

Додаток 18
до пункту 2 розділу V
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

ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1. Загальні положення

При реєстрації генеричного лікарського засобу має бути доведена його еквівалентність референтному препарату. За умови доказу еквівалентності інструкція для медичного застосування генеричного лікарського засобу має відповідати інструкції для медичного застосування референтного препарату, яка була розроблена на підставі даних, отриманих при проведенні доклінічних досліджень та клінічних випробувань. Підходи до доказу еквівалентності визначають на підставі комплексного аналізу факторів, які включають характеристики діючої речовини, лікарської форми, часу дії активної(их) речовини (речовин), можливості статистичного доведення достовірності результатів випробувань та інших факторів, що впливають на біодоступність.

2. Вибір референтного препарату

Вибраний референтний лікарський засіб зазначається заявником у реєстраційній формі, обґрунтування його вибору надається в розділі 1.5.2 модуля 1 реєстраційного досьє.

При виборі референтного препарату в першу чергу необхідно керуватись такою умовою – як референтний лікарський засіб має бути обрано лікарський засіб, який є насамперед оригінальним (інноваційним) лікарським засобом з доведеними ефективністю, безпекою та якістю.

У разі відсутності оригінального лікарського засобу та/або неможливості його визначити вибір референтного препарату має бути детально обґрунтований заявником.

3. Методи доведення еквівалентності

3.1. Для лікарського засобу, діючу речовину в складі якого пацієнт отримує у розчиненому вигляді, для доказу еквівалентності доводиться фармацевтична еквівалентність або фармацевтична альтернативність генеричного та референтного лікарських засобів.

3.1.1. Залежно від лікарської форми встановлюються такі вимоги для:

1) лікарських засобів для парентерального застосування (наприклад, внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового) у вигляді водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину і в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, і з такими самими або подібними допоміжними речовинами у порівнюваних з референтним препаратом концентраціях. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин (зокрема буферні розчини, консерванти, антиоксиданти) за умови доведення у будь-який спосіб, що в даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

2) лікарських засобів для орального застосування у формі розчинів (у тому числі сиропи, еліксири і настойки), які містять діючу речовину в тій самій молярній концентрації, що й референтний препарат, і містять в основному такі самі допоміжні речовини в порівнюваних концентраціях. У разі якщо відомо, що використовуються допоміжні речовини, які впливають на проходження ШКТ, проникність у ШКТ і, таким чином, на абсорбцію та/або стабільність діючої речовини у ШКТ, то наводяться відповідні дані щодо впливу цих речовин у вибрані концентрації на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

3) лікарських засобів у формі порошків для приготування розчинів, якщо отриманий розчин відповідає вимогам, визначеним у підпунктах 1 або 2 цього підпункту;

4) лікарських засобів, які є газами;

5) вушних або очних лікарських засобів, виготовлених у вигляді водних розчинів, які містять таку(і) саму(і) діючу(і) речовину(и) в такій самій молярній

концентрації(-ях) і, по суті, такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й у референтному препараті. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин (зокрема буферні розчини, консерванти, речовини, які коригують густину, або згущувачі) за умови доведення заявником у будь-який спосіб, що у даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

6) лікарських засобів місцевої дії у вигляді водних розчинів, які містять таку(і) саму(і) діючу(і) речовину(и) в такій(их) самій(их) молярній(их) концентрації(ях) і, по суті, такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат;

7) лікарських засобів, які є водними розчинами у формі інгаляційно розпилюваних небулайзером препаратів або, назальні спреї, що застосовуються за допомогою практично однакових пристроїв і які містять таку(і) саму(і) діючу(і) речовину(и) в такій(их) самій(их) молярній(их) концентрації(ях) і, по суті, такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин за умови доведення заявником у будь-який спосіб, що в даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

8) лікарських засобів системної дії у вигляді водних розчинів для ректального застосування, які містять таку(і) саму(і) діючу(і) речовину(и) в такій(их) самій(их) молярній(их) концентрації(ях) і, по суті, такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин за умови доведення заявником у будь-який спосіб, що в даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу.

Для випадків, зазначених у підпунктах 2, 3, 5, 6, 7 та 8 цього підпункту, у разі відмінностей у складі допоміжних речовин, якщо заявник не може надати інформацію, що в даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу, і не має доступу до відповідних даних, він має провести відповідні дослідження для доказу відсутності впливу цих допоміжних речовин або допоміжних пристроїв на безпеку та/або ефективність лікарського засобу.

3.1.2. Результати доведення фармацевтичної еквівалентності або фармацевтичної альтернативності генеричного та референтного лікарських засобів надають у модулі 3 реєстраційного досьє. Матеріали мають містити порівняння властивостей генеричного та референтного лікарських засобів.

3.2. Для лікарського засобу, діючу речовину в складі якого пацієнт отримує у нерозчиненому вигляді, для доказу еквівалентності проводяться дослідження *in vivo* та/або *in vitro*.

3.2.1. Для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування можуть бути застосовані для доказу еквівалентності дослідження *in vitro* за БСК (процедура біоєквівалентності).

3.2.1.1. Застосування процедури біоєквівалентності на підставі БСК для доведення еквівалентності генеричних лікарських засобів обмежується високорозчинними діючими речовинами з відомою абсорбцією у людини, які не мають вузького терапевтичного індексу та критичного застосування. Процедура біоєквівалентності на підставі БСК не застосовується для сублінгвальних, букальних лікарських засобів і препаратів з модифікованим вивільненням. Для лікарських засобів, диспергованих у ротовій порожнині, підхід біоєквівалентності на підставі БСК може застосовуватися лише тоді, коли абсорбція в ротовій порожнині може бути практично виключена. Процедуру біоєквівалентності на підставі БСК застосовують до лікарських засобів, які містять діючу речовину, що відноситься до I або III класу за БСК.

3.2.1.2. Матеріали доказу еквівалентності шляхом проведення процедури біоєквівалентності надають у модулі 5 реєстраційного досьє. Матеріали мають містити дані порівняльних досліджень *in vitro*. Має бути представлений доказ приналежності діючої речовини до відповідного класу за БСК, оцінка допоміжних речовин у складі генеричного та референтного лікарських засобів та їх впливу на біодоступність, порівняння кінетики вивільнення діючої речовини з генеричного та референтного лікарських засобів, отримані первинні дані та розраховані результати, аналітичний та валідаційний звіти з первинними даними, дані оцінки отриманих результатів.

3.2.2. Для лікарських засобів, для яких існує ризик того, що можливі відмінності у біодоступності можуть призвести до суттєвих фармакологічних відмінностей при клінічному застосуванні генеричного лікарського засобу у

порівнянні з референтним, для доказу еквівалентності проводять дослідження *in vivo*.

3.2.2.1. До ризиків, які можуть призвести до суттєвих фармакологічних відмінностей при клінічному застосуванні генеричного лікарського засобу у порівнянні з референтним, відносять такі:

1) лікарські засоби системної дії для орального застосування з негайним вивільненням, якщо до них можна застосувати хоча б один із таких критеріїв:

застосування лікарського засобу для невідкладної допомоги;

вузький спектр терапевтичної дії (межа ефективність/безпека), крутий нахил кривої доза-відклик (відмінність у біодоступності може викликати токсичність препарату через неадекватно високу біодоступність, або низьку ефективність, або через високу швидкість виведення його з організму у разі низької біодоступності);

наявні офіційні дані, що для діючих речовин генеричних лікарських засобів не допускаються інші методи дослідження еквівалентності;

відомо, що на тести розчинення *in vitro* генеричного лікарського засобу, можуть впливати поліморфізм діючої речовини, допоміжні речовини або технологія виробництва;

2) лікарські засоби системної дії, що не призначені для орального або парентерального застосування (такі, як трансдермальні пластирі, супозиторії, нікотинові жувальні гумки, гелі тестостерону та трансдермальні контрацептиви);

3) лікарські засоби системної дії з модифікованим вивільненням;

4) лікарські засоби системної дії з фіксованою комбінацією, у яких як мінімум для однієї діючої речовини проводяться дослідження *in vivo*;

5) лікарські засоби несистемної дії, зокрема для перорального, назального, офтальмологічного, дерматологічного, ректального або вагінального застосування, без системної абсорбції, що не є розчинами. У таких випадках еквівалентність доводять шляхом проведення порівняльних клінічних, фармакодинамічних або дерматофармакокінетичних досліджень та/або досліджень *in vitro*.

3.2.2.2. При виборі методу доказу еквівалентності шляхом проведення дослідження *in vivo* застосовують такі підходи:

якщо можливо отримати вимірювані концентрації діючої речовини в біологічній рідині, проводяться порівняльні фармакокінетичні дослідження за участю людини;

якщо неможливо отримати вимірювані концентрації діючої речовини у біологічній рідині, проводяться порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;

якщо неможливо визначити фармакокінетичний профіль, знайти прийнятні фармакодинамічні кінцеві точки, проводяться порівняльні клінічні дослідження.

3.2.2.3. Результати доказу еквівалентності шляхом проведення дослідження *in vivo* надають у модулі 5 реєстраційного дос'є. Матеріали мають містити дані порівняльних досліджень *in vivo*. Має бути представлено детальну інформацію щодо протоколу та звіту дослідження, отриманих первинних даних та визначених параметрів, досліджуваних препаратів, біоаналітичного та валідаційного звітів з первинними даними, даними статистичної оцінки отриманих результатів.