключно у комбінації з ритонавіром), можуть досліджуватися або у вказаній комбінації, або без застосування супутнього лікарського засобу.

В дослідженнях біоеквівалентності ендогенних речовин, слід по можливості контролювати фактори, що можуть вплинути на базовий рівень ендогенних речовин (наприклад, суворий контроль дотримання дієти).

Час відбору проб

Для адекватного опису профілю концентрація/час необхідно відбирати достатню кількість проб. Для забезпечення достовірної оцінки максимального впливу (піка експозиції) слід передбачати частий відбір проб у проміжку часу, максимально наближеного до прогнозованого t_{\max} . Зокрема, графік відбору проб має бути побудований таким чином, щоб уникнути ситуації, при якій C_{\max} стане першою точкою на кривій концентрація/час. Також графік відбору проб повинен досить тривало охоплювати криву концентрація/час, щоб забезпечити надійну оцінку ступеню впливу. Це досягається, коли $AUC_{(0-t)}$ охоплює не менше 80% $AUC_{(0-\infty)}$. Для достовірної оцінки константи швидкості елімінації (що необхідна для надійної оцінки $AUC_{(0-\infty)}$) протягом періоду лог-лінійної фази елімінації слід відбирати не менше трьох-чотирьох проб. Оскільки для лікарських форм з негайним вивільненням фаза абсорбції не перевищує 72 години, то для порівняння ступеня впливу як альтернатива $AUC_{(0-t)}$ може використовуватися AUC , визначена для 72 годин ($AUC_{(0-72\text{год})}$). Тому для будь-якої лікарської форми з негайним вивільненням незалежно від періоду напіввиведення, здійснювати відбір проб протягом періоду більше 72 годин не вважається потрібним.

У дослідженнях з багатократним введенням дози для правильного визначення $AUC_{(0-\tau)}$ слід відбирати пробу безпосередньо (протягом 5 хв) перед введенням лікарського засобу, а останню пробу – протягом 10 хвилин від номінального часу інтервалу дозування, тобто інтервалу між введеннями лікарського засобу.

Якщо як біологічна рідина використовується сеча, її, як правило, збирають протягом не менше трьох $t_{1/2}$. Проте, відповідно до рекомендацій з відбору проб плазми, збір сечі протягом більше ніж 72 години проводити не слід. Якщо необхідно визначити швидкість виведення, інтервали між зборами проб впродовж фази абсорбції мають бути, по можливості, якомога коротшими (див. також розділ 4.1.5 цієї настанови).

Для ендогенних речовин графік відбору проб повинен дати змогу характеризувати їх базовий профіль для кожного суб'єкта в кожному періоді дослідження. Як правило, базовий профіль визначається на 2 – 3 зразках, відібраних до введення лікарського засобу. В інших випадках, щоб врахувати циркадні коливання базового вмісту ендогенної речовини, відбір проб слід проводити через регулярні проміжки часу протягом 1-2 днів до введення лікарського засобу (див. розділ 4.1.5 цієї настанови).

Умови натще або після прийому їжі

Дослідження біоеквівалентності, як правило, слід проводити натще, оскільки ця умова вважається найбільш чутливою до виявлення потенційної відмінності між препаратами. Якщо в SmPC референтного лікарського препарату рекомендується його приймати натще або незалежно від вживання їжі, дослідження біоеквівалентності потрібно проводити в умовах натще. Якщо в

SmPC референтного лікарського препарату рекомендується його приймати тільки після вживання їжі, дослідження біоеквівалентності слід проводити після вживання їжі.

Проте для препаратів із специфічними властивостями лікарської форми (наприклад, мікроемульсії, тверді дисперсії) дослідження біоеквівалентності проводяться як натще, так і після вживання їжі, крім випадків, коли препарат слід приймати виключно натще або виключно після вживання їжі.

Якщо потрібна інформація як у стані натще, так і після вживання їжі, прийнятно проводити або два окремі перехресні дослідження з двома періодами, або одне перехресне дослідження з чотирма періодами.

У дослідженнях, коли прийом лікарського засобу здійснюється після вживання їжі, склад їжі повинен відповідати рекомендаціям SmPC для референтного лікарського засобу. Якщо в SmPC референтного лікарського засобу відсутні особливі рекомендації з цього приводу, то їжа має бути висококалорійною (приблизно від 800 до 1000 кілокалорій), з високим вмістом жирів (приблизно 50% від загального вмісту калорій). На білки має відводитися близько 150 кілокалорій, на вуглеводи – 250 кілокалорій і на жири – 500 – 600 кілокалорій. Склад їжі відносно вмісту білків, вуглеводів і жирів має бути описаний (у грамах, абсолютному і відносному (%) вмісту калорій).

4.1.5. Досліджувані характеристики

Фармакокінетичні параметри

Для оцінки фармакокінетичних параметрів необхідно використовувати фактичний час відбору проб. У дослідженнях біоеквівалентності після однократного введення дози лікарського засобу слід визначати $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, залишкову площу, C_{max} та t_{max} . У дослідженнях біоеквівалентності з періодом відбору проб протягом 72 годин і з визначенням концентрації у точці 72 години немає необхідності розраховувати $AUC_{(0-\infty)}$ і залишкову площу; досить вказати у звіті AUC , усічену в точці 72 години, $AUC_{(0-72год)}$. Додатково можуть бути представлені такі параметри, як константа швидкості елімінації (λ_z) і $t_{1/2}$.

У дослідженнях визначення біоеквівалентності у стаціонарному стані лікарських форм з негайним вивільненням слід визначати $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$.

При використанні сечі, як біологічної рідини, необхідно визначати $Ae_{(0-t)}$, і, якщо можливо, R_{max} .

Для визначення фармакокінетичних параметрів у дослідженнях біоеквівалентності необхідно використовувати некомпартментальні методи. Застосування компартментальних методів для оцінки параметрів неприйнятне.

Вихідна сполука чи її метаболіти

Загальні рекомендації

Загалом оцінка біоеквівалентності має базуватися на вимірюванні концентрацій вихідної сполуки, оскільки C_{\max} вихідної сполуки зазвичай більш чутливе до виявлення відмінностей ступеня абсорбції між лікарськими засобами, ніж C_{\max} метаболіту.

Неактивні пролікарські засоби (inactive pro-drugs)

Для неактивних пролікарських засобів також рекомендується проводити дослідження біоеквівалентності вихідної сполуки. Немає необхідності визначати концентрацію активного метаболіту. Проте деякі пролікарські засоби можуть мати низькі концентрації в плазмі і швидко виводитись із кровотоку, що ускладнює доведення біоеквівалентності вихідної сполуки. У цьому випадку допускається доводити біоеквівалентність основного активного метаболіту без вимірювання концентрацій вихідної сполуки. У контексті цієї настанови вихідна сполука може вважатися неактивним пролікарським засобом, якщо внесок такої сполуки у клінічну ефективність відсутній або дуже низький.

Використання даних метаболітів на заміну даним активної вихідної сполуки

Використання даних метаболітів на заміну даним активної вихідної сполуки не рекомендується. Така заміна можлива лише у разі, якщо заявник може належним чином обґрунтувати, що чутливість аналітичної методики вимірювання вихідної сполуки не може бути покращена та що після введення однократної дози лікарського засобу надійно виміряти концентрацію вихідної сполуки не можливо, беручи до уваги, що у дослідженнях біоеквівалентності дозволяється використання вищої однократної дози (див. також розділ 4.1.6 цієї настанови). Зважаючи на останні розробки в біоаналітичній методології, малоймовірно, що вихідну сполуку не можна виміряти достовірно і точно. Тому використання даних метаболіту на заміну даним активної вихідної сполуки може бути прийнятним лише у виняткових випадках. При використанні такої заміни заявник зобов'язаний надати усі дані, які підтверджують, що вплив метаболіту відображає вплив вихідної сполуки і що в терапевтичних дозах утворення метаболіту не є насичуваним процесом.

Енантіомери

Для визначення енантіомерів, як правило, прийнятне використання ахіральних біоаналітичних методик. Проте концентрацію індивідуальних енантіомерів слід вимірювати, коли виконуються **всі** нижчезазначені умови:

- (1) енантіомери виявляють різну фармакокінетику;

- (2) енантіомери виявляють виражені відмінності у фармакодинаміці;
- (3) відмінність у ступені впливу (AUC) енантіомерів обумовлена різницею у швидкості абсорбції.

Концентрацію кожного енантіомера потрібно вимірювати, якщо всі вищезазначені умови виконуються або відомості про них відсутні. Якщо фармакологічно активним є тільки один із енантіомерів, а фармакологічна активність іншого енантіомера низька або повністю відсутня, достатньо підтвердити біоеквівалентність тільки активного енантіомера.

Використання даних про екскрецію з сечею

Якщо неможливо достовірно виміряти профіль концентрація/час вихідної сполуки в плазмі, то для визначення ступеня впливу як заміна даних концентрації в плазмі можуть бути використані дані про екскрецію з сечею. Проте використання даних про екскрецію з сечею для оцінки максимуму впливу має бути ретельно обґрунтовано. Якщо можна визначити достовірне значення C_{\max} у плазмі, то для оцінки біоеквівалентності ці дані слід надати з даними про ступінь впливу, отриманими при використанні сечі. При використанні даних про екскрецію з сечею заявник має надати усі наявні дані, які підтверджують, що екскреція з сечею відображає вплив у плазмі.

Ендогенні речовини

Якщо досліджувана діюча речовина є ендогенною, розрахунок фармакокінетичних параметрів слід проводити з використанням поправки на її базовий рівень, щоб розраховані фармакокінетичні параметри стосувалися додаткових концентрацій, отриманих внаслідок прийому лікарського засобу. За умови прийнятної переносимості дози лікарського засобу і якщо додаткову концентрацію ендогенної речовини, що перевищує базову концентрацію, яка досягається після прийому лікарського засобу, можна надійно визначити, в дослідженні біоеквівалентності ендогенних лікарських засобів допускається введення доз, що перевищують терапевтичні дози. Якщо після введення різних доз конкретної ендогенної речовини різниця у впливі раніше не була встановлена, її слід визначати або в ході пілотного дослідження, або в рамках (як частина) основного дослідження біоеквівалентності, використовуючи різні дози референтного лікарського засобу для забезпечення того, щоб доза, яка використовувалась для дослідження біоеквівалентності, давала змогу виявити потенційні відмінності між лікарськими засобами.

Точний метод для корекції базового рівня ендогенної речовини має бути заздалегідь визначений і обґрунтований в протоколі дослідження. Переважно слід застосовувати стандартний метод віднімання: віднімається або середня концентрація ендогенної речовини, визначена до прийому лікарського засобу,

або AUC ендогенної речовини, визначена до прийому лікарського засобу. В рідких випадках поправка на базовий рівень може не знадобитися, коли концентрація ендогенної речовини, визначена після прийому лікарського засобу, суттєво перевищує базову концентрацію.

У дослідженнях біоеквівалентності ендогенних речовин не можна безпосередньо оцінити наявність впливу попередньої терапії (ефект переносу), тому з обережністю слід підходити до вибору періоду відмивання, який має бути достатньо тривалим.

4.1.6. Дозування, що досліджуються

Якщо на державну реєстрацію лікарського засобу подається кілька дозувань досліджуваного лікарського засобу, то залежно від пропорційності складу в різних дозуваннях та інших властивостей препарату, описаних нижче, може бути достатньо проведення дослідження біоеквівалентності тільки на одному або двох дозуваннях. Вибір досліджуваного (-них) дозування (-нь) залежить від лінійності фармакокінетики діючої речовини.

У разі нелінійної фармакокінетики (тобто непропорційне збільшення AUC зі збільшенням дози лікарського засобу) між різними дозуваннями препарату може бути різниця у чутливості визначення потенційних відмінностей між порівнюваними лікарськими засобами. У контексті цієї настанови фармакокінетика вважається лінійною, якщо різниця між відкоригованими відносно дози середніми AUC при порівнянні досліджуваного дозування (тобто дозування, що планується для дослідження біоеквівалентності) і дозування, для якого розглядається можливість не проводити дослідження еквівалентності *in vivo*, становить не більше 25 %. Для оцінки лінійності заявник повинен критично оцінити всі доступні для загального користування опубліковані дані, що стосуються пропорційності дозування. Лінійність підтверджується, якщо відмінності між скоригованими відносно дози AUC знаходяться в межах $\pm 25\%$.

Якщо було доведено біоеквівалентність для дозування (-нь), найбільш чутливого (-их) для виявлення потенційних відмінностей між порівнюваними лікарськими засобами, то для іншого (-их) дозування (-нь) дослідження еквівалентності *in vivo* може не проводитися.

Загальні критерії відмови від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo*

В разі заяви про відмову від проведення дослідження еквівалентності *in vivo* для заявленого (-их) додаткового (-их) дозування (-ь) мають бути виконані такі вимоги:

- a) технологічний процес для різних дозувань препарату є однаковим;
- b) якісний склад різних дозувань препарату є однаковим;
- c) склад різних дозувань препарату кількісно пропорційний, тобто співвідношення між кількістю кожної допоміжної речовини та кількістю

діючої (-их) речовини (-ин) однакове для всіх дозувань (для препаратів негайного вивільнення ця вимога не стосується компонентів покриття, оболонки капсул, барвників та ароматизаторів).

У разі наявності деяких відхилень у кількісній пропорційності складу, умова с) вважається виконаною, якщо для досліджуваного дозування і дозування (-нь), для якого (-их) розглядається питання відмови у проведенні дослідження еквівалентності *in vivo*, виконуються умови і) та ii) **або** виконуються умови і) та iii):

- i) вміст діючої (-их) речовини (-н) становить менше 5% від маси ядра таблетки або маси вмісту капсули;
- ii) вміст різних допоміжних речовин ядра таблетки або вмісту капсули є однаковим для розглянутих дозувань, і змінюється тільки вміст діючої речовини;
- iii) вміст наповнювача змінюється залежно від вмісту діючої речовини; кількість інших допоміжних речовин ядра таблетки або вмісту капсули залишається незмінним;

d) відповідні дані розчинення *in vitro* мають підтверджувати відсутність необхідності проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo* для додаткового дозування (див. розділ 4.2 цієї настанови).

Лінійна фармакокінетика

Для лікарських засобів, що відповідають умовам, зазначеним в (a – d), достатньо підтвердити біоеквівалентність тільки для одного дозування лікарського засобу.

Як правило, дослідження біоеквівалентності слід проводити для найвищого дозування. Для лікарських засобів з лінійною фармакокінетикою і за умови високої розчинності діючої речовини (див. Додаток III цієї настанови) прийнятно проводити дослідження біоеквівалентності на дозуванні, нижчому за максимальне. Вибір нижчого дозування також може бути обґрунтований з причин безпеки/переносимості, коли введення максимального дозування неприйнятне для здорових добровольців. Крім того, якщо чутливість аналітичної методики перешкоджає досить точному вимірюванню концентрації аналіту в плазмі після однократного введення максимального дозування лікарського засобу, може бути вибрана більша доза (перевага надається використанню декількох таблеток максимального дозування). Вибрана доза може бути вищою за максимальну терапевтичну дозу тільки у разі, якщо така доза добре переноситься здоровими добровольцями і відсутні обмеження з абсорбції або розчинності при цій дозі.

Нелінійна фармакокінетика

Для лікарських засобів з нелінійною фармакокінетикою, що характеризується більш ніж пропорційним збільшенням AUC зі збільшенням дози лікарського

засобу в діапазоні терапевтичних доз, дослідження біоеквівалентності, як правило, слід проводити для максимального дозування. Як і у разі лікарських засобів з лінійною фармакокінетикою, вибір меншого дозування може бути обґрунтований, якщо максимальне дозування не можна вводити здоровим добровольцям з причин безпеки/переносимості. У разі проблем з чутливістю аналітичної методики аналогічно лікарським засобам з лінійною фармакокінетикою також дозволяється використання більш високих доз лікарських засобів із нелінійною фармакокінетикою.

Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів, для яких характерне менш ніж пропорційне збільшення AUC зі збільшенням дози лікарського засобу в діапазоні терапевтичних доз, в більшості випадків слід проводити як для максимального, так і для мінімального дозування (або для дозування, фармакокінетика якого знаходиться в лінійному діапазоні), тобто у цьому випадку слід проводити два дослідження біоеквівалентності. Якщо нелінійність фармакокінетики не спричинена обмеженою розчинністю діючої речовини, а спричинена, наприклад, насиченням транспортерів, за умови виконання вищевказаних умов від а) - d) та якщо досліджуваній і референтній лікарські засоби не містять будь-яких допоміжних речовин, що можуть вплинути на моторику шлунково-кишкового тракту або транспортні білки, достатньо провести дослідження біоеквівалентності для найменшого дозування (або дозування, фармакокінетика якого знаходиться в лінійному діапазоні).

Вибір інших дозувань лікарського засобу може бути обґрунтований, якщо через проблеми із чутливістю аналітичної методики не можна провести дослідження для найменшого дозування, а застосування найвищого дозування здоровим добровольцям неможливе з причин безпеки/переносимості.

Підхід брикетингу

Якщо дослідження біоеквівалентності необхідно провести більше ніж на двох дозуваннях, наприклад, через відхилення від пропорційності складу, можна використовувати так званий підхід брикетингу. У цьому випадку може бути прийнятне проведення двох досліджень біоеквівалентності, за умови що обрані дозування є екстремумами (крайні точки), наприклад, найвище і найменше дозування або два дозування, що найбільше відрізняються за складом, і тому будь-які відмінності у складі інших дозувань охоплюються двома проведеними дослідженнями.

Якщо оцінку біоеквівалентності необхідно провести у стані натще і після вживання їжі та для двох дозувань через нелінійну абсорбцію або відхилення від пропорційності складу, достатньо провести дослідження натще і після вживання їжі тільки для одного дозування. Відсутність необхідності проведення дослідження біоеквівалентності натще або після вживання їжі для інших дозувань лікарського засобу може бути обґрунтовано попередніми результатами та/або фармакокінетичними даними досліджуваного дозування із дослідження, проведеного натще і після вживання їжі. При виборі дизайну (натще або після

вживання їжі) для дослідження іншого (-их) дозування (-нь) перевага надається умовам, які є найбільш чутливими для виявлення відмінностей між порівнюваними лікарськими засобами.

Лікарський засіб з фіксованою комбінацією

Умови пропорційності складу повинні виконуватися відносно всіх діючих речовин фіксованих комбінацій. При розрахунку вмісту кожної діючої речовини у фіксованій комбінації інша (-і) діюча (-і) речовина (-и) розглядається як допоміжна речовина. У разі двошарових таблеток кожний шар може розглядатися окремо.

4.1.7. Біоаналітична методологія

Біоаналітичну частину досліджень біоеквівалентності потрібно проводити відповідно до принципів Належної лабораторної практики (GLP). В той же час, оскільки біоаналітичні дослідження за участю людини не входять у сферу дії принципів GLP, місця проведення біоаналітичної частини досліджень не підлягають моніторингу в рамках національної програми відповідності принципам GLP.

Для отримання достовірних результатів, що можуть бути задовільно інтерпретовані, необхідно належним чином охарактеризувати біоаналітичні методики, що використовуються, повністю їх валідувати і задокументувати. У кожній серії аналітичних циклів у рамках дослідження слід проводити валідацію методики з використанням зразків контролю якості.

До характеристик біоаналітичної методики, необхідних для забезпечення прийнятності її виконання і достовірності отриманих результатів аналізу, належать: селективність, нижня межа кількісного визначення, функція відгуку (характеристика калібрувальної кривої), правильність, прецизійність і стабільність.

Оскільки концентрації до прийому лікарського засобу мають визначатися при 5% від C_{\max} або нижче, нижня межа кількісного визначення методики має становити $1/20$ від C_{\max} або нижче (див. розділ 4.1.8 «Ефекти переносу» цієї настанови).

Проведення повторного аналізу досліджуваних зразків має бути заздалегідь передбачено протоколом дослідження (та/або в стандартних операційних процедурах) до фактичного початку аналізу зразків. Як правило, повторний аналіз досліджуваних зразків через фармакокінетичні причини неприйнятний. Це особливо важливо для дослідження біоеквівалентності, оскільки може вплинути на результат такого дослідження.

Аналіз зразків слід проводити за умови відсутності інформації щодо схеми рандомізації досліджуваних препаратів.

4.1.8. Оцінка

У дослідженнях біоеквівалентності фармакокінетичні параметри, як правило, **не можуть** бути скориговані з урахуванням відмінностей у кількісному визначенні вмісту діючої речовини між серіями досліджуваного та референтного лікарських засобів. Однак у виняткових випадках, коли неможливо знайти серію референтного лікарського засобу, для якої кількісний вміст діючої речовини відрізняється менше ніж на 5% від кількісного вмісту діючої речовини в серії досліджуваного лікарського засобу (див. розділ 4.1.2 цієї настанови), може бути прийнятною поправка на вміст. Використання поправки на вміст діючої речовини має бути заздалегідь передбачено в протоколі дослідження та обґрунтовано включенням до протоколу дослідження результатів кількісного визначення вмісту діючої речовини у серіях досліджуваного та референтного лікарських засобів.

Облік суб'єктів дослідження

В ідеалі всі суб'єкти дослідження, що приймали лікарський засіб, мають бути включені в статистичний аналіз, за винятком суб'єктів перехресного дослідження, для яких відсутні прийнятні для оцінки дані як для досліджуваного, так і для референтного лікарських засобів (або суб'єктів в дослідженні з паралельними групами, для яких відсутні прийнятні для оцінки дані одного періоду).

Дані, отримані від усіх суб'єктів дослідження, слід обробляти однаково. Неприпустимо передбачати протоколом дослідження включення в аналіз даних «запасних» суб'єктів для заміни даних суб'єктів, які були виключені. Навіть якщо в ході дослідження суб'єкти не вибували із дослідження, слід передбачити включення в аналіз усіх суб'єктів дослідження, що приймали лікарський засіб.

У дослідженні з більш ніж двома введеннями (наприклад, дослідження з трьома періодами з двома референтними лікарськими засобами (один із ЄС, а другий зі США), або дослідження з чотирма періодами, що включає прийом досліджуваного і референтного лікарських засобів натще та після вживання їжі) слід проводити аналіз для кожного порівняння, за винятком даних, що не стосуються цього порівняння.

Причини для виключення суб'єкта із аналізу

Для об'єктивної оцінки результатів рандомізованих досліджень необхідно, щоб нагляд за усіма суб'єктами дослідження та введення їм препаратів здійснювалися за однаковими правилами. Ці правила не повинні залежати від досліджуваного лікарського засобу або результату, тому рішення про виключення суб'єкта дослідження зі статистичного аналізу необхідно приймати перед початком біоаналізу.

В принципі, будь-яка причина може бути критерієм виключення суб'єкта дослідження із аналізу, якщо вона заздалегідь передбачена протоколом дослідження, а рішення про виключення суб'єкта прийняте перед початком біоаналізу зразків. Однак виключення даних суб'єкта із аналізу слід уникати, оскільки потужність дослідження зменшуватиметься, а для оцінки необхідно мати дані мінімум 12 суб'єктів дослідження.

Прикладами причин для виключення результатів, отриманих у суб'єкта дослідження, із аналізу можуть бути такі явища, як блювання або діарея у ході проведення окремого періоду дослідження, що можуть зробити профіль концентрація/час недостовірним. У виняткових випадках, причиною для виключення суб'єкта із аналізу може бути супутнє застосування інших лікарських засобів.

Критерії виключення суб'єкта дослідження із аналізу мають бути заздалегідь описані у протоколі дослідження. Якщо виникає ситуація, що підпадає під критерій виключення суб'єкта дослідження із аналізу, про це має бути зазначено в індивідуальній реєстраційній формі (case report form - CRF) під час проведення дослідження. Виключення суб'єктів дослідження із аналізу на підставі цих заздалегідь визначених критеріїв має бути чітко відображено у звіті дослідження та надано перелік таких випадків.

Оскільки неможливо відрізнити ефекти препарату від інших ефектів, що впливають на фармакокінетику, виключення даних тільки на підставі статистичного аналізу або тільки з фармакокінетичних причин не прийнятне.

Винятками з цього правила є такі:

1) суб'єкти дослідження, в плазмі яких концентрація референтного лікарського засобу не піддається вимірюванню або вимірюється тільки в дуже низьких кількостях. Концентрація референтного лікарського засобу в плазмі суб'єкта дослідження вважається дуже низькою, якщо його AUC становить менше 5% від середнього геометричного значення AUC для референтного лікарського засобу (розрахованого без врахування даних суб'єкта дослідження, виключеного із аналізу). Виключення даних з цієї причини може бути прийнятним тільки у виняткових випадках і в цілому може ставити під сумнів достовірність проведеного дослідження;

2) суб'єкти з ненульовою базовою концентрацією, що перевищує 5% від C_{max} . Такі дані слід виключити із розрахунку біоеквівалентності (див. нижче Ефект переносу).

Для лікарських форм з негайним вивільненням вищезазначене може бути результатом недотримання суб'єктом умов дослідження та недостатнього періоду відмивання, відповідно. Ситуації, зазначеної у пункті 1) можна уникнути, якщо перевіряти ротову порожнину суб'єктів після прийому лікарського засобу для контролю проковтування суб'єктами препарату. Ситуації, зазначеної у пункті 2) можна уникнути, якщо передбачити достатній період

відмивання дизайном дослідження. Біологічні зразки суб'єктів, які були виключені зі статистичного аналізу, потрібно аналізувати, а їх результати представити у звіті дослідження (див. пункт «Представлення даних»).

Як зазначено в розділі 4.1.4 цієї настанови, $AUC_{(0-t)}$ має охоплювати не менше 80% від $AUC_{(0-\infty)}$. Якщо це правило не виконується, суб'єкти не повинні виключатися із статистичного аналізу. Однак, якщо $AUC_{(0-t)}$ охоплює менше 80% від $AUC_{(0-\infty)}$ для більш ніж 20% випадків, необхідно розглянути питання правильності такого дослідження. Цей підхід не застосовується до досліджень, в яких тривалість періоду відбору біологічних зразків становить 72 години і більше, а замість $AUC_{(0-t)}$ використовується $AUC_{(0-72 \text{ год})}$.

Параметри, що будуть аналізуватися, і межі прийнятності

При дослідженні біоеквівалентності з однократним введенням дози параметри, які необхідно аналізувати, це $AUC_{(0-t)}$ або, за необхідності, $AUC_{(0-72 \text{ год})}$, та C_{\max} . Для цих параметрів 90% довірчий інтервал для співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів має бути в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%. Щоб потрапити в діапазон прийнятності, потрібно, щоб нижня межа була 80.00 % при округленні до двох знаків після коми, а верхня межа була 125.00 % при округленні до двох знаків після коми.

При дослідженні біоеквівалентності форм з негайним вивільненням у стаціонарному стані $AUC_{(0-\tau)}$ і $C_{\max,ss}$ потрібно аналізувати з використанням такого ж самого діапазону прийнятності.

В окремих випадках, коли використовуються дані екскреції з сечею, $Ae_{(0-t)}$ слід аналізувати з використанням вказаного вище діапазону прийнятності для $AUC_{(0-t)}$. R_{\max} слід аналізувати, використовуючи такий же діапазон прийнятності як і для C_{\max} .

Статистична оцінка t_{\max} не вимагається. Однак, якщо швидке вивільнення заявляється як клінічно значиме і важливе для початку дії лікарського засобу, або воно пов'язане з побічними ефектами, то не повинно бути ніякої очевидної різниці в медіані t_{\max} та в варіабельності цього показника між досліджуваним і референтним лікарськими засобами.

В особливих випадках для лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном може бути потрібно звузити діапазон прийнятності для AUC (див. розділ 4.1.9 цієї настанови). Крім того, в особливих випадках для високоваріабельних лікарських засобів діапазон прийнятності для C_{\max} може бути розширений (див. розділ 4.1.10 цієї настанови).

Статистичний аналіз

Оцінка біоеквівалентності ґрунтується на 90% довірчих інтервалах для співвідношення середніх геометричних розглянутих параметрів

(досліджуваний/референтний засіб). Цей метод еквівалентний для двох односторонніх критеріїв при нульовій гіпотезі біоеквівалентності при 5% рівні значимості.

Фармакокінетичні параметри після розгляду необхідно аналізувати з використанням моделі ANOVA. Аналіз слід проводити після логарифмічного перетворення даних. Довірчий інтервал для різниці між препаратами в логарифмічно перетвореній шкалі отримують з використанням моделі ANOVA. Цей довірчий інтервал потім назад перетворюється для отримання очікуваного довірчого інтервалу для співвідношення за вихідною шкалою. Застосування непараметричного аналізу не прийнятне.

Точну модель, що буде використовуватися для аналізу, необхідно заздалегідь вказати в протоколі. Статистичний аналіз має брати до уваги джерела змінних, що, як можна об'єктивно припустити, впливають на кінцеву змінну. Умови, що використовуються в моделі ANOVA, це зазвичай послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Для всіх умов бажано використовувати фіксовані ефекти, а не випадкові.

Ефект переносу

Тест на вплив ефекту переносу не вважається значимим, і на підставі такого тесту не слід приймати будь-які рішення щодо аналізу (наприклад, аналізу тільки першого періоду). Можливий вплив ефекту переносу можна безпосередньо розглядати при вивченні концентрацій у плазмі до введення в другому періоді (і пізніше, якщо необхідно).

Якщо є будь-які суб'єкти, для яких концентрація до введення препарату вище ніж 5% від значення C_{\max} для суб'єкта в цьому періоді, то статистичний аналіз варто проводити без даних цього суб'єкта, що випадають для цього періоду. У другому періоді дослідження це приведе до вилучення цього суб'єкта з аналізу. Дослідження не буде вважатися прийнятним, якщо ці виключення призведуть до участі менш ніж 12 суб'єктів дослідження, яких можна оцінювати. Цей підхід не застосовується до ендогенних лікарських засобів.

Двохетапний дизайн

Допустимо використовувати двухетапний дизайн дослідження при спробі довести біоеквівалентність. Дослідження буде проведено для початкової групи суб'єктів дослідження, та їх дані будуть аналізуватися. Якщо біоеквівалентність не буде доведена, додаткову групу можна набрати, а результати, отримані в обох групах, об'єднати в остаточному аналізі. Якщо цей підхід приймається, обов'язково необхідно вжити відповідних кроків для запобігання загальній похибці типу I та до початку дослідження слід чітко визначити критерії припинення експерименту. Аналіз даних першого етапу слід розглядати як проміжний аналіз, а аналіз обох етапів слід проводити при скоригованих рівнях

значимості (при довірчих інтервалах відповідно з використанням скоригованої ймовірності покриття, яка буде перевищувати 90%). Наприклад, використання 94,12 % довірчого інтервалу для першого етапу і об'єднаних даних, отриманих у першому та другому етапах, може бути прийнятним, але є багато інших варіантів довірчого інтервалу, і вибір рівня значущості (α) для проміжного аналізу є відповідальністю спонсора. План використання підходу двохетапного дизайну повинен бути заздалегідь визначений у протоколі поряд зі скорегованими рівнями значущості, що будуть використовуватися для кожного з аналізів.

Коли аналізуються об'єднані дані двох етапів, умову етапу слід включити в модель ANOVA.

Представлення даних

Всі дані індивідуальних концентрацій і фармакокінетичних параметрів мають бути представлені для кожного препарату разом із загальною статистикою, такою як середнє геометричне, медіана, середнє арифметичне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, мінімальне та максимальне значення. Індивідуальні криві концентрація /час в плазмі слід представити в лінійній та логарифмічній шкалі. Необхідно вказувати метод, що використовується для отримання фармакокінетичних параметрів з первинних даних. Необхідно зазначити кількість точок кінцевої логарифмічно/лінійної фази, що використовуються для оцінки константи елімінації (що необхідна для надійної оцінки AUC_{∞}).

Для фармакокінетичних параметрів, що піддаються статистичному аналізу, слід представити точкову оцінку і 90% довірчий інтервал для співвідношення досліджуваного і референтного лікарських засобів.

Необхідно представити таблиці ANOVA, що включають відповідні статистичні тести всіх ефектів у моделі.

Звіт повинен бути достатньо докладним для можливості повторення фармакокінетичного та статистичного аналізу, наприклад, необхідно надати дані щодо фактичного часу відбору зразків крові після дозування, концентрації лікарських засобів, дані щодо отриманих показників фармакокінетичних параметрів для кожного суб'єкта в кожному періоді та представити схему рандомізації.

Необхідно детально описувати випадки вибування або виключення суб'єктів з дослідження. Якщо можливо, дані концентрацій та фармакокінетичних параметрів таких суб'єктів необхідно представити в окремих списках, але не слід включати в загальну статистику.

Біоаналітичну методіку необхідно задокументувати в валідаційному звіті перед дослідженням. Біоаналітичний звіт також необхідно надавати. Біоаналітичний звіт має включати короткий опис біоаналітичної методіки, що використовується

у дослідженні, і результати всіх калібрувальних стандартів і зразків контролю якості. Необхідно представити репрезентативну кількість хроматограм або інших первинних даних, що включають весь діапазон концентрацій для всіх зразків калібрувальних стандартів і зразків контролю якості, а також аналізованих зразків. Дані мають включати всі хроматограми аналітичних циклів принаймні для 20% суб'єктів зі зразками контролю якості та калібрувальними стандартами.

Якщо для певного препарату при певному дозуванні було проведено ряд досліджень, деякі з яких продемонстрували біоеквівалентність, а деякі з яких ні, обсяг даних слід розглядати як єдине ціле. Необхідно розглядати тільки відповідні дослідження, як зазначено в розділі 4.1 цієї настанови. Наявність дослідження, що доводить біоеквівалентність, не означає, що ті дослідження, що не доводять біоеквівалентності, можуть відкидатися. Заявник має ретельно проаналізувати результати та обґрунтувати, що заявлена біоеквівалентність була доведена. Крім того, при необхідності комбінований аналіз всіх досліджень може бути наданий як додаток до аналізу окремого дослідження. Неприйнятно об'єднувати разом дослідження, що не доводять біоеквівалентності за відсутності дослідження, що доводило б біоеквівалентність.

4.1.9. Діючі речовини з вузьким терапевтичним індексом

В окремих випадках для діючих речовин з вузьким терапевтичним індексом (NTID) діапазон прийнятності для AUC має бути звужений до 90.00 - 111.11%. Діапазон прийнятності 90.00 - 111.11% також необхідно застосовувати для параметра C_{max} , якщо значення C_{max} є особливо важливим для безпеки, ефективності або моніторингу рівня лікарського препарату. Неможливо визначити ряд критеріїв для класифікації NTID, тому це обов'язково потрібно вирішувати в кожному конкретному випадку на підставі клінічних даних, якщо діюча речовина характеризується вузьким терапевтичним індексом.

4.1.10. Високоваріабельні діючі речовини або препарати

Високоваріабельні лікарські препарати (HVDP) – це такі, у яких внутрішньосуб'єктна варіабельність параметра становить більше ніж 30%. Якщо заявник припускає, що препарат може бути розглянутий як високоваріабельний у швидкості та/або ступені абсорбції, може бути проведено дослідження з перехресним повторним дизайном.

Ті HVDP, для яких більша різниця у C_{max} вважається клінічно незначущою на підставі переконливого клінічного обґрунтування, можуть розглядатися з розширеним діапазоном прийнятності. Якщо це так, діапазон прийнятності для C_{max} може бути розширений максимально до 69.84 - 143.19%. Для розширення діапазону прийнятності, дослідження біоеквівалентності обов'язково проводиться з повторним дизайном, де має бути продемонстровано, що

внутрішньосуб'єктна варіабельність для C_{\max} референтного лікарського засобу складає $> 30\%$. Заявник має обґрунтувати, що розрахована внутрішньосуб'єктна варіабельність надійно оцінена і не є результатом викидів. Вимога щодо розширення інтервалу обов'язково попередньо наводиться у протоколі.

Ступінь розширення визначається на підставі внутрішньосуб'єктної варіабельності, яка спостерігається у дослідженні біоеквівалентності з використанням масштабованої середньої біоеквівалентності (scaled-average-bioequivalence), що визначається $[U,L] = \exp [\pm k \cdot s_{wr}]$, де U – верхня межа діапазону прийнятності, L – нижня межа діапазону прийнятності, k – константа, що становить 0.760, і s_{wr} – внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення логарифмічно перетворених величин C_{\max} референтного лікарського засобу. В нижченаведеній таблиці представлено приклади того, як різні рівні варіабельності призводять до різних меж прийнятності із застосуванням цієї методології.

Внутрішньосуб'єктна варіабельність CV (%)*	Нижня межа	Верхня межа
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

$$* CV(\%) = 100\sqrt{e^{s_{wr}^2} - 1}$$

Співвідношення середнього геометричного (GMR) має бути в межах звичайного діапазону прийнятності 80.00-125.00%.

Можливість розширити критерії прийнятності на підставі високої внутрішньосуб'єктної варіабельності не застосовується до AUC, для AUC діапазон прийнятності має залишатися 80.00-125.00% незалежно від варіабельності.

Припустимо застосовувати або трьох-періодну або чотирьох-періодну перехресну схему в дослідженні з повторним дизайном (додаткові умови наведено в Доповненні 2 настанови)^N.

4.2. Тести на розчинення *in vitro*

Загальні аспекти досліджень розчинення *in vitro* стисло описані в Додатку I, включаючи основні вимоги використання фактора подібності (f_2 -тест).

4.2.1. Тести на розчинення *in vitro* як доповнення до дослідження біоеквівалентності

Результати тестів розчинення *in vitro* для серій досліджуваного і референтного лікарських засобів, що використовувалися в дослідженнях біоеквівалентності у трьох різних буферах (зазвичай рН 1.2, 4.5 та 6.8) та середовищі, призначеному для контролю якості лікарського засобу (QC media), необхідно відобразити у звіті. Для деяких лікарських форм, таких як таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, можуть бути потрібні дослідження з використанням різних експериментальних умов. Результати слід надавати у вигляді профілів відсоток вивільненої речовини від часу, вказуючи середні значення та підсумкову статистику.

Якщо інше не обґрунтовано, специфікації тестів розчинення *in vitro*, що будуть використовуватись для контролю якості препарату, мають бути отримані на підставі профілю розчинення серії, що була визначена як біоеквівалентна референтному лікарському засобу (див. Додаток I цієї настанови).

У разі, якщо результати тестів розчинення *in vitro* біосерій не відображають біоеквівалентність, що продемонстрована *in vivo*, дані, отриманні в дослідженнях *in vivo* переважають. Проте можливі причини розбіжності необхідно розглянути й обґрунтовувати.

4.2.2. Тести на розчинення *in vitro* як підтвердження відсутності необхідності проведення дослідження *in vivo* для додаткових дозувань

Відповідні тести на розчинення *in vitro* мають підтвердити адекватність відмови від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo*. Таким чином, розчинення має проводитися при різних значеннях рН, як зазначено у попередньому розділі (звичайно рН 1.2, 4.5, і 6.8), якщо не обґрунтовано інше. Подібність профілів розчинення *in vitro* (див. Додаток I цієї настанови) має бути продемонстрована за всіх умов у межах заявленого ряду дозувань, тобто між додатковими дозуваннями і дозуванням (-ями) (тобто серією (-іями), що використовувалась для дослідження біоеквівалентності).

При значеннях рН, коли умови розчинення не можуть бути виконані для всіх дозувань, розчинення *in vitro* може відрізнитися у різних дозувань. Проте у такому випадку порівняння з відповідним дозуванням референтного лікарського засобу має потім підтвердити, що цей факт стосується діючої речовини, а не препарату. Також заявник може продемонструвати подібність профілів при однаковому дозуванні (наприклад, можливість порівняння двох таблеток по 5 мг і однієї таблетки по 10 мг).

4.3. Звіт про результати дослідження

4.3.1. Звіт про результати дослідження біоеквівалентності

Звіт дослідження біоеквівалентності має містити повну документацію щодо протоколу, проведення та оцінки. Він має бути складений відповідно до норм чинного законодавства України^N [15] та відповідного керівництва CPMP/ICH/137/95 (ICH E3) «Structure and Content of Clinical Study Reports» [19] і підписаний дослідником згідно з вимогами чинного законодавства України [15, 17]^N.

Слід зазначити повне ім'я та посаду відповідального дослідника (дослідників), місце і період проведення дослідження. Сертифікати аудитів, якщо наявні, потрібно включати в звіт.

Звіт дослідження біоеквівалентності має містити доказ того, що вибір референтного лікарського засобу проведений відповідно до вимог наказу № 460 [3]^N. Слід включити у звіт дані про назву референтного лікарського засобу, дозування, лікарську форму, номер серії, виробника, термін придатності і країну закупівлі.

Слід надавати назву і склад досліджуваного (-них) лікарського (-их) засобу (-ів), що використовується в дослідженні. Слід вказати розмір і номер серії, дату виробництва і, якщо можливо, термін придатності досліджуваного лікарського засобу.

Сертифікати аналізу серій референтного і досліджуваного лікарських засобів, що використовуються в дослідженні, мають міститися в додатку до звіту дослідження.

Отримані дані концентрацій та фармакокінетичних параметрів, а також результати статистичного аналізу мають бути представлені детально, як описано вище (див. пункт «Представлення даних»).

4.3.2. Інші дані для включення в реєстраційне досьє

Заявник зобов'язаний подати підписану заяву, яка підтверджує, що досліджуваний лікарський засіб має той самий кількісний склад та виробляється за тим самим виробничим процесом, що і лікарський засіб, який поданий для одержання реєстраційного посвідчення. Необхідно надати інформацію чи досліджуваний лікарський засіб вже масштабовано у виробництві. Необхідно представити дані порівняння профілів розчинення (див. розділ 4.2 цієї настанови).

Валідаційний звіт біоаналітичної методики необхідно включити в Модуль 5 реєстраційного досьє.

Для надання за вимогою мають бути доступні у відповідному електронному форматі (наприклад, відокремлені комою і пробілом текстові файли або в

форматі Excel) досить детальні дані для можливого повторення фармакокінетичного та статистичного аналізу, наприклад, дані про фактичний час відбору проб крові, отримані концентрації діючої речовини, показники фармакокінетичних параметрів для кожного суб'єкта в кожному періоді та схема рандомізації.

4.4. Заяви на зміни, що можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення

Якщо змінюється склад лікарського засобу порівняно із затвердженим або методом виробництва був змінений таким чином, що можливий вплив на біодоступність, рекомендовано проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo*, якщо інше не обґрунтовано. Будь-яке представлення обґрунтування має базуватися на загальних міркуваннях, наприклад, згідно з Додатком III, або на прийнятному рівні кореляції *A in vitro / in vivo*, що була встановлена (див. CPMP/EWP/280/96 Corr 1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation modified release dosage forms» [20]).

У разі якщо біодоступність препарату, що змінюється, була досліджена і прийнятний рівень кореляції *A* між дією *in vivo* і розчиненням *in vitro* було встановлено, немає необхідності доведення біоеквівалентності *in vivo*, якщо профіль розчинення *in vitro* нового препарату подібний профілю розчинення вже затвердженого лікарського засобу за однакових умов дослідження, що використовувались для встановлення кореляції (див. Додаток I цієї настанови).

В разі змін, які можливі протягом дії реєстраційного посвідчення [3, 13] для лікарських засобів, що були затверджені за повною і незалежною заявою, заявою на добре вивчене застосування, заявою на фіксовану комбінацію, заявою інформованої згоди відповідно до чинного законодавства України^N [3, 13], препаратом порівняння для дослідження біоеквівалентності і розчинення *in vitro* зазвичай є затверджений лікарський засіб, який присутній на ринку, з чинним на цей час виробничим процесом, пакуванням тощо.

Якщо зміни, які можливі протягом дії реєстраційного посвідчення [3, 13], вносяться для генеричного або гібридного лікарського засобу, препаратом порівняння для дослідження біоеквівалентності має, як правило, бути доступна на ринку серія референтного лікарського засобу. Якщо даний референтний лікарський засіб недоступний на ринку, порівняння з попереднім складом (генеричного або гібридного лікарського засобу) може бути прийнятним, якщо це обґрунтовано. Для змін, що не потребують дослідження біоеквівалентності, необхідно дотримуватися рекомендацій та вимог, що зазначені в інших діючих регуляторних керівництвах.

Додаток І

Тести на розчинення і подібність профілів розчинення

1. Загальні аспекти тесту на розчинення, що мають відношення до біодоступності

У ході розробки лікарського засобу тести на розчинення використовуються як спосіб ідентифікації факторів препарату, що впливають та можуть мати вирішальний вплив на біодоступність препарату. Після визначення складу і розробки виробничого процесу тести на розчинення використовуються для контролю якості серій, виготовлених при масштабуванні процесу, і промислових серій, щоб забезпечити як відтворюваність від серії до серії, так і те, що профілі розчинення залишаються подібними до серій, що використовувались в основних клінічних випробуваннях. Крім того, тести на розчинення в деяких випадках можуть використовуватися для відмови від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*. Таким чином тести на розчинення можуть служити для декількох цілей:

i – контроль якості продукту:

- для отримання інформації про серії досліджуваного лікарського засобу, що використовуються в дослідженнях біодоступності/біоеквівалентності та основних клінічних дослідженнях, для обґрунтування специфікацій контролю якості;
- для використання інструменту контролю якості, щоб продемонструвати відтворюваність у виробництві;
- для отримання інформації про референтний лікарський засіб, що використовується в дослідженнях біодоступності/біоеквівалентності та основних клінічних дослідженнях;

ii – заміна досліджень біоеквівалентності:

- для демонстрації в деяких випадках подібності між різними сскладами препаратів та референтним лікарським засобом (відмова від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, наприклад, зміни, що можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення, зміни препарату під час розробки та зміни генеричних лікарських засобів; див. розділ 4.2 та Додаток III цієї настанови);
- для дослідження відтворюваності від серії до серії препарату (досліджуваного і референтного), що використовується як основа при виборі прийнятних серій для дослідження *in vivo*.

Методики випробування мають бути розроблені стосовно препарату на загальних та/або спеціальних фармакопейних вимогах. Якщо такі вимоги є неприйнятними та/або не відображають кінетику розчинення *in vivo* (тобто біорелевантність), можуть бути розглянуті альтернативні методики, якщо обґрунтовано, що вони є дискримінаційними та дають змогу розрізнити серії з

прийнятними і неприйнятними характеристиками препарату *in vivo*. Має завжди розглядатися поточний стан інформації, включаючи взаємодію характеристик отриманих на підставі БСК – класифікації та лікарської форми.

Має бути достатньо точок відбору для отримання значущих профілів розчинення, принаймні через кожні 15 хвилин. Рекомендується більш частий відбір проб під час періоду найбільших змін у профілі розчинення. Може бути необхідним отримання адекватного профілю шляхом відбору зразків з інтервалом 5 або 10 хвилин для швидкорозчинних препаратів, якщо повне розчинення відбувається протягом 30 хвилин.

Можна очікувати, що не буде будь-яких проблем з біодоступністю, якщо діюча речовина вважається добре розчинною та, крім того, дане дозування швидко розчиняється у фізіологічному діапазоні рН і відомо, що допоміжні речовини не впливають на біодоступність. І навпаки, розчинення лікарської форми може бути мірою обмеження швидкості абсорбції, якщо вважається, що діюча речовина має обмежену або погану розчинність, а також, якщо допоміжні речовини впливають на вивільнення і подальше розчинення діючої речовини. У таких випадках рекомендується оцінити різні умови дослідження та проводити відповідний відбір зразків.

2. Подібність профілів розчинення

Дослідження подібності профілів розчинення і будь-які висновки, отримані за їх результатами (наприклад обґрунтування для відмови від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*), можуть вважатися прийнятними, тільки якщо профіль розчинення був задовільно охарактеризований з використанням достатньої кількості точок відбору.

Для препаратів з негайним вивільненням додатково до рекомендацій, що надані вище у пункті 1, порівняння у точці «15 хвилин» є важливим, щоб знати чи досягається повне розчинення до спорожнення шлунка.

Якщо більш ніж 85% лікарського засобу розчиняється протягом 15 хвилин, профілі розчинення можуть прийматися як подібні без подальшої математичної оцінки.

У разі якщо більш ніж 85% не розчиняється за 15 хвилин, а розчиняється протягом 30 хвилин, то необхідні принаймні три точки відбору: перша точка до 15 хвилин, друга – точно у 15 хвилин і третя, коли вивільнення досягає 85 %.

Для лікарських засобів з модифікованим вивільненням необхідно дотримуватися рекомендації, що наводяться у відповідному керівництві.

Подібність профілів може бути встановлена за допомогою обчислення коефіцієнта подібності f_2 , як описано нижче:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

де:

f_2 – фактор подібності;

n – кількість точок відбору;

$R(t)$ – середнє значення у відсотках розчиненого референтного препарату в час t після початку дослідження;

$T(t)$ – середнє значення у відсотках розчиненого досліджуваного препарату в час t після початку дослідження.

Для референтного та досліджуваного лікарських засобів необхідно визначати кількість розчиненої діючої речовини (у відсотках).

Оцінка фактора подібності ґрунтується на таких умовах:

- мінімум три точки відбору (не враховуючи нульову);
- точки відбору для досліджуваного і референтного лікарських засобів мають бути однаковими;
- по 12 зразків в кожній точці відбору для досліджуваного і референтного лікарських засобів;
- не більше ніж одне середнє значення після розчинення 85% для будь-якого з препаратів;
- відносне стандартне відхилення або коефіцієнт варіації для будь-якого препарату повинні бути менше 20% у першій точці і не більше 10% з другої і до останньої точки.

Профілі розчинення вважаються подібними, якщо значення фактора подібності (f_2) становить від 50 до 100.

Якщо коефіцієнт подібності f_2 не є задовільним, тоді подібність може бути встановлена шляхом порівняння результатів, отриманих модельно-залежними і модельно-незалежними методами, наприклад за допомогою статистичного порівняння параметрів функції Вейбулла або шляхом розрахунку кількості речовини (у відсотках), розчиненої в певні моменти часу.

Альтернативні методи обчислення фактора подібності f_2 для демонстрації подібності розчинення вважаються прийнятними, якщо вони статистично коректні і задовільно обґрунтовані.

Межі прийнятності необхідно попередньо визначити і обґрунтувати, а різниця має складати не більше ніж 10%. Крім того, варіабельність даних розчинення досліджуваного і референтного лікарських засобів також має бути подібною, проте нижча варіабельність досліджуваного лікарського засобу може бути допустимою.

Слід надати доказ того, що проведено валідацію статистичного програмного забезпечення.

Слід представити чіткий опис і пояснення всіх етапів із наданням відповідних узагальнених таблиць.

Додаток II

Вимоги до дослідження біоеквівалентності різних лікарських форм

Хоча ця настанова стосується лікарських засобів негайного вивільнення, Додаток II забезпечує загальні рекомендації щодо вимог до біоеквівалентності для інших видів лікарських форм та специфічних лікарських форм негайного вивільнення.

Коли досліджуваний лікарський засіб містить іншу сіль, простий ефір, складний ефір, ізомер, суміш ізомерів, комплекс або похідну діючої речовини порівняно з референтним лікарським засобом, біоеквівалентність необхідно продемонструвати дослідженнями біоеквівалентності *in vivo*. Проте дослідження біоеквівалентності *in vivo* в деяких випадках може не вимагатися, як описано нижче в Додатку III, коли діюча речовина для досліджуваного та референтного лікарських засобів однакова (або містить солі з подібними властивостями, як визначено в розділі III Додатку III цієї настанови).

Оральні лікарські форми з негайним вивільненням системної дії

Для лікарських форм, таких як таблетки, капсули та оральні суспензії, дослідження біоеквівалентності необхідне, крім тих випадків, коли прийнятний підхід процедури біоєквівалентності на підставі БСК [3] (див. Додаток III цієї настанови). Для таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, та оральних розчинів застосовують спеціальні вимоги, наведені нижче.

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині

Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, призначені для швидкого диспергування у ротовій порожнині. Розташування у ротовій порожнині та час контакту може бути критичним у випадках, коли діюча речовина також розчиняється в ротовій порожнині й може абсорбуватися безпосередньо через слизову оболонку ротової порожнини. Залежно від препарату, наприклад, таблеток, вкритих оболонкою ковтання та подальша абсорбція також буде відбуватися в шлунково-кишковому тракті. Якщо може бути продемонстровано, що діюча речовина не абсорбується в ротовій порожнині, а має обов'язково проковтватися та абсорбуватися в шлунково-кишковому тракті, тоді препарат може розглядатися за процедурою біоєквівалентності на підставі БСК [3] (див. Додаток III цієї настанови). Якщо це неможливо продемонструвати, біоеквівалентність обов'язково має оцінюватися за допомогою досліджень за участю людей.

Якщо запропонована нова лікарська форма – таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині – це зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, рекомендується трьох-періодне дослідження з метою оцінки застосування таблетки, що диспергується в ротовій порожнині, з та без супутнього прийому рідини. Однак, якщо в двох-періодному дослідженні

доведено біоеквівалентність таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, прийнятих без води та референтного лікарського засобу, прийнятого з водою, біоеквівалентність таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, прийнятих з водою, можна припустити.

Якщо таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, є генеричним або гібридним лікарським засобом до вже затвердженого референтного лікарського засобу у формі таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, застосовуються такі рекомендації щодо дизайну дослідження:

- якщо референтний лікарський засіб може прийматися з водою або без неї, біоеквівалентність має бути продемонстрована без води, оскільки такі умови краще всього відображають використання препарату. Це особливо важливо, якщо діюча речовина може бути розчинена та частково абсорбована в ротовій порожнині. Якщо біоеквівалентність продемонстровано при застосуванні препаратів без води, можна припустити біоеквівалентність, коли препарати приймаються з водою;
- якщо референтний лікарський засіб приймається тільки одним способом (наприклад, тільки з водою), біоеквівалентність необхідно продемонструвати в таких же умовах (звичайно двох-періодний перехресний дизайн);
- якщо референтний лікарський засіб приймається тільки одним способом (наприклад, тільки з водою), а досліджуваний препарат призначений для додаткових умов прийому (наприклад, без води), звичайний та новий метод необхідно порівняти з референтним при звичайному шляху застосування (дизайн з трьома введеннями та трьома періодами у 6 послідовностях).

В дослідженнях оцінки таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, що приймаються без води, рекомендовано зволожувати ротову порожнину ковтаючи 20 мл води безпосередньо перед розміщенням препарату на язиці. Рекомендовано не дозволяти приймати рідину раніше ніж через годину після прийому.

Для інших оральних лікарських форм, таких як плівки, що диспергуються в ротовій порожнині, букальні таблетки або плівки, сублінгвальні таблетки та жувальні таблетки мають використовуватися підходи, подібні як для таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині. Дослідження біоеквівалентності необхідно проводити відповідно до рекомендацій щодо застосування препарату.

Розчини для орального застосування

Якщо досліджуваний лікарський засіб є водним розчином для орального застосування на час прийому та містить діючу речовину в такій же, як і у референтного лікарського засобу, концентрації, дослідження

біоеквівалентності може бути відхилене. Проте, якщо допоміжні речовини можуть впливати на проходження в шлунково-кишковому тракті (наприклад, сорбіт, маніт тощо), на абсорбцію (наприклад, поверхнево-активні речовини або допоміжні речовини, що можуть вплинути на транспортні білки), розчинність *in vivo* (наприклад, співрозчинники) або на стабільність діючої речовини *in vivo*, дослідження біоеквівалентності необхідно проводити, якщо тільки відмінності в кількості цих допоміжних речовин можуть бути адекватно обґрунтовані шляхом посилення на інші дані. Вимоги аналогічні, як при процедурі біоетвер на підставі БСК [3] (див. розділ IV.2 «Допоміжні речовини» Додатку III цієї настанови), застосовують до подібності допоміжних речовин оральних розчинів.

У тих випадках, коли досліджуваний лікарський засіб є оральним розчином, що має бути біоеквівалентним іншій лікарській формі для орального застосування з негайним вивільненням, необхідно проводити дослідження біоеквівалентності.

Лікарські засоби з фіксованою комбінацією

Вимоги до дослідження біоеквівалентності лікарських засобів з фіксованою комбінацією викладені в керівництві ЕМА/СНМР/158268/2017 «Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products» [21] та в наказі №460 [3]^N. Умови можливості проведення процедури біоетвер для генеричних^N лікарських засобів з фіксованою комбінацією представлені в розділі V Додатку III.

Неоральні лікарські форми негайного вивільнення системної дії

Цей розділ застосовується, наприклад, для ректальних лікарських засобів. В основному дослідження біоеквівалентності необхідні. Процедура відмови від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo* може розглядатися у разі розчину, що містить активну діючу речовину у тій же концентрації, що і затверджений розчин та має однаковий якісний і подібний кількісний склад допоміжних речовин (умови для оральних розчинів можуть використовуватися в цих випадках).

Парентеральні розчини

Дослідження біоеквівалентності, як правило, не є необхідними, якщо досліджуваний лікарський засіб вводиться як водний внутрішньовенний розчин, що містить таку ж активну речовину, що і затверджений на даний час лікарський засіб (референтний лікарський засіб)^N. Проте дослідження біоеквівалентності необхідне, якщо будь-які допоміжні речовини взаємодіють з діючою речовиною (наприклад утворюють комплекс) або інакше впливають на розподіл діючої речовини, якщо тільки не доведено, що досліджуваний і

референтний лікарські засоби містять однакові допоміжні речовини в дуже схожій кількості, та може бути адекватно обґрунтовано, що будь-які відмінності в кількості не впливають на фармакокінетику діючої речовини.

В разі інших парентеральних шляхів введення, наприклад внутрішньом'язовому або підшкірному, та якщо досліджуваний лікарський засіб належить до одного типу розчину (водний чи олійний), містить однакову концентрацію тієї ж діючої речовини та однакові допоміжні речовини в подібній кількості, що і затверджений на даний час лікарський засіб (референтний лікарський засіб)^N, дослідження біоеквівалентності не є необхідними. Крім того, дослідження біоеквівалентності не є необхідними для водних парентеральних розчинів з порівнянними допоміжними речовинами в схожій кількості, коли може бути продемонстровано, що допоміжні речовини не впливають на в'язкість.

Ліпосомальні, міцелярні лікарські засоби та лікарські засоби у вигляді емульсій для внутрішньовенного введення

- **Ліпосомальні лікарські форми.** Фармакокінетичні питання, пов'язані з ліпосомальними препаратами для внутрішньовенного введення, потребують спеціального розгляду, що не представлений в даній настанові.
- **Емульсії.** Звичайно для емульсій не розглядають відмову від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*.

Проте для препаратів у вигляді емульсій може бути прийнятною відмова від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, якщо:

- (а) лікарський засіб не призначений для контролю вивільнення чи розподілу;
- (б) шлях та швидкість введення є такими ж, як і у затвердженого на даний час лікарського засобу (референтного лікарського засобу)^N.

У цих випадках склад має бути якісно та кількісно однаковим із таким як у затвердженому на даний час емульсії (референтному лікарському засобі)^N. Необхідно представляти достатні дані для демонстрації дуже схожих фізико-хімічних характеристик, включаючи розподіл часток дисперсної ліпідної фази за розміром. На підтримку інших характеристик емульсії розглядають, наприклад, поверхневі властивості емульсії, такі як дзета-потенціал та реологічні властивості.

- **Ліпіди для внутрішньовенного парентерального харчування** можуть розглядатися в разі відмови проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, якщо представлено задовільні дані порівняльних фізико-хімічних характеристик. Відмінності в складі можуть бути обґрунтовані з

урахуванням природи і терапевтичних цілей таких лікарських форм.

- **Міцелоутворюючі препарати.** Розчини міцел для внутрішньовенного введення можна вважати «складними» розчинами і тому зазвичай вони не розглядаються для відмови від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*.

Проте для міцелоутворюючих препаратів може розглядатися відмова від проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, якщо:

- а) відбувається швидке руйнування міцел при розведенні та препарат не призначений для контролю вивільнення або доставки;
- б) шлях і швидкість введення є такими ж, як і у затвердженого на даний час препарату (референтного лікарського засобу)^N;
- в) допоміжні речовини не впливають на розподіл діючої речовини.

У цих випадках якісний та кількісний склад міцелярної інфузії безпосередньо перед вживанням має бути таким же, як і у затвердженого на даний час (референтного лікарського засобу)^N. Необхідно представляти задовільні дані для демонстрації подібності фізико-хімічних характеристик, такі як критична концентрація міцел, здатність складу до розчинення (таких як максимальна концентрація добавки - Maximum Additive Concentration), вільна та зв'язана діюча речовина та розмір міцел.

Це також застосовується у разі незначних змін в кількісному чи якісному складі за умови, що відсутні будь-які зміни в кількості чи типі поверхнево-активних речовин.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням системної дії

Оральні лікарські форми з модифікованим вивільненням і трансдермальні лікарські форми

Необхідні дослідження біоеквівалентності відповідно до керівництва CPMP/EWP/280/96 Corr 1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation modified release dosage forms» [20].

Внутрішньом'язові і підшкірні лікарські форми з модифікованим вивільненням

Для суспензій або комплексів чи будь-якого виду матриці, що призначені для відстроченого чи пролонгованого вивільнення діючої речовини, для внутрішньом'язового чи підшкірного введення демонстрацію біоеквівалентності необхідно проводити, дотримуючись правил для лікарських форм з модифікованим вивільненням для позасудинного застосування, наприклад для трансдермальних лікарських форм, відповідно до діючої настанови.

Лікарські засоби місцевої дії та місцевого застосування

Для лікарських засобів місцевого застосування (оральне, назальне, інгаляційне, офтальмологічне, у дерматології, ректальне, вагінальне і т.п. застосування), що діють у місці застосування, рекомендації можна знайти в інших настановах (CPMP/EWP/4151/00 rev 1, CPMP/EWP/239/95) [22, 23].

Відмова від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo* може бути прийнятною у разі розчинів, наприклад очних крапель, назальних спреїв або наскірних розчинів, якщо досліджуваний лікарський засіб належить до однакового типу розчину (водний чи олійний) та містить однакову концентрацію такої ж діючої речовини, що і затверджений на даний час лікарський засіб (референтний лікарський засіб)^N. Незначні відхилення в складі допоміжних речовин можуть бути прийнятними, якщо відповідні фармацевтичні властивості досліджуваного та референтного лікарських засобів є ідентичними або суттєво схожими. Будь-які кількісні та якісні відмінності в допоміжних речовинах мають обов'язково бути задовільно обґрунтовані з точки зору впливу на терапевтичну еквівалентність. Шлях та спосіб введення мають бути також такими ж, як і для затвердженого на даний час лікарського засобу (референтного лікарського засобу)^N, якщо інше не обґрунтовано.

Кожного разу, коли системний вплив в результаті місцевого застосування препаратів місцевої дії призводить до ризику системних побічних явищ, його має бути визначено. Має бути продемонстровано, що системний вплив досліджуваного лікарського засобу не більший ніж у референтного лікарського засобу, тобто верхня межа 90 % довірчого інтервалу не повинна перевищувати верхньої межі прийнятності біоеквівалентної 125.00.

Гази

Якщо лікарський засіб – це газ для інгаляцій, не вимагається проведення дослідження біоеквівалентності.

Додаток III

Процедура біоетвер на підставі БСК

I. Вступ

Підхід процедури біоетвер на підставі БСК призначений для зменшення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, тобто він може розглядатися як заміна (surrogate) досліджень біоеквівалентності *in vivo*. Дослідження біоеквівалентності *in vivo* можуть не проводитися, якщо припущення про еквівалентність *in vivo* може бути обґрунтовано задовільними даними *in vitro*.

Застосування процедури біоетвер на підставі БСК обмежується високорозчинними діючими речовинами з відомою абсорбцією у людини, що не мають вузького терапевтичного індексу (див. розділ 4.1.9 цієї настанови). Процедура біоетвер на підставі БСК застосовується для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму. В той же час процедура біоетвер на підставі БСК не застосовується для сублінгвальних, букальних лікарських засобів і лікарських засобів з модифікованим вивільненням. Для лікарських засобів, що диспергуються у ротовій порожнині, підхід процедури біоетвер на підставі БСК може застосовуватися лише тоді, коли абсорбція в ротовій порожнині може бути виключена.

Процедура біоетвер на підставі БСК призначена для розгляду питання біоеквівалентності між відповідним генеричним препаратом та референтним лікарськими засобами. Ці принципи можуть використовуватися для встановлення біоеквівалентності в заявках на генеричні лікарські засоби, на зміни, що потребують нової реєстрації інноваційних лікарських засобів, при змінах, які можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення, що потребують проведення досліджень біоеквівалентності, а також між лікарськими засобами, що використовувались на етапі клінічних досліджень, та лікарськими засобами, що будуть виробляються в промислових масштабах та є на ринку.

II. Загальні вимоги

Процедура біоетвер на підставі БСК застосовується до лікарських засобів з негайним вивільненням, якщо

- було доведено, що діюча речовина проявляє високу розчинність і повну абсорбцію (I клас за БСК, дивись розділ III цієї настанови) та
- або дуже швидко розчинні (> 85 % діючої речовини за 15 хвилин), або швидко розчинні (85 % протягом 30 хвилин) характеристики розчинення *in vitro* для досліджуваного та референтного лікарських засобів були продемонстровані з урахуванням специфічних вимог (див. розділ IV.1 цієї

настанови) та

- допоміжні речовини, що можуть вплинути на біодоступність, є якісно і кількісно однаковими. В основному використання однакових допоміжних речовин у подібних кількостях є переважним (див. розділ IV.2 цієї настанови).

Процедура біокейвер на підставі БСК також застосовується до лікарських засобів з негайним вивільненням, якщо

- було доведено, що діюча речовина проявляє високу розчинність і обмежену абсорбцію (III клас за БСК, дивись розділ III цієї настанови) та
- дуже швидко розчинні (> 85 % протягом 15 хвилин) характеристики розчинення *in vitro* для досліджуваного та референтного лікарських засобів були продемонстровані з урахуванням специфічних вимог (див. розділ IV.1 цієї настанови) та
- допоміжні речовини, що можуть вплинути на біодоступність, є якісно і кількісно однаковими, та інші допоміжні речовини є якісно однаковими і кількісно дуже подібними (див. розділ IV.2 цієї настанови).

В основному ризики невідповідного рішення щодо можливості проведення процедури біокейвер на підставі БСК (наприклад абсорбція, специфічна для певної ділянки, ризик взаємодії транспортних білків у ділянці абсорбції, склад допоміжних речовин і терапевтичні ризики) мають бути більш критично розглянуті для лікарських засобів, діюча речовина яких належить до III класу за БСК.

III. Діюча речовина

Як правило, переконливі опубліковані дані з рецензованих джерел наукової літератури можуть бути прийнятними для відомих сполук, для того щоб описати характеристики діючої речовини, важливі для проведення процедури біокейвер на підставі БСК.

Процедура біокейвер на підставі БСК може застосовуватися, коли діюча речовина у досліджуваному та референтному лікарських засобах є тією самою. Процедура біокейвер на підставі БСК також може застосовуватися, якщо досліджуваний та референтний лікарські засоби містять різні солі, за умови якщо обидві належать до I класу за БСК (висока розчинність та повна абсорбція, див. розділи III.1 та III.2 цієї настанови). Процедура біокейвер на підставі БСК не застосовується, якщо досліджуваний лікарській засіб містить інший ефір, складний ефір, ізомер, рацемат, комплекс або продукт дериватизації діючої речовини порівняно з референтним лікарським засобом, оскільки означені відмінності можуть призвести до різної біодоступності, що не може бути встановлено на підставі досліджень, які використовуються в концепції

процедури біовейвер на підставі БСК.

Діюча речовина не має належати до групи лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом (див. розділ 4.1.9 цієї настанови про лікарські засоби з вузьким терапевтичним індексом)

III.1 Розчинність

Необхідно встановити та обговорити профіль рН-залежної розчинності діючої речовини. Діюча речовина вважається високорозчинною, якщо найвища одноразова доза препарату негайного вивільнення повністю розчиняється в 250 мл буферних розчинів у діапазоні рН 1 - 6,8 при 37 ± 1 °С. Для доказу необхідно провести дослідження принаймні в трьох буферних розчинах в межах цього діапазону (бажано при рН 1,2; 4,5 та 6,8) та також додатково при рКа, якщо її значення знаходиться у вищезазначеному діапазоні рН. Повторні визначення при кожному значенні рН можуть бути необхідними для досягнення чіткої класифікації розчинності діючої речовини (наприклад, методом струшування колби або іншим обґрунтованим методом). Значення рН кожного буферного розчину необхідно перевіряти до та після введення діючої речовини в буферний розчин.

III.2. Абсорбція

При процедурі біовейвер на підставі БСК надається перевага даним повної абсорбції у людини. В цьому контексті абсорбція вважається повною, якщо вимірюваний рівень абсорбції складає ≥ 85 %. Повна абсорбція в основному пов'язана з високою проникністю.

Повна абсорбція препарату має бути обґрунтована на підставі достовірних досліджень у людини. Дані досліджень

- абсолютної біодоступності або
- визначення масобалансу

можуть бути використані на підтримку цього твердження.

Якщо дані дослідження масобалансу використовуються для підтвердження повної абсорбції, обов'язково має гарантуватися, що метаболіти враховані при визначенні абсорбованої фракції, утворюються після абсорбції. Тому, коли визначають загальну радіоактивність сечі, має бути гарантовано, що не існує розпаду чи метаболізму незміненої діючої речовини в шлунковій чи кишковій рідині. Оксидативний (1 фаза) і кон'югований (2 фаза) метаболізм може відбуватися тільки після абсорбції (тобто не може відбуватися в шлунковій чи кишковій рідині). Отже, дані дослідження масобалансу підтверджують повну абсорбцію, якщо загальний вміст в сечі вихідної речовини, а також вміст в сечі та калі її метаболітів, що пройшли 1 оксидативну та 2 кон'юговну фазу

метаболізму, становить $\geq 85\%$ дози.

Крім того, високорозчинні діючі речовини з неповною абсорбцією, тобто сполуки III класу за БСК, можуть мати право на процедуру біоєквівалентності на підставі БСК за умови, що певні передумови відносно складу препарату і розчинення *in vitro* виконані (див. також розділ IV.2 «Допоміжні речовини» цієї настанови). Більш жорсткі вимоги будуть також застосовуватися до препаратів, що пропонуються до I класу за БСК, якщо повна абсорбція не може бути переконливо продемонстрована.

Як підтвердження можна використовувати дані про біоеквівалентність препаратів для перорального застосування, що є водним розчином та твердою лікарською формою, оскільки це вказує, що обмеження абсорбції обумовлені характеристиками препарату (із негайним вивільненням) та можуть вважатися незначними. Проведені належним чином дослідження проникності *in vitro*, включаючи стандартні зразки, можуть також вважатися підтверджувальними для даних *in vivo*.

IV. Лікарський засіб

IV.1. Розчинення *in vitro*

IV.1.1 Загальні положення

Дослідження мають гарантувати властивості негайного вивільнення і підтверджувати подібність між досліджуваними лікарськими засобами, тобто досліджуваний та референтний лікарські засоби мають показувати подібність розчинення *in vitro* при фізіологічно відповідних експериментальних умовах рН. Проте це не встановлює кореляцію *in vitro* / *in vivo*. Розчинення *in vitro* має досліджуватися в діапазоні рН 1 - 6.8 (принаймні рН 1.2, 4.5 та 6.8). Додаткові дослідження можуть бути необхідними при значеннях рН, в яких діюча речовина має мінімальну розчинність. Використання будь-яких поверхнево-активних речовин не є прийнятним.

Досліджуваний та референтний лікарські засоби мають відповідати вимогам розділу 4.1.2 основного тексту настанови. Відповідно до цих вимог доцільно досліджувати більш ніж одну серію досліджуваного та референтного лікарських засобів.

Порівняльні дослідження розчинення *in vitro* мають відповідати діючим фармакопейним стандартам. Таким чином, необхідно надати детальний опис умов проведення експериментів і аналітичних методик, включаючи валідаційні дані. Рекомендується використовувати 12 одиниць лікарського засобу для кожного дослідження для проведення статистичної оцінки. Звичайними умовами дослідження є:

- прилади: прилад із кошиком або прилад із лопаттю;
- об'єм середовища розчинення – 900 мл або менше;

- температура середовища розчинення – 37 ± 1 °C;
- перемішування:
 - прилад із кошиком – як правило 100 об/хв;
 - прилад із лопаттю – як правило 50 об/хв;
- графік відбору проб: наприклад, 10, 15, 20, 30 і 45 хв;
- буфер: рН 1.0 - 1.2 (зазвичай 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої або штучний шлунковий сік без ферментів), рН 4,5 і рН 6.8 (або штучна кишкова рідина без ферментів); (необхідно забезпечити відповідний рівень рН протягом усього експерименту; рекомендовані буферні розчини описані в Європейській фармакопеї або Державній фармакопеї України^N);
- інші умови: відсутність поверхнево-активних речовин; у разі желатинових капсул або таблеток з желатиновим покриттям може допускатися використання ферментів.

Слід представити повний комплект документів щодо результатів порівняльних досліджень *in vitro*, включаючи протокол випробовування, інформацію щодо серій досліджуваного та референтного лікарських засобів, детальні умови експерименту, валідаційні дані методик проведення експериментів, індивідуальні і середні результати та відповідну підсумкову статистику.

IV.1.2. Оцінка результатів розчинення *in vitro*

Лікарські засоби вважаються дуже швидкорозчинними, коли не менше 85 % від зазначеної на етикетці кількості діючої речовини розчиняється за 15 хвилин. У разі, коли це виконується для генеричного і референтного лікарських засобів, їх подібність може бути прийнята без будь-якого математичного обчислення.

Відсутність значущих відмінностей (подібність) має бути продемонстрована у випадках, коли більш ніж за 15 хвилин, але не більше ніж за 30 хв досягається практично повне розчинення (принаймні, 85 % від зазначеної на етикетці кількості діючої речовини). Фактор подібності (див. Додаток I цієї настанови) або інші відповідні тести слід використовувати для демонстрації профілю подібності досліджуваного та референтного лікарських засобів. Проте обговорення відмінності профілів розчинення з точки зору їх клінічної/терапевтичної відповідності вважається недоречним, оскільки дослідження не відображають будь-яку кореляцію *in vitro/in vivo*.

IV.2. Допоміжні речовини

Хоча вплив допоміжних речовин у лікарських формах з негайним вивільненням на біодоступність швидкорозчинних діючих речовин, що повністю

абсорбуються (тобто І клас за БСК) вважається малоймовірним, він не може бути повністю виключений. Тому навіть у разі діючих речовин І класу за БСК рекомендується використовувати подібну кількість тих самих допоміжних речовин в складі досліджуваного лікарського засобу як у референтного лікарського засобу.

Якщо процедуру біолейвер застосовується до діючих речовин ІІІ класу за БСК, допоміжні речовини мають бути якісно однаковими і кількісно дуже схожими, щоб виключити різні ефекти на мембранні транспортери.

Як правило, для діючих речовин І та ІІІ класу за БСК слід використовувати добре вивчені допоміжні речовини в звичайній кількості, та необхідно розглянути і обговорити можливі взаємодії, що впливають на біодоступність лікарського засобу та/або характеристики розчинності. Необхідно надати опис функцій допоміжних речовин з обґрунтуванням того, що кількість кожної допоміжної речовини в межах звичайного діапазону. Допоміжні речовини, що можуть впливати на біодоступність, наприклад сорбіт, маніт, лаурилсульфат натрію чи інші сурфактанти, мають бути визначені, а також оцінено їх можливий ефект на:

- моторику шлунково-кишкового тракту;
- схильність до взаємодії з діючою речовиною (наприклад, комплексоутворення);
- проникність лікарського засобу;
- взаємодію з мембранними транспортерами.

Допоміжні речовини, що можуть впливати на біодоступність мають бути якісно та кількісно однаковими в виробовуваному та референтному лікарських засобах.

V. Лікарські засоби з фіксованою комбінацією (FCs)

Процедура біолейвер на підставі БСК застосовується до фіксованих комбінацій з негайним вивільненням, якщо всі діючі речовини в FCs належать до І чи ІІІ класу за БСК та для допоміжних речовин виконують умови, описані в розділі IV.2.

Інакше необхідно проводити дослідження біоеквівалентності *in vivo*.

Додаток IV

Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в розділі 2.7.1 Модуля 2.**1. Вступ**

Метою розділу 2.7.1 Модуля 2 реєстраційного досьє є узагальнення всієї відповідної інформації щодо біофармацевтичних досліджень і пов'язаних з ними аналітичних методів.

Цей додаток містить набір шаблонів таблиць для допомоги заявникам у підготовці розділу 2.7.1 Модуля 2, надаються вказівки щодо подачі результатів. Крім того, передбачається що стандартизоване представлення даних сприятиме процесу оцінки. Тому заявникам рекомендується використання цих шаблонів таблиць при підготовці розділу 2.7.1 Модуля 2. Цей додаток призначений для заяв на генеричні лікарські засоби відповідно до статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЕС та чинного законодавства України [3]^N. Крім того, у разі потреби, також рекомендується використовувати ці шаблони таблиць і в інших випадках, таких як заяви на зміни до матеріалів реєстраційного досьє, заяви на фіксовані комбінації, заяви на зміни, що потребують нової реєстрації, та заяви на гібридні лікарські засоби.

2. Інструкції щодо заповнення та подачі таблиць

Таблиці потрібно заповнювати тільки для основних досліджень, що зазначені в досьє, відповідно до розділу 4.1 Настанови. Якщо є більше, ніж одне основне дослідження, індивідуальні таблиці мають бути підготовлені для кожного дослідження. Крім того, такі вказівки для таблиць мають бути дотримані:

- Інформація щодо не схваленого в ЄС референтного лікарського засобу (non-EU reference products) не вимагається (*в разі подачі заяви в ЄС*);
- Таблиці в розділі 3 мають бути заповнені окремо для кожного аналіта в дослідженні. Якщо існує більше ніж один доліджуваний лікарський засіб, то структура таблиці повинна бути скоригована;
- Таблиці в розділі 4 мають заповнюватись для методики, що використовується в підтверджувальному (основному) дослідженні біоеквівалентності. Якщо визначається більше ніж один аналіт, то Таблиця 4.1 і потенційно Таблиця 4.3 мають заповнюватися для кожного аналіту окремо.

Загалом, заявникам рекомендується використовувати перехресні посилання та примітки, якщо додається додаткова інформація. Поля, що не застосовуються, мають бути підписані як «не застосовуються» разом з пояснюючим посиланням,

якщо необхідно.

Крім того, в кожному розділі шаблону має бути перехресне посилання на розміщення підтверджувальної документації або на вихідні дані в реєстраційному досьє.

Таблиці не повинні бути відсканованими копіями, і інформація в них має бути зручна для пошуку. Настійно рекомендується, щоб заявники подавали розділ 2.7.1 Модуля 2 також в WORD (.doc) або RTF-форматі.

3. Вказівки щодо документації для процедури біолейвер на підставі БСК

Відповідні дані для обґрунтування застосування процедури біолейвер на підставі БСК мають бути включені в розділ 5.3.1 «Звіти дослідження порівняльної біодоступності та біоеквівалентності» Модуля 5. Короткий огляд даних повинен бути наданий в розділі 2.7.1 з обґрунтуванням проведення процедури біолейвер на підставі БСК та списком відповідних посилань.

1. Відмова проведення досліджень *in vivo* для різних дозувань

Таблиця 1.1 Якісний та кількісний склад досліджуваного лікарського засобу

Компонент	Функція	Діюча речовина, мг (інформація на етикетці)					
		XX мг (розмір заявленої серії)		XX мг (розмір заявленої серії)		XX мг (розмір заявленої серії)	
Ядро		Кількість на одиницю	%*	Кількість на одиницю	%*	Кількість на одиницю	%*
Всього			100%		100%		100%
Оболонка							
Всього			100%		100%		100%

* кожний компонент виражається у відсотках (w/w) від загальної маси ядра або маси з оболонкою чи w/v для розчинів

Інструкції

Включити склад всіх дозувань. Додати додаткові колонки, якщо необхідно.

Таблиця 1.2. Дані розчинення *in vitro*

Місце проведення тесту		Розміщення звіту дослідження (том, стор., посилання)
Умови розчинення	Апаратура	
	Оберти за хвилину	
	Середовище	
	Об'єм	
	Температура	
	Сурфактант	

Середовище розчинення		Час відбору проб (хвилини чи годин)						f ₂
		5	10	15	20			
Дозування	pH=							
	pH=							
№ кількість одиниць № серії	pH=							
	QC середовище ¹							
Дозування	pH=							
	pH=							
№ кількість одиниць № серії	pH=							
	QC середовище ¹							
Дозування	pH=							
	pH=							
№ кількість одиниць № серії	pH=							
	QC середовище ¹							

¹ Тільки якщо середовище розчинення, призначене для оцінки вивільнення лікарського засобу, відрізняється від буферних

Інструкції

Заповнювати цю таблицю потрібно, тільки якщо необхідна відмова від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo* для додаткових дозувань на додаток для дозування, що досліджується *in vivo*. Тільки середнє значення відсотка розчинення має бути представлено, але необхідно позначити (*) результат, якщо RSD вище 10 %, окрім першої точки, де ліміт складає 20 %. Доповніть таблицю додатковими колонками відповідно до часу відбору проб. Якщо заявлено більше 3-х діючих речовин, потрібно додати додаткові рядки. Значення f₂ повинні бути розраховані відносно дозування, для якого доведено біоеквівалентність. Необхідно обґрунтувати альтернативний метод, використаний для розрахунку, якщо підхід f₂ не використовується.

2. Інформація про дослідження біоеквівалентності

Таблиця 2.1. Інформація про досліджуваний та референтний лікарські засоби

Характеристика препарату	Досліджуваний лікарський засіб	Референтний лікарський засіб
Назва		
Дозування		
Лікарська форма		
Виробник		
№ серії		
Розмір серії (Біосерія)		
Кількісний вміст ¹ (% від зазначеного на упаковці)		
Розмір промислової серії		
Термін придатності (дата повторного тестування)		
Розміщення сертифіката на препарат	Том/сторінка, посилання	Том/сторінка, посилання
Назва країни, в якій було закуплено референтний препарат		
Цей продукт був використаний в таких дослідженнях	Код досліджень	Код досліджень

¹ Вноситься інформація для кожної активної субстанції фіксованої комбінації

Інструкції

Якщо більш ніж одна серія досліджуваного або референтного лікарського засобу була використана для досліджень біоеквівалентності, необхідно заповнювати Таблицю 2.1 для кожної досліджуваної/референтної серії.

Таблиця 2.2. Місце(-я) проведення <дослідження>

	Назва організації	Адреса організації	Інспекція	
			Рік	Організація
Місце клінічної частини дослідження				
Місце біоаналітичної частини дослідження				
Місце фармакокінетичного і статистичного аналізу				
Спонсор дослідження				

Таблиця 2.3. Інформація щодо <дослідження>

Назва дослідження:

Розміщення звіту	том/сторінка, посилання
Період дослідження	
Клінічне:	<Число, місяць, рік> - <Число, місяць, рік>
Біоаналітичне:	<Число, місяць, рік> - <Число, місяць, рік>
Дизайн	
Доза:	
Однократно/багаторазово введення:	
Кількість періодів:	
Двофазний дизайн:	(так/ні)
Натще/після прийому їжі:	
Кількість суб'єктів	
- отримали дозування:	< ## >
- завершили дослідження:	< ## >
- включено в фінальний статистичний аналіз AUC:	< ## >
- включено в фінальний статистичний аналіз C _{max} :	< ## >

Інструкції

Необхідно заповнювати Таблиці 2.2 і 2.3 для кожного дослідження

3. Результати**Таблиця 3.1. Фармакокінетичні дані для <аналіт> в <Код дослідження>**

Фармакокінетичні параметри	⁴ Середнє арифметичне (± стандартне відхилення SD)	
	Досліджуваний лікарський засіб	Референтний лікарський засіб
AUC _(0-t) ¹		
AUC _(0-∞) ²		
C _{max}		
t _{max} ³		

¹ Можна вказувати AUC_(0-72h) замість AUC_(0-t) в дослідженнях з періодом відбору зразків 72 год, коли концентрація при 72 год вимірюється. Тільки для препаратів негайного вивільнення..² Немає необхідності вказувати AUC_(0-∞), якщо AUC_(0-72h) вказується замість AUC_(0-t).³ Медіана (Min, Max).⁴ Середнє арифметичне (± SD) може бути замінене на середнє геометричне (± CV %)**Таблиця 3.2. Додаткові фармакокінетичні дані для <аналіт> в <Код дослідження>**

Концентрація в біологічній рідині де:	Споріднена інформація
AUC _(0-t) / AUC _(0-∞) < 0.8 ¹	< ідентифікаційний номер суб'єкта, # періоду, F ² >
C _{max} є першою точкою	< ідентифікаційний номер суб'єкта, # періоду, F >
Зразок до введення дози > 5% C _{max}	< ідентифікаційний номер суб'єкта, # періоду, F, концентрація до введення дози >

¹ Тільки якщо остання точка відбору AUC_(0-t) менше ніж 72 год² F = T для досліджуваного препарату та F = R для референтного препарату

Таблиця 3.3. Оцінка біоеквівалентності для <аналіт> в <Код дослідження>

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваний/референтний лікарський засіб	Довірчі інтервали	CV% ¹
AUC _(0-t) ²			
C _{max}			

¹ Розраховане за середньоквадратичною різницею (*Residual Mean Squares*). Для досліджень з повторним дизайном зазначають внутрішньосуб'єктну варіабельність (%), використовуючи дані тільки референтного лікарського засобу.

² В деяких випадках AUC_(0-72h)

Інструкції

Необхідно заповнювати Таблиці 3.1 – 3.3 для кожного відповідного аналіту.

4. Біоаналітика

Таблиця 4.1. Валідація біоаналітичної методики

Звіт щодо валідації аналітичного методу Місцезнаходження	<Код дослідження> <том/сторінка, примітка>	
Ця аналітична методика використовувалася в таких дослідженнях:	<Коди досліджень>	
Короткий опис методики	<наприклад, HPLC/MS/MS, GC/MS, метод зв'язування лігандів>	
Біологічна матриця	<наприклад, плазма, кров, сеча тощо>	
Аналіт	<Назва>	
Місцезнаходження сертифіката на препарат	<том/сторінка, примітка>	
Внутрішній стандарт (IS) ¹	<Назва>	
Місцезнаходження сертифіката на препарат	<том/сторінка, примітка>	
Калібрувальні концентрації (одиниці виміру)		
Нижня межа кількісного визначення (одиниця виміру)	<нижня межа кількісного визначення>, <правильність %>, <прецизійність %>	
QC концентрації (одиниці виміру)		
Міжсерійна правильність	<діапазон або отримані значення QC >	
Міжсерійна прецизійність	<діапазон або отримані значення QC >	
Внутрішньосерійна правильність	<діапазон або отримані значення QC >	
Внутрішньосерійна прецизійність	<діапазон або отримані значення QC >	
	Низький QC	Високий QC
Матричний фактор (MF) (всі QC) ¹	<середнє значення>	<середнє значення>
IS нормалізований матричний фактор (всі QC) ¹	<середнє значення>	<середнє значення>
Коефіцієнт варіації (%) IS нормалізованого матричного фактора (всі QC) ¹	< C.V.% >	< C.V.% >
Відсоток отриманих значень зразків контролю якості (QCs) в діапазоні від 85% до 115% від н.з. ^{1,4}	<%>	<%>
Відсоток серій матриці з отриманим середнім значенням менше 80% та більше 120% від н.з. ^{1,4}	<%>	<%>
Довгострокова стабільність основного розчину і робочих розчинів ² (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Короткострокова стабільність в біологічній матриці при кімнатній температурі, або при температурі процесу обробки зразків (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Довгострокова стабільність в біологічній матриці (зміни, що спостерігаються %) Розміщення	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC > <Том/сторінка, примітка>	
Стабільність зберігання в автоматичному пробовідбірнику (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Стабільність після пробопідготовки (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Стабільність при заморожуванні та розморожуванні (зміни, що спостерігаються, %)	<температура, кількість циклів > < діапазон або отримані значення QC >	
Допустимість розведення	Концентрація розбавлення < в скільки разів > Правильність <%> Прецизійність <%>	
Часткова валідація ³ Розміщення	<Описати коротко причину ревалідації> < Том/сторінка, примітка >	
Перехресна валідація ³ Розміщення	<Описати коротко причину перехресної валідації> < Том/сторінка, примітка >	

¹ Може не застосовуватися для даної аналітичної методики.² Допустимо повідомляти результати короткострокової стабільності, якщо немає даних довгострокової стабільності основного і робочого розчинів.³ Ці рядки не є обов'язковими. Повідомте про будь-яку валідацію, що була проведена після початкової валідації.⁴ н.з. - номінальне значення.

Інструкція

Деякі підходи в таблиці 4.1 застосовують тільки для хроматографічних методів і не застосовують для ліганд-зв'язуючих методів. Вказувати «не застосовується», якщо підходи не є відповідними для даних аналізів. Необхідно заповнювати таблицю 4.1 для кожного відповідного аналіту.

Таблиця 4.2. Період зберігання зразків дослідження

Код дослідження ¹ і аналіту	Найдовший період зберігання
	< кількість > днів при температурі <°C>
	< кількість > днів при температурі <°C>

¹ тільки для основних досліджень

Таблиця 4.3. Аналіз зразків <Код дослідження>

Аналіт	<Назва>
Загальна кількість відібраних зразків	< кількість >
Загальна кількість зразків з прийнятними результатами	< кількість >
Загальна кількість повторно проаналізованих зразків ^{1,2}	< кількість >
Загальна кількість аналітичних циклів ¹	< кількість >
Загальна кількість прийнятних аналітичних циклів ¹	< кількість >
Повторний аналіз досліджуваних зразків з метою оцінки правильності визначення аналіту в клінічних зразках ^N (incurred-samples)	
Кількість зразків	< кількість >
Відсоток зразків, у яких різниця між двома показниками була менше ніж 20% від середнього значення хроматографічних аналізів або менше ніж 30 % для методу зв'язування лігандів	<%>

¹ без повторно проаналізованих досліджуваних зразків з метою оцінки правильності визначення аналіту в клінічних зразках^N (incurred-samples)

² з інших причин, окрім неприйнятності аналітичного циклу

Інструкції

Необхідно заповнити таблицю 4.3 для кожного відповідного аналіту

Доповнення 1

Рекомендації щодо визначення абсолютної і відносної біодоступності

Абсолютна біодоступність

Інформація щодо абсолютної біодоступності важлива при загальній оцінці фармакокінетики лікарської речовини. Для ряду хімічних сполук інформація щодо абсолютної біодоступності полегшує оцінку визначення балансу мас, що дає можливість робити висновки про вплив шляху виведення на кліренс речовини.

Ця інформація важлива при необхідності досліджень за участю пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю, а також досліджень міжлікарської взаємодії за рівнем жовчної екскреції. Інформація також може бути корисною при прогнозуванні наслідків пресистемної міжлікарської взаємодії, а також швидкості абсорбції та метаболізму.

Таким чином, якщо це можливо, особливо, для нових діючих речовин системної дії абсолютну біодоступність необхідно визначати методом порівняння біодоступності при не внутрішньовенному та внутрішньовенному шляхах введення. Для речовин з нелінійною фармакокінетикою увага повинна бути приділена дозі (-ам), що використовувалась (-ись) для оцінки абсолютної біодоступності. Крім того, дані з абсолютної біодоступності є важливими при проведенні оцінки за процедурою біокейвер на підставі БСК [4].

Відносна біодоступність

Рекомендується отримувати інформацію щодо відносної біодоступності різних лікарських форм (або складів), що використовувались в процесі розробки препарату. За визначенням, відносна біодоступність – це порівняння біодоступності різних лікарських форм (або їх різних складів), що вводяться однаковим або різним не внутрішньовенним шляхом (наприклад, таблетки порівняно з оральним розчином).

Дослідження біоеквівалентності необхідні, крім випадку процедури біокейвер на підставі БСК, якщо були проведені зміни складу препарату, який використовувався в III фазі клінічних досліджень, що можуть вплинути на швидкість та ступінь абсорбції, порівняно з кінцевим складом. Дослідження відносної біодоступності (або порівняльні дослідження біодоступності) рекомендовані між різними складами препарату протягом I, II та III фази. Не вимагається демонстрація біоеквівалентності складів препарату, що використовувались в II та III фазі. Передбачається, що будь-які відмінності в швидкості абсорбції або ступені

абсорбції між цими складами враховуються в дизайні досліджень III фази.

Клінічна значущість відмінностей складів лікарського засобу, використовуваних у фазах I, II і III дослідження, мають бути обговорені у додатках для нових хімічних діючих речовин в розділах 2.5 і 2.7.1 і враховані в оцінці фармакокінетичних даних в розділі 2.7.2 Модуля 2.

Рекомендації щодо супрабіодоступних препаратів

Досліджуваний лікарський засіб вважається супрабіодоступним якщо його абсорбції є значно вищою ніж, у референтного лікарського засобу.

Якщо супрабіодоступність виявлена, то необхідно розглянути можливість розробки лікарської форми з меншою силою дії. У цьому випадку, необхідно представити біофармацевтичну розробку та остаточне дослідження біодоступності зміненого нового продукту порівняно з референтним лікарським засобом. Слід обговорити можливі відмінності впливу їжі на швидкість та / або ступінь абсорбції між зміненим новим продуктом та референтним лікарським засобом та, якщо необхідно, оцінити в дослідженнях *in vivo*.

У разі коли розроблена лікарська форма має меншу силу дії, властивості супрабіодоступного лікарського засобу повині бути вивчені в клінічних дослідженнях.

Доповнення 2

Можливість використання схеми трьох-періодного перехресного повторного дизайну для демонстрації внутрішньосуб'єктної варіабельності C_{\max}

Вимагається використовувати повторний дизайн при якому референтний лікарський засіб прийнято більш ніж один раз, для демонстрації, що внутрішньосуб'єктна варіабельність для C_{\max} референтного лікарського засобу вище ніж 30 %. Найбільш доцільною в разі обґрунтування використання трьох періодного повторного дизайну для розширення критеріїв прийнятності для C_{\max} була б рандомізація суб'єктів, що отримують препарати, у такому порядку: RRT, RTR та TRR (де R – референтний лікарський засіб, T – досліджуваний лікарський засіб). Такий дизайн є найбільш доцільним, так як усі суб'єкти отримують референтний лікарський засіб двічі, та, таким чином, оцінка внутрішньосуб'єктної варіабельності базується на даних всіх суб'єктів.

Рандомізація суб'єктів, в разі обґрунтування використання трьох-періодного повторного дизайну для розширення критеріїв прийнятності C_{\max} , що отримують препарати у порядку TRT та RTR не розглядається оптимальною. Однак такий дизайн міг би забезпечити оцінку внутрішньосуб'єктної варіабельності досліджуваного та референтного лікарських засобів. Оскільки ця оцінка базується тільки на половині всіх суб'єктів дослідження, невизначеність пов'язана з цим буде вище, ніж якщо використовується RRT/RTR/TRR дизайн. Таким чином, якщо використовується TRT/RTR дизайн, вище шанс некоректного висновку щодо високої варіабельності референтного лікарського засобу.

Відповідно до вимог цієї настанови та вимог керівництва ЄС [4], принаймні 12 суб'єктів необхідно для забезпечення розгляду валідності даних дослідження біоеквівалентності та для оцінки усіх ключових параметрів. Таким чином, якщо використовується трьох-періодний повторний дизайн для розширення критеріїв прийнятності C_{\max} з порядком введення TRT/RTR, то вважається, що принаймні 12 суб'єктів буде необхідно для забезпечення даних з послідовності RTR. Це передбачає дослідження, в якому буде вимагатися в загальній кількості принаймні 24 суб'єкти, якщо рівна кількість суб'єктів задіяна для двох прийомів у двох послідовностях.

Доповнення 3

Вимоги до дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу, якщо SmPC референтного лікарського засобу дозволяє приймати подрібнену / дезінтегровану таблетку (змішану або не змішану з їжею).

Біодоступність діючої (-их) речовини (-н) може змінюватися, якщо лікарські засоби подрібнюються / дезінтегруються, щоб сприяти ковтанню, а також, якщо подрібнену / дезінтегровану таблетку змішують з їжею. Ця зміна в біодоступності може бути специфічною в залежності від складу препарату та його властивостей. Тому випробовуваний лікарський засіб, який є біоеквівалентним референтному лікарському засобу при прийомі цілої таблетки, може мати суттєво відмінну біодоступність порівняно з референтним лікарським засобом, коли обидва приймаються подрібненими / дезінтегрованими (змішаними або не змішаними з їжею). Отже, згідно попередньо опублікованої настанови, очікувалося, що біоеквівалентність також повинна бути доведена для додаткового способу прийому, якщо не виконуються визначені критерії, що дозволять уникнути додаткових досліджень *in-vivo*.

Проте, робоча група з фармакокінетики переглянула свою позицію з даного питання і на даний час вважає, що малоімовірно, що відмінності в біодоступності будуть відрізнятися між випробовуваним та референтним лікарськими засобами, якщо буде доведено біоеквівалентність між випробовуваним лікарським засобом і референтним лікарським засобом з інтактною або недиспергованою таблеткою.

Отже, якщо SmPC референтного лікарського засобу дозволяє приймати подрібнену / дезінтегровану таблетку (змішану або не змішану з їжею) немає необхідності в проведенні біоеквівалентності з цим додатковим способом прийому.

Для препаратів, які можуть бути дисперговані в воді та прийматись через назогастральну трубку, необхідно надати дані *in vitro* для підтвердження заявленого в SmPC способу застосування.

Доповнення 4

Вимоги до дослідження біоеквівалентності лікарського засобу у лікарській формі

- пероральний розчин (або суспензія) в однодозових пакетах, якщо випробовуваний лікарський засіб має прийматися з водою або без (або немає інформації щодо прийому води)
- порошок або гранулят для перорального застосування в однодозових пакетах, якщо випробовуваний лікарський засіб має прийматися з водою або без.

Вимоги щодо прийому рідини під час вивчення біоеквівалентності / порівняльної біодоступності оральних розчинів та суспензій можуть бути узагальнені наступним чином:

1. У випадку, якщо в SmPC референтного лікарського засобу зазначено, що його слід приймати з водою, а випробовуваний лікарський засіб має таку ж вимогу, то під час дослідження обидва препарати слід приймати з водою.
2. У випадку, якщо в SmPC референтного лікарського засобу зазначено, що його слід приймати без води, а випробовуваний лікарський засіб має таку ж вимогу, то під час дослідження обидва препарати слід приймати без води.
3. У випадку, якщо в SmPC референтного лікарського засобу зазначено, що його слід приймати з водою, а випробовуваний лікарський засіб можна приймати як з водою, так і без води, то під час дослідження обидва препарати слід приймати разом з водою та додатково приймати випробовуваний лікарський засіб без води (наприклад, третя група).
4. У випадку, якщо в SmPC референтного лікарського засобу зазначено, що його слід приймати з водою або без, а випробовуваний лікарський засіб має таку ж вимогу, то під час дослідження обидва препарати слід приймати без води, оскільки це, як правило, означає «найгірший варіант».
5. У випадку, якщо в SmPC референтного лікарського засобу нічого не зазначено про прийом рідини, а випробовуваний лікарський засіб має таку ж вимогу, тоді під час дослідження обидва препарати слід приймати без води, оскільки це, як правило, означає «найгірший сценарій».

Обґрунтування:

Зміна об'єму споживання рідини може впливати на час проходження шлунково-кишковим трактом і в деяких випадках розчинність активної речовини *in vivo* та / або концентрацію критичної допоміжної речовини, а отже, і абсорбцію діючої речовини. Отже, можливий ефект споживання рідини під час прийому на біодоступність орального розчину / суспензії неможливо виключити. Оскільки, як очікується, величина цього ефекту буде максимальною, коли прийом відбувається без води, що, як правило, являє собою найгірший сценарій, було б краще досліджувати біоеквівалентність / порівняльну біодоступність при цих умовах. Відхилення від цього підходу повинні бути науково обґрунтованими та підтверджуватися додатковими дослідженнями та / або літературою.

Доповнення 5

Пояснення до розділу «Розчини для орального застосування» Додатку II цієї настанови щодо умов відмови від проведення досліджень *in vivo*.

Концептуально, біоеквівалентність досліджує, чи два лікарських засоби мають подібну біодоступність, тобто вони показують порівнюване *in vivo* вивільнення. Пероральні розчини вважаються менш критичними, особливо у випадку водних розчинів, що містять повністю розчинені діючі речовини, оскільки ні виробничий процес, ні лікарська форма не впливають на вивільнення діючої речовини, а вплив складу на абсорбцію є мінімальним. Проте, допоміжні речовини можуть впливати на біодоступність різними, не обов'язково передбачуваними шляхами, оскільки систематичні дослідження специфічних допоміжних речовин є рідко доступними, і взагалі, *in vivo* чутливість діючих речовин до впливу допоміжних речовин може відрізнятись.

Розділ «Розчини для орального застосування» Додатку II цієї настанови спеціально вказує на те, що деякі «критичні допоміжні речовини», потенційно впливають на біодоступність *in vivo* за допомогою *in vitro* та / або *in vivo* взаємодії. Крім того, подібність допоміжних речовин слід оцінювати відповідно до вимог, встановлених для процедури біоєквівалентності на підставі БСК (див. Додаток III цієї настанови). Отже, відмінності в допоміжних речовинах можливо більш гнучко трактувати для діючих речовин I класу за БСК, проте у випадку діючих речовин III класу за БСК очікується, що допоміжні речовини якісно подібні і кількісно дуже близько схожі.

Це вважається обґрунтованим, оскільки наукове обґрунтування щодо потенційної взаємодії високорозчинних діючих речовин (I або III класу за БСК) та допоміжних речовин також застосовується до діючих речовин, що вже є у розчинах та препаратах негайного вивільнення (швидке або дуже швидке розчинення *in vitro*).

Оцінка та порівняння допоміжних речовин в розчинах для орального застосування, що містять діючі речовини II та IV класу за БСК проводиться відповідно до вимог III класу за БСК. Ця вимога не стосується барвників, ароматизаторів, буферів.

Ці рекомендації для оральних розчинів (Додаток II) слід застосовувати враховуючи вимоги розділу IV.2 Додатку III та клас діючої речовини за БСК, якщо відхилення від цієї загальної вимоги не можуть бути адекватно обґрунтовані з посиланням на інші дані.

Доповнення 6

Пояснення щодо умов виконання пропорційності у складі лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин при подачі на державну реєстрацію кількох дозувань.

Якщо на державну реєстрацію лікарського засобу, що містить декілька діючих речовин подається кілька дозувань, то може бути використаний підхід відмови від проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo* для додаткових дозувань. В розділі 4.1.6. настанови вказано, що “с) склад різних дозувань препарату кількісно пропорційний, тобто співвідношення між кількістю кожної допоміжної речовини та кількістю діючої (-их) речовини (-ин) однакове для всіх дозувань”. Однак, відхилення від кількісно пропорційного складу все ще вважаються прийнятними, якщо і) вміст діючої (-их) речовини (-н) становить менше 5% від маси ядра таблетки або маси вмісту капсули та ii) вміст різних допоміжних речовин ядра таблетки або вмісту капсули є однаковим для розглянутих дозувань, і змінюється тільки вміст діючої речовини, або, якщо і) вміст діючої (-их) речовини (-н) становить менше 5% від маси ядра таблетки або маси вмісту капсули та iii) вміст наповнювача змінюється залежно від вмісту діючої речовини; кількість інших допоміжних речовин ядра таблетки або вмісту капсули залишається незмінним. До того ж, в цьому розділі настанови зазначено “Умови пропорційності складу повинні виконуватися відносно всіх діючих речовин фіксованих комбінацій. При розрахунку вмісту кожної діючої речовини у фіксованій комбінації інша (-і) діюча (-і) речовина (-и) розглядається як допоміжна речовина. У разі двошарових таблеток кожний шар може розглядатися окремо”. Схоже, що ці вимоги трактуються по-різному. Щоб уточнити, що мається на увазі, вимоги пояснюються кількома прикладами (дивись нижче).

В цих прикладах дозування 1 вважається найбільш чутливим дозуванням, що використовується в дослідженні біоеквівалентності, а дозування 2 є додатковим дозуванням для якого розглядається відмова від проведення дослідження еквівалентності *in vivo*. Щодо допоміжних речовин, вони показані як наповнювач та всі інші допоміжні речовини. Для додаткових дозувань кожна допоміжна речовина, яка включена у «всі інші допоміжні речовини» дотримується правил пропорційності, де це застосовано, як зазначено в розділі 4.1.6. с) настанови. Хоча для препаратів негайного вивільнення, компонентів покриття, оболонки капсул, барвників та ароматизаторів не вимагається дотримуватись цієї вимоги. Крім того передбачається, що лікарський засіб, який містить декілька діючих речовин не є двошаровими таблетками.

Приклад 1:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	320	160
Діюча речовина В	25	12.5
Наповнювач	200	100
Всі інші допоміжні речовини	50	25
Загальна маса ядра	595	297.5

Дозування 2 є повністю пропорційним з дозуванням 1, тобто подібний якісний і кількісно пропорційний склад і відмова від проведення дослідження еквівалентності *in vivo* може бути застосована відповідно до пункту с) розділу 4.1.6 настанови.

Приклад 2:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	320	320
Діюча речовина В	25	12.5
Наповнювач	200	212.5
Всі інші допоміжні речовини	50	50
Загальна маса ядра	595	595

Кількість зміненої діючої речовини В становить менше 5 % від маси ядра. Відповідно до вимог для лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин, інша діюча речовина, в даному випадку діюча речовина А, може розглядатися як допоміжна речовина (наповнювач).

Дозування 2 розроблено за умови збереження постійної кількості всіх допоміжних речовин, і лише кількість наповнювача може змінюватись, щоб компенсувати різницю в кількості діючої речовини В для отримання однакової загальної маси ядра для обох дозувань. Такий підхід є прийнятним лише тоді, коли діюча речовина становить менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули (умова 5 %, згідно з пунктом с) і) та іі) розділу 4.1.6. настанови).

Коли розглядається діюча речовина А, кількість цієї діючої речовини не змінюється між дозуваннями 1 та 2, але діюча речовина В, в цій ситуації вважається допоміжною речовиною, і не є постійною; співвідношення між допоміжною речовиною В та діючою речовиною А не однакове для обох

дозувань. Проте, це вважається прийнятним, оскільки діюча речовина В у цьому випадку розглядається як наповнювач і її зміна становить менше 5% від маси ядра таблетки або вмісту капсули, що компенсується додаванням тієї ж кількості фактичного наповнювача препарату. Отже, співвідношення між діючою речовиною А і ‘наповнювачем’ (наповнювач + діюча речовина В) однакове для обох дозувань.

Приклад 3:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	320	320
Діюча речовина В	25	12.5
Наповнювач	200	200
Всі інші допоміжні речовини	50	50
Загальна маса ядра	595	582.5

Цей сценарій подібний до попереднього сценарію (приклад 2). Єдина відмінність полягає в тому, що наповнювач препарату не використовується для компенсації різниці у кількості діючої речовини В між дозуваннями 1 та 2.

Кількість зміненої діючої речовини В менше 5 % від маси ядра. Відповідно до вимог для лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин, інша діюча речовина, в даному випадку діюча речовина А, може розглядатися як допоміжна речовина (наповнювач).

Дозування 2 розроблено шляхом збереження сталої кількості всіх допоміжних речовин без компенсації різниці в кількості діючої речовини В. Цей підхід прийнятний лише тоді, коли діюча речовина становить менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули (умова 5%, згідно з пунктом с) і) та ii) розділу 4.1.6. настанови).

Коли розглядається діюча речовина А, кількість цієї діючої речовини не змінюється між дозуваннями 1 і 2, але знову діюча речовина В не є постійною. Проте це прийнятно, оскільки діюча речовина В в цьому випадку розглядається як наповнювач і її зміна становить менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули.

Приклад 4:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	10	10
Діюча речовина В	10	5
Наповнювач	200	205
Всі інші допоміжні речовини	50	50
Загальна маса ядра	270	270

Цей сценарій подібний до прикладу 2. Наповнювач препарату використовується для компенсації різниці в кількості діючої речовини В між дозуваннями 1 та 2. Різниця між прикладом 2 і 4 полягає в тому, що в прикладі 2 діюча речовина А становить більше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули, тоді як у прикладі 4 діюча речовина А становить менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули.

Кількість зміненої діючої речовини В менше 5 % від маси ядра. Відповідно до вимог для лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин, інша діюча речовина, в даному випадку діюча речовина А, може розглядатися як допоміжна речовина (наповнювач).

Дозування 2 розроблено шляхом збереження сталої кількості всіх допоміжних речовин і лише кількість наповнювача може змінюватись, щоб компенсувати різницю в кількості діючої речовини В для отримання однакової загальної маси ядра для обох дозувань (згідно з пунктом с) і) та ііі) розділу 4.1.6. настанови). Цей підхід прийнятний лише тоді, коли діюча речовина, кількість якої змінено, становить менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули (умова 5%). Ця вимога застосовується незалежно від того, чи кількість діючої речовини А, кількість якої не змінюється, менша або більше 5 % від маси ядра.

Приклад 5:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	320	160
Діюча речовина В	10	10
Наповнювач	200	100
Всі інші допоміжні речовини	50	25
Загальна маса ядра	580	295

В цьому випадку препарат розробляється шляхом збереження кількості допоміжних речовин у тій же пропорції, що і зміна діючої речовини А, хоча кількість діючої речовини В залишається постійною. Кількість зміненої діючої речовини А становить більше 5 % від маси ядра, тому умова 5 % не виконується. В той же час вимоги пропорційності не виконуються ще й тому, що дозування 1 та 2 не є повністю пропорційними, оскільки допоміжна речовина В не пропорційна, і відмова від проведення дослідження еквівалентності *in vivo* не може застосовуватись.

Приклад 6:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	320	320
Діюча речовина В	25	12.5
Діюча речовина С	10	10
Наповнювач	200	212.5
Всі інші допоміжні речовини	50	50
Загальна маса ядра	605	605

В цьому випадку розглянуто лікарський засіб, що містить 3 діючі речовини, де тільки кількість однієї діючої речовини змінюється в додатковому дозуванні.

Кількість зміненої діючої речовини В менше 5 % від маси ядра. Відповідно до вимог для лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин, інші діючі речовини, в даному випадку діючі речовини А та С, можуть розглядатися як допоміжні речовини (наповнювачі).

Дозування 2 розроблено шляхом збереження однакової кількості всіх допоміжних речовин і лише кількість наповнювача може змінюватись, щоб компенсувати різницю в кількості діючої речовини В для отримання однакової

загальної маси ядра для обох дозувань (згідно з пунктом с) і) та ііі) розділу 4.1.6. настанови).

Цей підхід прийнятний лише тоді, коли діюча речовина, кількість якої змінено, становить менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули (умова 5 %). Ця умова 5 % не залежить від кількості або відсотка від маси ядра діючих речовин А та С, кількість яких не змінюється між дозуваннями 1 та 2.

Приклад 7:

	Дозування 1	Дозування 2
Діюча речовина А	320	320
Діюча речовина В	25	12.5
Діюча речовина С	10	5
Наповнювач	200	217.5
Всі інші допоміжні речовини	50	50
Загальна маса ядра	605	605

В цьому випадку розглянуто лікарський засіб, що містить 3 діючі речовини, де кількість двох діючих речовин змінюється в додатковому дозуванні.

Кількість змінених діючих речовин В і С менше 5 % від маси ядра, коли кожна оцінюється індивідуально. Проте, якщо оцінювати в цілому, загальна кількість діючих речовин В та С (тобто 35 мг) становить більше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули, тому умова 5 % не виконується, і відмова від проведення дослідження еквівалентності *in vivo* неможлива.

Коли розглядається діюча речовина А, кількість цієї діючої речовини не змінюється між дозуваннями 1 та 2, але кількість діючих речовин В і С змінюється. У цьому випадку це не прийнятно, оскільки при їх поєднанні ця зміна діючих речовин В і С становить більше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули. Однак, якби вони становили менше 5 % від маси ядра таблетки або вмісту капсули, це було б прийнятно.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК (довідковий)

Перелік редакційних змін та доповнень

Ця настанова розроблена на підставі настанов з клінічної фармакології та фармакокінетики, прийнятих в ЄС, а саме:

- СРМР/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Настанова щодо досліджень біоеквівалентності) [4],
- ЕМА/СНМР/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (СРМР/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1» (Додаток IV до Настанови щодо досліджень біоеквівалентності (СРМР/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**): Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в Модулі 2.7.1) [5],
- ЕМА/618604/2008 Rev. «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» (Питання та відповіді: Позиція щодо специфічних питань, направлених до РКWP) [6].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я (далі - МОЗ) України.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» та «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» [4 - 6].

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [7], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [8];
- додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також Доповнення 1 та 2 відповідно до інформації, викладеної в документі [6], та національний додаток «Бібліографія», оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладаення, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [7] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна

стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [9]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Загальні положення». Кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у настанові CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** [4], за винятком розділу «Definition». Кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у керівництві ЕМА/CHMP/600958/2010/Corr.* [5]; питання, викладені у розділах «Recommendations on determination of absolute and relative bioavailability» (Рекомендації щодо визначення абсолютної і відносної біодоступності), «Suitability of a 3-period replicate design scheme for the demonstration of within-subject variability for C_{max}» (Можливість використання схеми трьох-періодного перехресного повторного дизайну для демонстрації внутрішньосуб'єктної варіабельності C_{max}), «If the SmPC of a reference product allows for the possibility to administer a tablet crushed or disintegrated (and mixed with food), would a specific bioequivalence study with administration of crushed/disintegrated tablets (Test and Reference) always be required for a generic application?» (Вимоги до дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу, якщо SmPC референтного лікарського засобу дозволяє приймати подрібнену / дезинтегровану таблетку (змішану або не змішану з їжею), «If the test product is an oral solution (or suspension) dosed in single dose sachets and the test product claims the administration with or without water (or makes no claim), how should the test product be administered in the BE study - with or without concomitant fluid intake? If the test product is an oral powder or granulate dosed in a single dose sachet for intake with or without water it is understood that it should be assimilated to an orodispersible tablet, orodispersible film, buccal tablet or film, sublingual tablet or chewable tablet, but how should oral solutions/suspensions be tested?» (Вимоги до дослідження біоеквівалентності лікарського засобу у лікарській формі: пероральний розчин (або суспензія) в однодозових пакетах, якщо випробовуваний лікарський засіб має прийматися з водою або без (або немає інформації щодо прийому води; порошок або гранулят для перорального застосування в однодозових пакетах, якщо випробовуваний лікарський засіб має прийматися з водою або без), «Clarification on how to apply the reference made in Appendix II of the Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**), when waiving in vivo studies for oral solutions» (Пояснення до розділу «Розчини для орального застосування» Додатку II цієї настанови щодо умов відмови від проведення досліджень in vivo), керівництва ЕМА/618604/2008 Rev. [6], стосовно напрямку сфери дії настанові CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** [4], викладено у Доповненнях 1, 2, 3, 4, 5;

- додатково у Доповненні 6 викладено питання «How should the condition regarding fulfilling proportionality in composition of fixed combinations be interpreted in an application with multiple strengths?» (Пояснення щодо умов виконання пропорційності у складі лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин при подачі на державну реєстрацію кількох дозувань),

керівництва ЕМА/618604/2008 Rev. [6], стосовно напрямку сфери дії настанови CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** [4];

- питання «If the SmPC of a reference product allows for the possibility to administer a tablet crushed or disintegrated (and mixed with food), would a specific bioequivalence study with administration of crushed/disintegrated tablets (Test and Reference) always be required for a generic application?» (Вимоги до дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу, якщо SmPC референтного лікарського засобу дозволяє приймати подрібнену / дезинтегровану таблетку (змішану або не змішану з їжею), викладене в Доповненні 3 замінено на теперішні вимоги керівництва ЕМА/618604/2008 Rev. [6];

- розділ «Терміни та визначення понять» викладено на підставі розділу «Definition» настанови CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** [4]. Цей розділ не позначено номером та викладено після розділу «Нормативні посилання». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку, вони супроводжуються посиланням на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено у національному додатку «Бібліографія»;

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;

- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, на які є посилання у даній настанові;

- у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено визначення термінів, що використовуються у даній настанові: «діюча речовина (активний фармацевтичний інгредієнт, субстанція)», «критерії прийнятності», «енантіомери», «лікарський засіб», «лікарські препарати (готові лікарські засоби, ліки, медикаменти)», «негайне вивільнення», «модифіковане вивільнення», «сила дії лікарського засобу (дозування)», «специфікація» – з посиланням на відповідні нормативні документи, у яких вони наведені;

- розділ «Позначки та скорочення» складено на підставі матеріалів розділу «Definition» настанови CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** [4], а також у цьому розділі додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;

- у цій настанові слова «заявка на торгову ліцензію» («marketing authorisation application, application») замінено на «реєстраційне досьє»; «торгова ліцензія» («marketing authorisation») – на «реєстрація»; «зміни» («variations») замінено на «зміни, які можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення»; «розширення» («extension») замінено на «зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу»; «що доступний на ринках» («if available on the market») замінено на «що доступний на ринках світу», «Ph.Eur. buffers recommended» замінено на «рекомендовані Європейською фармакопеею буфери»; «BCS based Biowaiver» замінено на «процедура біовейвер на підставі БСК»;

- по всьому тексту даної Настанови внесено редакційні зміни у посиланнях на структурні елементи цієї настанови, наприклад, замість «(see also section 4.1.6)» вказано «(див. також розділ 4.1.6 цієї настанови)»; замість «(see section 4.1.6)» вказано «(див. розділ 4.1.6 цієї настанови)»; замість «(see Appendix II)» вказано «(див. Додаток II до цієї настанови)»;
- після слів «Європейська фармакопея» додано слова «або Державна фармакопея України^N»;
- додатково до посилань на керівництва ЄС зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні;
- додатково до посилань на конкретні документи ЄС зроблено посилання на чинне законодавство ЄС;
- внесено уточнення у визначення фармакокінетичних параметрів $A_e(0-t)$, $AUC(0-\tau)$, C_{max} , $C_{max,ss}$;
- в розділі 1.3. «Інші типи заяв», 3. «Законодавча база», 4.1.2. «Референтний та випробовуваний лікарські засоби», «Лікарський засіб з фіксованою комбінацією» Додатку II, 1. «Вступ» Додатку IV внесено уточнення щодо назв типів лікарських засобів, що подаються на державну реєстрацію та вимог до них відповідно до вимог наказу № 460 [3];
- в абзац четвертий розділу 2. «Сфера застосування» внесено доповнення щодо можливості визначення, в разі обґрунтування, концентрації метаболіту;
- в останній абзац розділу 2. «Сфера застосування» внесено доповнення щодо регуляторного документу прийнятого в Україні (наказ № 460 [3]), в якому викладено вимоги щодо доведення біоеквівалентності генеричних лікарських засобів;
- в розділ 3. «Законодавча база» внесено додатково посилання на настанови СТ-Н МОЗ та керівництва ЕМА [6]. Внесено доповнення щодо проведення консультацій відповідно до чинного законодавства України;
- в розділ 4.1. «Дизайн, проведення та оцінка досліджень біоеквівалентності» внесено доповнення щодо регуляторного документу прийнятого в Україні (наказ № 690 [15]) та уточнення щодо вибору референтного лікарського засобу;
- в перший абзац розділу 4.1.2. «Референтний та досліджувальні лікарські засоби» внесено уточнення щодо вимог пункту 6 (1) другого параграфу Директиви 2001/83/ЄС зі змінами [13];
- до пункту «Упаковка досліджуваних лікарських засобів» розділу 4.1.2. «Референтний та досліджувальні лікарські засоби» внесено посилання на настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 [18]^N;
- в розділі 4.1.7. «Біоаналітична методологія» замість позначення «SOP» використано «стандартна операційна процедура».
- 4.1.10. «Високоваріабельні діючі речовини або препарати» внесено посилання на Доповнення 2 настанови.

- в перший абзац розділу 4.3.1. «Звіт про результати дослідження біоеквівалентності» внесено доповнення щодо регуляторного документу прийнятого в Україні (наказ № 690 [15] та Закон України про лікарські засоби [17]);
- в третій абзац розділу 4.3.1. «Звіт про результати дослідження біоеквівалентності» внесено доповнення щодо регуляторного документу прийнятого в Україні (наказ № 460 [3]);
- в розділі 4.4. «Заяви на зміни, що можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення» та пункті «Лікарські форми з модифікованим вивільненням системної дії» Додатку II вказано актуальну версію настанови CPMP/EWP/280/96 Corr 1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation modified release dosage forms» [20];
- в пунктах «Парентеральні розчини», «Ліпосомальні, міцелярні лікарські засоби та лікарські засоби у вигляді емульсій для внутрішньовенного введення», «Лікарські засоби місцевої дії та місцевого застосування» Додатку II внесено уточнення щодо поняття «затверджений на даний час лікарський засіб» - референтний лікарський засіб;
- по тексту замінено «Модулю 2.7» або «Модулю 2.7.1» на «розділ 2.7 Модулю 2» або «розділ 2.7.1 Модулю 2»;
- по тексту замінено «ODT» на «таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині»;
- по тексту внесено уточнення, в разі використання терміну «biowaiver» зазначається «відмова від проведення досліджень біоеквівалентності in vivo», та в разі використання терміну «BCS-based biowaiver» зазначається «процедура біовейвер на підставі БСК»;
- по тексту замінено «CPMP/EWP/240/95 Rev 1 «Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products» (Настанова з клінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських препаратів)» на нову версію відповідного керівництва «EMA/CHMP/158268/2017»;
- по тексту Додатку IV замість «Study ID» зазначено «Код дослідження»;
- в таблиці 2.2. Додатку IV замість «EU Authority Inspection» зазначено «Інспекція»;
- в таблицях 4.2. та 4.3 Додатку IV замість «#» зазначено «кількість»;
- в таблиці 4.3 Додатку IV внесено уточнення: «Повторний аналіз досліджуваних зразків (incurred-samples)» замінено на «Повторний аналіз досліджуваних зразків з метою оцінки правильності визначення аналіту в клінічних зразках (incurred-samples)»;
- в розділ «Лікарські засоби з фіксованою комбінацією» Додатку II внесено уточнення «генеричних лікарських засобів»;

- внесено уточнення та виправлено технічні помилки в розділі «Національний вступ», першому параграфі розділу 1.1, в четвертому параграфі розділу 2, в першому параграфі розділу 2 Додатку IV;
- внесено уточнення в Доповнення 3, 4 та 5.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК (ДОВІДКОВИЙ)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Загальний технічний документ. Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants V. 2A - Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2А. – Процедури реєстрації РОЗДІЛ 1 РЕЄСТРАЦІЯ).
3. Наказ МОЗ України від 26 серпня 2005 року № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460, що зареєстрований у Міністерстві юстиції України 07 жовтня 2015 року за № 1210/27655 зі змінами.
4. CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Настанова щодо досліджень біоеквівалентності).
5. EMA/CHMP/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1» (Додаток IV до Керівництва щодо досліджень біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в Модулі 2.7.1).
6. EMA/618604/2008 Rev. «Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)» (Питання та відповіді: Позиція щодо специфічних питань направлених до PKWP).
7. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації», що затверджена наказом МОЗ України від 14 вересня 2005 року № 471 «Про затвердження документів з питань стандартизації фармацевтичної продукції».
9. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
10. ЕМЕА/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).
11. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії).
12. CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) «Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000» (Керівні вказівки. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. 2000)
13. 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 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми).
14. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council, of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Директива Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС "Про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для вживання людиною" від 4 квітня 2001 року).
15. Наказ МОЗ України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», що зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026, (із змінами).

16. COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC, of 8 April 2005, laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products (Директива Комісії 2005/28/ЄС від 8 квітня 2005 року, що встановлює принципи та детальні настанови належної клінічної практики, які стосуються досліджуваних лікарських засобів для вживання людиною, а також вимог надання дозволу на виготовлення або імпорт таких продуктів).

17. Закон України «Про лікарські засоби» від 04 квітня 1996 року.

18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», що затверджена наказом МОЗ України від 29 липня 2016 року № 798 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 16 лютого 2009 року № 95».

19. ICH E3, CPMP/ICH/137/95 «Structure and Content of Clinical Study Reports» (Структура та зміст звіту клінічного дослідження).

20. CPMP/EWP/280/96 Corr 1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation modified release dosage forms» (Настанова з оцінки фармакокінетики та клініки лікарських форм з модифікованим вивільненням).

21. EMA/CHMP/158268/2017 «Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products» (Настанова з клінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських препаратів).

22. CPMP/EWP/4151/00 rev 1 «Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)» (Вимоги до клінічної документації оральних інгаляційних препаратів, включаючи вимоги для доведення терапевтичної еквівалентності двох інгаляційних препаратів, що використовуються для лікування астми та хронічної обструктивної хвороби легенів).

23. CPMP/EWP/239/95 «Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents» (Клінічні вимоги для препаратів місцевої дії та місцевого використання, що містять відомі компоненти)

Ключові слова: *біоеквівалентність, фармакокінетика, процедура біолейвер за БСК, генерик, in vitro розчинення*