

Со цел да се обезбеди законитост, ефикасност и транспарентност во водењето на постапката за издавање на одобрение за ставање во промет на готов лек, министерот за здравство издава

И Н С Т Р У К Ц И Ј А **ЗА ИСПИТУВАЊЕ НА БИОЛОШКА РАСПОЛОЖИВОСТ И** **БИОЕКВИВАЛЕНТНОСТ НА ЛЕКОВИ**

I ОПШТ ДЕЛ

Со оваа Инструкција, заради ефикасност во спроведувањето на постапката за издавање на одобрение за ставање во промет на готов лек, се разработуваат начините на испитување на биолошката расположивост и на биеквивалентност на лековите во кои се вклучени постапките и методите за испитување на биолошката расположивост, односно испитување на биеквивалентност на препарати кои содржат иста активна супстанција или пролек, документацијата во испитувањата, резултатите и извештајот од испитувањето.

Одделни изрази употребени во оваа Инструкција го имаат следното значење:

Пролек претставува супстанција што во организмот се трансформира во супстанција со фармаколошко дејство.

Биолошка расположивост е брзина и степен на апсорпција на лековитата супстанца од фармацевтската дозирана форма во системската циркулација.

Биеквивалентност на лекови постои кога два лека се фармацевтски еквиваленти или фармацевтски алтернативи чија биолошка расположивост (брзина и степен на апсорпција) после примена во иста моларна количина е слична што овозможува нивниот ефект, земајќи ја предвид ефикасноста и сигурноста, да биде ист.

Фармацевтски еквивалентни лекови се готови лекови кои имаат ист квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција(и), иста фармацевтска форма и ист начин на употреба.

Фармацевтска еквивалентност не може да се поистовети со биеквивалентност бидејќи помошните супстанции може да бидат причина за побрзо или поспоро ослободување на активната супстанција што влијае на брзината и степенот на апсорпцијата на активната супстанција.

Референтен лек е готов лек со докажан квалитет, биолошка расположивост, сигурност и ефикасност, регистриран во една од државите прифатени како референтни во Република Македонија.

Фармацевтски алтернативи се лекови кои содржат иста активна супстанција во различна хемиска форма (соли, естри, комплекси) или се различни фармацевтски дозирани форми и/или јачини на иста активна супстанција од ист производител.

Тераписки еквиваленти се фармацевтски еквиваленти или алтернативи кои имаат иста ефикасност и сигурност.

Истоветен лек е фармацевтски еквивалентен лек кој е биеквивалентен со референтен лек чија биеквивалентност е испитана во согласност со оваа Инструкција.

За истоветен лек се смета и лек кој има различна фармацевтска дозирана форма од друг лек со иста активна супстанција што припаѓа на биофармацевтски компатибилна група (капсули/таблети) наменет за перорална примена, освен за лек со контролирано ослободување на активната супстанција(и).

Фармакокинетски параметри се измерени или математички изведени вредности со кои се дефинира фармакокинетскиот профил на лековите.

II ИСПИТУВАЊЕ НА БИОЛОШКА РАСПОЛОЖИВОСТ И БИОЕКВИВАЛЕНТНОСТ НА ЛЕКОВИ

II.1. Начини на испитување на биолошка расположивост и биеквивалентност

Испитувања на биолошка расположивост односно биеквивалентност во однос на референтен лек, се вршат на следните начини:

1. со компаративни клинички фармакодинамски испитувања преку следење на фармакодинамскиот ефект на лекот на група здрави доброволци односно болни,
2. со компаративни клинички испитувања на група пациенти,
3. со мерење на концентрациите на активната материја и/или метаболити во биолошки материјал преку следење на концентрации на активната супстанција и/или метаболити на активната супстанција во крв (серум, плазма) или урина на група здрави доброволци или болни,
4. со мерење на концентрациите на активната материја и/или метаболити во биолошки материјал преку следење на концентрации на активната супстанција и/или метаболити на активната супстанција во крв (серум, плазма) или урина на група експериментални животни,
5. со испитување на брзината на ослободување на активната супстанција од фармацевтскиот препарат во *in vitro* услови.

Резултатите од испитувањата од точките 1. до 5. немаат еднаква вредност.

Стручниот предлог за начинот на испитување на биолошката расположивост, односно биеквивалентност во однос на референтен препарат (кое од испитувањата наведени во точка бр. 1, 2, 3, 4 и 5 треба да биде изведено за препаратот во постапка за регистрација на готов лек) го дава установа која има одобрение од Министерството за здравство за изведување на студии за испитување на биолошка расположивост и биеквивалентност.

II.1.1. Испитување на биеквивалентност не се спроведува за:

1. водени раствори на лекови кои содржат активна супстанција во иста концентрација и со исти помошни состојки како и референтен лек, а служи за парентерална апликација (интравенска, субкутана, интрамускуларна, интратекална и др.),
2. раствори за перорална употреба кои содржат активна супстанција во ист растворувач, во иста концентрација и хемиски состав како и референтен лек, а не содржат помошни супстанции за кои е познато или суспектно дека имаат влијание врз задржувањето во гастроинтестиналниот систем или врз апсорпцијата на активната супстанција,
3. фармацевтска дозирана форма во гасна состојба,
4. лек во форма на прашок за реконституирање со растворувач, а растворот ги исполнува условите наведени под 1. и 2.
5. лек наменет за употреба во физиолошки и патолошки отвори и офталмологија, а е во форма на воден раствор кој содржи активна супстанција во иста концентрација и со исти помошни супстанции како и референтен лек,
6. лек наменет за локална апликација и е во форма на раствор, а содржи активна супстанција во иста концентрација и со исти помошни супстанции како и референтен лек,
7. лек во форма наменета за инхалација или назален спреј и е во форма на раствор, а содржи активна лековита супстанција во иста концентрација и со исти помошни супстанции како и референтен лек.
8. промена на помошните состојки на лекот кога тие се со познати карактеристики и не се очекуваат интеракции во фармакокинетиката на активната супстанција и/или фармацевтската дозирана форма со променетиот состав во *in vitro* тестови покажува резултати со статистички прифатливи отстапувања во однос на веќе одобрен состав на фармацевтската дозирана форма од истиот производител.

II.1.2. Испитување на биоеквивалентност со компаративни клинички фармакодинамски испитувања, со компаративни клинички испитувања или со мерење на концентрациите на активната материја и/или метаболити во биолошки материјал се спроведува за:

а) Фармацевтски препарати со системско дејство наменети за перорална употреба од кои веднаш се ослободува активната супстанција:

1. ако лекот е индициран за лекување на тешки состојби во кои се бара сигурен терапевтски одговор,

2. ако лекот има мала терапевтска ширина,

3. ако апсорпцијата на активната супстанција е непотполна (<70%),

4. ако е докажана нелинеарна кинетика на апсорпција,

5. ако е висока пресистемската елиминација на лекот (>70%),

6. ако активната супстанција има неповолни физичко-хемиски својства, како што се: слаба растворливост, нестабилност на активната супстанција, разлики во апсорпцијата кај различни кристални модификации, слаба пермеабилност и слично,

7. ако постојат проблеми во биолошката расположивост условени од хемиската структура или од фармацевтската дозирана форма на лекот.

8. при промена на помошните состојки на лекот кога:

- помошните состојки се со познати карактеристики, но се во поголеми количини од максимално дозволените во однос на активната супстанција;

- се користат нови помошни состојки;

- фармацевтската дозирана форма со променетиот состав во *in vitro* тестови покажува резултати со статистички неприфатливи отстапувања во однос на веќе одобрен состав на фармацевтската дозирана форма од истиот производител.

б) Фармацевтски препарати со системско дејство од кои веднаш се ослободува активната супстанција, а кои не се наменети за перорална и парентерална употреба,

в) Фармацевтски препарати со системско дејство кои имаат одложено дејство, или имаат на друг начин регулирано ослободување на активната супстанција,

г) Фармацевтски препарати кои содржат фиксни комбинации на активни супстанции,

д) Лекови кои немаат системско дејство (орално, назално, окуларно, дермално, ректално, вагинално и слична примена).

Во овие случаи, со компаративни клинички и фармакодинамски испитувања се докажува терапевтска еквивалентност, но тоа за одредени лекови не ја исклучува потребата од испитувања во кои се одредува брзината и степенот на апсорпцијата на лекот.

II.1.3. Испитување на биоеквивалентност со тестови на испитување на брзината на ослободување на активната супстанција во *in vitro* услови се изведува ако:

1. лекот не спаѓа во лековите наведени под II.1.2. (а,б,в,г и д),

2. лекот е со голем терапевтски индекс,

3. лекот е произведен од ист производител и се разликува по јачина, има иста форма и состав, произведен е со иста технолошка постапка, а активната супстанција има линеарна кинетика и биоеквивалентноста е испитана за една од јачините на препаратот,

4. постои релевантен доказ за корелација со резултатите од испитувањето на биоеквивалентност на здрави доброволци или болни луѓе.

II.1.4. Испитување на биоеквивалентност на животно со сличен дигестивен тракт како хуманиот (свиња, куче, мајмун) се спроведува ако:

- постои релевантен доказ за корелација на резултатите од испитувањето на човечки и животински модел и кога не се во прашање лекови наведени под II.1.2. (а,б,в,г и д).

II.2. Установи во кои може да се изведуваат испитувања на биолошка расположивост и биоеквивалентност

Испитување на биолошката расположивост, односно испитување на биоеквивалентност на начин опишан во II.1. под точка 1, 2 и 3 со оваа Инструкција се спроведува во установи кои ги исполнуваат условите согласно начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса и Добра Клиничка Пракса овластени од Министерството за здравство.

Испитување на биолошката расположивост, односно испитување на биоеквивалентност на начин опишан во II.1. под точка 4 и 5 може да се одвива само во установи кои ги исполнуваат условите согласно начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса овластени од Министерството за здравство.

II.3. Документација во испитувањата на биолошка расположивост и биоеквивалентност

II.3.1. План за испитување на биолошка расположивост и биоеквивалентност

Пред секое испитување на биолошка расположивост односно на биоеквивалентност, главниот испитувач мора да изготви план на испитувањето согласно начелата и стандардите на Добра Клиничка Пракса и да го предаде на оценка на надлежната Етичка Комисија.

Испитувањата кои се одвиваат согласно точките 1, 2 и 3 (ознака II.1.) од оваа Инструкција не можат да отпочнат без претходно добивање на одобрение од надлежната Етичка Комисија.

За фармацевтски дозирани форми што содржат активни супстанции кои сеуште не се во употреба во Република Македонија, испитувањата кои се одвиваат согласно точките 1, 2 и 3 (ознака II.1.) од оваа Инструкција можат да отпочнат по добивање на одобрение од надлежната Етичка Комисија и одобрение од Министерството за здравство.

Испитувањето се спроведува согласно одобрениот план без било какво отстапување во текот на испитувањето кое навлегува во здравствената етика.

Планот за испитување се состои од:

1. "Наслов на испитувањето".
2. "Цел на испитувањето" во кој детално се опишува што се планира да се испитува и основните насоки од литературата со кои се потврдува исправноста на поставената цел.
3. "Опис на препаратот" во кој се опишува активната супстанција, формата на препаратот, јачината, името на препаратот и неговиот производител, потеклото на препаратот (начин на набавка), индикации за примена на препаратот, режим на дозирање, забележените несакани дејства и опасностите на кои се изложуваат испитаниците со земањето на препаратот.
4. "Критериуми за избор на испитаници" во кој се наведуваат податоците за видот на испитаници во испитувањето (здрави доброволци или болни), мерките за избор на пациенти (според пол, возраст, состојба, болест и други критериуми) со јасно одредени критериуми за исклучување од испитувањето.
5. "Опис на текот на испитувањето" во кој се дава точен алгоритам на изведување на испитувањето што вклучува податок за типот на експериментот (вкрстено, слепо, рандомизирано), начин на употреба на препаратот, точен редослед на земање и постапување со примероците за анализа, ограничувања кои им се поставуваат на испитаниците (движење, исхрана и т.н.), начинот на кој се врши надзор на испитувањето (видови на тест листи, информативен пристанок, начин на надзор на испитувањето пред и за време на експериментот), постапки во случај на проблеми во тек на испитувањето како што се исклучување на испитаници од испитувањето, нивно самоиницијативно истапување, начинот на забележување и запишување на несаканите дејства и т.н..

6. "Аналитички методи" во кои се дава детален опис на аналитичкиот метод со сите податоци за валидација на методот (осетливост, прецизност, точност, селективност), ограничувања и список на инструменти на кои се вршат анализите.

7. "Статистичка обработка" во која се дава опис на статистичките методи за проверка на нултата хипотеза и критериумите според кои статистички ќе бидат споредувани тестираниот и референтниот лек.

8. "Список на испитувачи" во кој се наведени сите испитувачи и лица кои ќе учествуваат во испитувањето со јасни задолженија.

9. Останатото треба да биде во согласност со начелата и стандардите на Добрата Клиничка Пракса.

Во случај кога се одвива испитување на биоеквивалентност преку следење на брзината на ослободување на активната супстанција *in vitro*, планот на експериментот не ја содржи точката 4.

П.3.2. Тест листи во испитувања на биолошка расположивост и биоеквивалентност

Во прилог на Планот за испитување на биолошка расположивост и биоеквивалентност се даваат примероци од тест листите.

Тест листите треба да бидат прегледни и да овозможат следење на текот на испитувањето од вклучувањето на испитаниците во испитувањето се до неговото завршување.

П.3.3. Информативен пристанок

Во прилог на Планот за испитување на биолошка расположивост и биоеквивалентност се дава примерок од изјавата за согласност.

Пред започнување на испитувањето, испитаниците потпишуваат изјава за согласност за доброволно учество во испитувањето. Таа претставува составен дел на документацијата на испитувањето.

Информативниот пристанок треба да биде јасен и да им овозможи на испитаниците согледување на корисноста и опасностите кои може да произлезат од нивното учество во испитувањето.

П.3.4. Документација за референтниот лек

Документацијата за референтниот лек треба да содржи:

1. име на лекот,
2. име на производителот и увозникот,
3. статус во земјата на производство,
4. квантитативен состав на активната супстанција (супстанции),
5. фармацевтска дозирана форма,
6. начин на примена,
7. број на серија и датум на производство,
8. рок на употреба,
9. пакување и означување,
10. начин на издавање,
11. начин на кој е набавен производот (директно од производителот, преку големопродажба, малопродажба или на друг начин),
12. останати податоци: (индикации, начин на употреба, контраиндикации и други мерки на претпазливост, несакани дејства, предозирање, литературни податоци за испитување на биолошка расположивост односно биоеквивалентност).

II.4. Испитаници во испитувањата на биолошка расположивост и биоеквивалентност

II.4.1. Број на испитаници

Бројот на испитаници во испитувањето на биолошка расположивост или биоеквивалентност се одредува врз основа на статистички методи, според типот на испитувањето, хомогеноста на групата која учествува во испитувањето и фармакокинетиката на лекот кој се испитува.

Во вкрстено рандомизирано испитување на хомогена група здрави доброволци и во случај кога опфатот на резултати според литературните податоци или искуствата од поранешни испитувања не е голем (стандардната грешка е мала), испитувањето треба да го завршат најмалку 12 испитаници по препарат.

II.4.2. Испитаници

Испитувањето на биолошката расположивост или биоеквивалентност со мерење на концентрациите на активната супстанција во биолошки материјал или со мерење на фармакодинамскиот ефект, се одвива по правило на здрави доброволци.

Испитувањата може да се вршат кај болни во следните случаи:

1. ако примената на лекот претставува ризик по здравјето на испитаникот и лекот може да се зема само во болнички услови,
2. ако концентрациите на лекот (пример: заради долгото полувреме на елиминација) се многу ниски во биолошкиот материјал по давање на еднократна доза, заради што мерењата мора да се изведуваат во состојба на динамичка рамнотежа,
3. ако заради технички или други причини оправдано се очекуваат подобри услови на изведување на испитувањето на болни или кога од етички причини не е можно испитувањето да се изведе на здрави доброволци (пример: кај деца).

Испитувањата на биолошката расположивост или биоеквивалентност не се вршат на бремени жени, здрави деца, затвореници, војници или лица кај кои присилата би можела да влијае врз нивниот пристап да учествуваат во испитувањето.

Во случај кога испитувањето се одвива на болни, во документацијата на испитувањето се доставуваат докази за дијагностицираната болест и потребата од примената на испитуваниот лек за доброто на болниот.

Испитувањата на биолошката расположивост или биоеквивалентност со клиничко испитување, се одвиваат на популација на болни кај кои испитуваниот лек е одреден за терапија врз основа на објективни мерки.

Испитувања може да се вршат на болни деца само ако се исполнети следните услови:

1. ако според податоците од литература се очекува поинаква фармакокинетика кај децата од колку кај возрасните,
2. ако постојат добро документирани и докажани предности со примена на испитуваниот лек кај деца, во однос на паралелните лекови кои имаат одобрение за ставање во промет во Република Македонија,
3. ако кај деца нормално во терапијата е препишан лекот кој треба да се испитува,
4. ако родителите односно старателот дале писмена согласност за учество на детето во испитувањето,
5. ако не биде применета инвазивна, односно метода со која има голем ризик за земање на биолошки материјал односно мерење на фармакодинамскиот ефект на лекот.

На испитаниците кои ќе бидат вклучени во студијата за испитување на биолошка расположивост или биоеквивалентност, односно на нивните старатели пред нивното вклучување во испитувањето им се даваат објаснувања за:

1. причините за изведување на испитувањето и неговиот тек,

2. сите евентуални опасности односно потешкотии (пример: несакани дејства) и корисни ефекти кои можат да се очекуваат во текот на испитувањето,

3. правата на испитаниците (пример: можност за откажување од испитувањето без објаснување) и нивните обврски (пример: неконсумирање на алкохол, обврска за пријавување на несаканите дејства и друго) во тек на испитувањето.

Пред вклучувањето на испитаникот во испитувањето, се утврдува здравствената состојба на органите кои се важни за фармакокинетиката и општата состојба на организмот на следниот начин:

1. бележење на општи податоци (возраст, телесна тежина, пол, крвен притисок, зависности и друго) со настојување разликите во однос на сите фактори да бидат што помали,

2. земање на анамнестички податоци со кои се откриваат податоците за болести со евентуално влијание врз фармакокинетиката на испитуваниот лек,

3. детални интервистички, а по потреба и други специјалистички прегледи, во зависност од испитуваниот лек и типот на испитување,

4. мерење на биохемиските, хематолошките и другите параметри со кои се проверува функционалната состојба на органите кои се важни за фармакокинетиката или фармакодинамијата на лекот кој што се испитува,

5. утврдување на останатите фактори со соодветни дијагностички постапки ако се тие важни за изведување на испитувањето, односно за заштита на испитаникот (пример: фенотип, психички тестови, тест за бременост за исклучување на бремени жени од испитувањето и друго).

Дијагностичките постапки наведени од точка 2 до точка 5 се изведуваат и во текот, односно на крајот од испитувањето, ако во литературните податоци е наведено дека лекот со неговата примена може истите да ги промени во текот на испитувањето.

Сите испитувања од точка 2 до точка 5 можат да се вршат само во установи кои ги задоволуваат начелата и стандардите на Добра Лабораториска пракса, односно Добра Клиничка Пракса и имаат одобрение за вршење на дејност од Министерството за здравство.

Резултатите од сите испитувањата се составен дел на извештајот од испитувањето, а резултатите се чуваат во документацијата на установата најмалку 5 години после завршувањето на испитувањето.

При изведување на испитување на животински модел, потребно е да се направи селекција на животните со дијагностички постапки кои се приближно исти со оние кои се пропишани за утврдување на здравствената состојба на здрави доброволци, како би се добила што похомогена група, согласно начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса.

Студиите за испитување на биоеквивалентност кај луѓе или експериментални животни не ја исклучуваат обврската за испитување на брзината на ослободување на активната супстанција *in vitro* за секоја серија на лекот.

II.5. Испитување на биолошка расположивост и биоеквивалентност во *in vivo* услови

Испитувањата на биолошка расположивост и биоеквивалентност во *in vivo* услови можат да се изведуваат:

1. после апликација на една доза на лекот,

2. во состојба на динамичка рамнотежа,

3. пред воспоставувањето на динамичка рамнотежа во случаи кога времето до постигнување на динамичка рамнотежа е многу долго и постои можност од промена на состојбата на испитаникот или условите во кои се изведува испитувањето.

Испитувањата од точка 1 мораат да бидат вкрстени и рандомизирани, освен во клиничките испитувања кога тоа поради типот на испитувањето или од етички причини не е можно, согласно начелата и стандардите на Добра Клиничка Пракса.

При мерење на фармакодинамските ефекти на лекот, односно во клиничкото испитување, испитувањето по правило треба да биде двојно-слепо, вкрстено и рандомизирано.

При изведување на рандомизирани испитувања после апликација на една доза на лекот, временскиот период помеѓу примената на испитуваниот и референтниот лек мора да изнесува најмалку 7 полувремиња на елиминација на тој лек, освен за испитувањата кои спаѓаат под точка 3.

Доколку испитувањето се извршува во согласност со точка 3., тогаш временскиот период помеѓу деновите на испитувањето мора да биде доволно долг за да не се изложи испитаникот на преголем напор предизвикан од земањето примероци за анализа.

Испитување во состојба на динамичка рамнотежа е потребно:

1. за лекови со нелинеарна фармакокинетика,
2. кога осетливоста на аналитичкиот метод е премногу мала за да се изведе испитување после еднакратна апликација на лекот,
3. за лекови со контролирано ослободување на активната супстанција,
4. при испитување на комбинирани лекови кај кои е важен односот помеѓу активните супстанции во состојба на динамичка рамнотежа,
5. во случаи кога испитувањето се врши на болни.

Во случаите кога испитувањето се врши во динамичка рамнотежа, времето на употреба на секој од препаратите до денот на испитувањето мора да изнесува најмалку 7 полувремиња на елиминација на тој лек.

Условите за употреба на тестираниот и референтниот лек во текот на испитувањето мора да бидат слични во поглед на избегнување на одредени прехранбени производи и пијалоци, средства за уживање, други лекови, начин на исхрана и други фактори кои би можеле да влијаат на фармакокинетиката на испитуваните препарати.

На денот на испитувањето испитаниците мора да се придржуваат кон еднакви обврски во поглед на конзумирањето на храна и пијалоци (пример: доаѓање или недоаѓање гладни на испитувањето, време на земање на стандардни оброци и нивна содржина, начин на земање на лекот).

II.6. Испитување на биоеквивалентност во *in vitro* услови

При планирање на експерименти за испитување на биоеквивалентност со мерење на брзината на ослободување на активната супстанција *in vitro*, се испитуваат најмалку 6 поединечни примероци од секоја испитувана серија на лекот.

За време на испитувањата во *in vitro* услови се вршат најмалку три узорцирања на материјал за анализа за секој од испитуваните примероци.

При испитување на биоеквивалентност *in vitro* што се врши со цел за издавање на одобрение за ставање на лекот во промет, се испитуваат најмалку две серии на лекот.

II.7. Надзор над испитувањето на биолошка расположивост и биоеквивалентност

При испитувањето на биолошка расположивост, односно биоеквивалентност се спроведува надзор од страна на главниот испитувач согласно начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса и Добра Клиничка Пракса.

Главниот испитувач за време на спроведувањето на испитувањето мора да биде постојано во тек со настаните кои се случуваат за време на испитувањето, да го контролира извршувањето на испитувањето, да ги запишува сите случувања, односно отстапувања од планот на испитувањето во соодветни тест листи, а во согласност со начелата и стандардите на Добра Клиничка пракса и Добра Лабораториска пракса.

II.8. Примероци во испитувањето на биолошка расположивост и биеквивалентност
Оптимални примероци на биолошки материјал за испитувањата според оваа Инструкција се: плазма, серум или полна крв.

Како примерок за анализа може да се користи урина, но со објаснение кое се темели на податоци од литературата во следните случаи:

1. урината е примерок од избор кога испитувањето се спроведува на деца како испитаници,

2. не постои соодветен аналитички метод за мерење на лекот во крвта, а излачувањето на лекот, односно на неговите метаболити се одвива претежно ($\geq 70\%$) преку бубрезите.

Во испитувањата што се вршат според оваа Инструкција, потребно е на денот на испитувањето да се земат примероци крв непосредно пред да се даде дозата на лекот и потоа најмалку по три примероци што ќе бидат во:

1. фазата на брз пораст на концентрациите.

2. фазата на брзо намалување на концентрациите.

3. бета-фазата во која последниот примерок мора да биде земен во време од најмалку 2 полувремиња на елиминација после максималната (peak) концентрација на лекот во крвта.

Како исклучок од точка 3, земањето примероци во бета фазата се врши во рамките на интервалот на дозирање на денот на испитувањето, така што последното земање примерок да биде непосредно пред следната доза, кога испитувањето се врши во динамичка рамно-тежа или после повеќекратна употреба на лекот.

Поголем број примероци од наведените три ќе бидат потребни за следните случаи:

1. лекови со многу долг полуживот на елиминација кога се зголемува бројот на примероци во бета фазата,

2. лекови за кои е важно навлегувањето во системската циркулација (пример: висока пресистемска биотрансформација, контролирана или неконтролирана бавна апсорпција и друго), кога треба да се земат поголем број примероци додека трае фазата на апсорпција,

3. лекови кај кои се изразито високи осцилациите на концентрациите во рамките на еден интервал на дозирање, кога се зголемува бројот на земени примероци во времето на очекуваната максимална (peak) концентрација.

Во случај кога се спроведува испитување на лек чија активна супстанција е физиолошки присутна во биолошкиот материјал кој се користи во испитувањата на биолошка расположивост и биеквивалентност, при изборот на испитаници мора да се одреди концентрацијата на таа супстанција во биолошкиот материјал, а во случаите кога се менуваат нејзините концентрации во текот на денот треба да се направи и дневен профил.

Дозата на лекот која се дава во испитувањата на биолошка расположивост и биеквивалентност мора да биде таква за да аналитичкиот метод со статистички висока сигурност регистрира промени на концентрациите предизвикани од употребената доза, за да може со сигурност да се пресметаат сите фармакокинетски параметри.

II.9. Анализа на лекот во примероците на биолошки материјал добиени при испитувањата на биолошка расположивост и биеквивалентност

Анализата на лекот (активната супстанција и/или метаболитите) во примероци на биолошки материјал се врши во установа која ги задоволува начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса.

При анализа на лекот во примероци на биолошки материјал се користи аналитички метод што ги задоволува начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса во поглед на осетливоста, прецизноста, точноста и селективноста.

Осетливоста на аналитичкиот метод треба да биде таква да во бета фазата на концентрациската крива коефициентот на варијабилност биде помал од 10%.

Ако анализата на концентрацијата на лекот во биолошки материјал не е изведена во една лабораторија туку во повеќе лаборатории, во сите лаборатории валидацијата на методите треба да биде изведена на ист начин и во согласност со начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса.

Во ваков случај, се врши испитување на компаративност на резултатите од сите лаборатории што учествуваат во мерењето на концентрациите на лековите и за да се докаже дека резултатите статистички значајно не се разликуваат.

Во случај кога се споредуваат различни испитувања и ако треба да се испитаат примероци од различни испитувања со различни методи, а методите покриваат приближно исто концентрациско подрачје во ист материјал за анализа, тогаш методите треба да бидат вклучено вреднувани.

Лабораторијата во која било изведено мерењето на концентрацијата на лекот (активната супстанција и/или метаболитите) во биолошки материјал ги чува сите резултати од анализите најмалку 5 години по извршената регистрација на лековите во чие испитување учествувала.

II.10. Испитување на биоеквивалентност преку следење на фармакодинамски дејства на лековите

Фармакодинамското дејство кое се мери наместо концентрацијата на лекот може да се добие со:

1. мерење на активноста на некој ензим на чија активност делува лекот,
2. следење на концентрацијата на некој параметар на кој влијае примената на испитуваниот лек,
3. директно инструментално мерење на некое дејство на лекот,
4. квалитативно забележување врз база на следење на испитаниците.

Изборот на фармакодинамското дејство се прави така да ниту со еден од испитуваните препарати не е возможно да се добие максимално дејство со применетата доза и начинот на дозирање.

Методите што се користат во испитувањата од точките 1 и 2 треба да бидат во согласност со начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса, а лабораторијата мора да има одобрение од Министерство за здравство за наведените испитувања.

Установата која ги изведува испитувањата од точка 3 треба да работи според начелата и стандардите на Добра Клиничка Пракса и да има дијагностичка метода во поглед на осетливоста, точноста, прецизноста и селективноста во согласност со начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса, како и да поседува одобрение од Министерство за здравство за дијагностичката постапка која е употребена во испитувањето.

Во случај на испитување од точка 4, установата односно испитувачот треба да ги исполнува барањата во согласност со начелата и стандардите на Добра Клиничка Пракса и да има одобрение од Министерство за здравство за дијагностичкото и терапиското подрачје во кое се испитува лекот.

Фармакодинамскиот ефект треба да биде одредуван со апарат кој дава запис за изведеното мерење и кој е дел од архивата на инструментот.

Во случаи кога не постои можност за добивање на писмен запис од апаратот туку податоците се отчитуваат визуелно или само со клиничко забележување на промените, испитувачот го запишува отчитаниот податок во тест листата или соодветен протокол и со потпис го потврдува секое мерење.

Ако во испитувањето на биоеквивалентност преку следење на фармакодинамски дејства може да се очекува поголемо плацебо дејство, испитувањето мора да се организира на тој начин што плацебо ефектот ќе биде измерен кај секој испитаник со додавање на уште една фаза од испитувањето во која ќе биде употребено плацебо.

II.11. Испитување на биоеквивалентност преку испитување на брзината на ослободување на активната супстанција во *in vitro* услови

Аналитичкиот метод за испитување на брзината на ослободување на активната супстанција во *in vitro* услови треба да одговара на начелата и стандардите на Добра Лабораториска Пракса.

Апаратите на кои се изведуваат мерењата треба да даваат запис во писмена форма, а доколку тоа не е можно, сите резултати од отчитувањето се запишуваат во соодветен протокол и оверуваат со потпис на испитувачот.

Установата која ги изведува овие мерења ги чува сите оригинални исписи или записи на мерењето во период од најмалку 5 години по изведеното испитување.

III РЕЗУЛТАТИ ОД ИСПИТУВАЊЕТО

Резултатите од испитувањето на биолошка расположивост и биоеквивалентност се прикажуваат текстуално, табеларно и графички.

III.1. Фармакокинетски параметри

Површината под крива, означена со кратенка (AUC), е параметар кој ја изразува количината на активна супстанција која од местото на апсорпција е влезена во системската циркулација.

AUC е површината под кривата на измерените концентрации на лекот (или метаболити) во крвта (серум, плазма) во функција од времето.

AUC_{0-T} е површината под кривата на измерените концентрации на лекот (или метаболити) во крвта (серум, плазма) пред давање на лекот (нула време) до последната измерена концентрација на лекот (или метаболити) во крвта (серум, плазма).

$AUC_{0-\infty}$ е површината под кривата на измерените концентрациите на лекот (или метаболити) во крвта (серум, плазма) пред давање на лекот (нула време) до бесконечност. Се добива со екстраполација.

Времето на постигнување на максималните концентрации на лекот во крвта (серум, плазма) се означува со T_{max} и претставува време од земањето на лекот до највисоката измерена концентрација во крвта (серум, плазма) во временскиот период во кој се земани примероците за анализа.

Максимална концентрација на лекот во крвта (серум, плазма) се означува со C_{max} и претставува највисоката измерена концентрација на лекот во крвта (серум, плазма) во временскиот период во кој се земани примероците за анализа.

Полувреме на елиминација ($T_{1/2}$) е временски период, измерен после завршувањето на апсорпцијата на лекот, во кој концентрацијата на лекот се намалува на половина.

Во зависност од видот на испитувањето на биолошка расположивост или биоеквивалентност може да бидат пресметани и други фармакокинетски параметри согласно Водичот на ЕМЕА за изведување на испитувања на биолошка расположивост и биоеквивалентност што е важечки во тој момент.

III.2. Статистичка обработка

Статистичките методи кои се користат за утврдувањето на разликите помеѓу споредуваните препарати (тестиран и референтен) треба да се базираат на претходно статистичко испитување на споредуваните групи т.е. типот на распределба на податоците во самата група.

Ако податоците во самите споредувани групи не припаѓаат на нормалната распределба (пример: за AUC) потребно е пред споредувањето податоците да се логаритмираат.

Резултатите од секоја испитувана група треба да бидат опишани со дескриптивна статистика (аритметичка или геометриска средина, тип на распределба, варијанса).

За споредување на разликите помеѓу препаратите, се користат тестови базирани на пресметување на анализа на варијанса за две обележја. Во овој случај интервалот на доверба користен во статистичките тестови треба да биде во подрачјето од 80-125%, освен за лековите со мала терапевска ширина кога интервалот на доверба мора да биде во подрачје од 85-120%.

Во одредени случаи, за некои фармакокинетски параметри може да биде прифатено пошироко подрачје на интервалот на доверба, согласно Водичот на ЕМЕА за изведување на испитувања на биолошка расположивост и биеквивалентност кој е важечки во тој момент.

Препаратите се сметаат за биеквивалентни доколку се задоволени критериумите за сите испитувани параметри.

Со статистичката обработка мора да бидат опфатени следните фармакокинетски параметри:

1. површина под крива на измерените концентрации на лекот (или метаболити) во крв (серум, плазма) во функција од времето, во временскиот период од време нула до последната измерена концентрација (AUC_{0-t}),

2. површина под крива на измерените концентрации на лекот (или метаболити) во крв (серум, плазма) во функција од времето, во временскиот период од време нула до бесконечност ($AUC_{0-\infty}$),

3. вредностите на максималните концентрации на лекот (или метаболити) во крв (серум, плазма) (C_{max}),

4. времето за кое се постигнуваат максималните концентрации на лекот (или метаболити) во крв (серум, плазма) (T_{max}).

Во зависност од испитуваниот лек (пример: лекови со мала терапевска ширина, лекови со нелинеарна дозно-зависна кинетика, лекови кои имаат висока пресистемска биотрансформација и т.н.), како и од тоа дали испитувањето е изведено со еднократно давање на лекот или во состојба на динамичка рамнотежа, потребна е статистичка обработка и на други фармакокинетски параметри како што се:

1. сите измерени концентрации во периодот на испитувањето,

2. полувреме на елиминација ($T_{1/2}$) и средно време на задржување на лекот во организмот (MRT),

3. други фармакокинетски параметри, согласно Водичот на ЕМЕА за изведување на испитувања на биолошка расположивост и биеквивалентност кој е важечки во тој момент.

IV ИЗВЕШТАЈ ОД ИСПИТУВАЊЕТО

По завршување на испитувањето установата која го изведувала испитувањето поднесува извештај до начелникот на испитувањето.

Извештајот од испитувањето на биеквивалентност го потпишува главниот испитувач во одреден број на примероци кој е претходно утврден со начелникот на испитувањето.

Извештајот мора да биде напишан на македонски јазик, а одделни негови делови можат да бидат напишани истовремено и на англиски јазик.

Сите страници од извештајот треба да бидат нумерирани и заверени со потпис на главниот испитувач.

На крајот на извештајот се потпишуваат сите испитувачи кои учествувале во испитувањето.

Извештајот за изведеното испитување треба да содржи: насловна страна, содржина на испитувањето, поглавје со опис на материјалот и методите, поглавје со резултати и дискусија, заклучок и прилози.

Покрај овие делови, извештајот во посебни случаи може да има и други делови (листа на кратенки и поими, вовед и т.н.).

Насловната страна од извештајот содржи: ознака за тајноста, наслов на испитувањето, нарачател на испитувањето, установа во која испитувањето е изведено, имиња на сите испитувачи кои учествувале во испитувањето, бројот на печатени примероци од извештајот, датум на изготвување на извештајот, потпис на главниот испитувач и печат на установата каде што е изведено испитувањето.

Во посебни случаи на насловната страна од извештајот може да е запишан бројот на библиотекарска класификација, ознака за сопственоста над добиените резултати од испитувањето и други податоци кои се дел од договорот помеѓу нарачателот и изведувачот на испитувањето.

Резимето од извештајот од испитувањето треба да ги содржи клучните податоци за целите, применетите материјали и методи, резултатите и заклучокот од испитувањето.

Во поглавјето во кое се дава опис на материјалот и методите се наведува следното:

1. детален опис на карактеристиките на препаратот, неговото име, производител, број на серија на препаратот, рок на траење, опис на составот и други податоци кои се карактеристични за препаратот,
2. детален опис на применетите методи и постапки во испитувањето, употребени инструменти, апарати и друго,
3. опис на испитаниците ако препаратите биле испитувани на пациенти или здрави доброволци,
4. опис на применетите статистички методи за проверка на хипотезите од испитувањето.

Поглавјето во кое се презентирани резултатите треба да ги содржи сите поединечни резултати од испитувањето кои мораат да се обработат со соодветни статистички методи.

Поединечните резултати треба да бидат наведени така што секој може да ја провери соодветноста и исправноста на применетите статистички тестови.

Во поглавјето во кое се наведува заклучокот од испитувањето, испитувачот треба да даде јасно мислење за испитуваниот лек, за неговата биоеквивалентност со референтниот лек, како и предлог за тоа дали и под кои услови лекот треба да се регистрира.

Прилозите кон извештајот треба да го содржат следното:

1. План на испитувањето,
2. Одобрение од Етичката комисија при Медицинскиот факултет и/или од Министерството за здравство дека е одобрен планот на испитувањето од стручна и етичка гледна точка,
3. Сите поединечни тест листи ако испитувањето е изведено на пациенти или здрави доброволци,
4. Извештај од аналитичкиот метод со кој се одредувани концентрациите на лекот и/или метаболитите,
5. По потреба и други документи во согласност со начелата и стандардите на Добра Клиничка Пракса и Добра Лабораториска Пракса (пример: листи на рандомизација во испитувањето, примерок од информативниот пристанок и друго).

Доколку за било кој испитуван фармакокинетски параметар биде докажано дека не ги задоволува критериумите за еднаквост на двата споредувани препарати, тогаш се смета дека испитуваните препарати не се биоеквивалентни.

Врз основа на клиничко-фармаколошка проценка, без оглед на тоа што испитуваните препарати не се биоеквивалентни, испитуваниот препарат може да биде регистриран ако:

1. максималната концентрација на лекот во крвта (плазма, серум) или друг биолошки материјал на испитуваниот лек е статистички значајно пониска во споредба со референтниот лек, а зголемените максимални концентрации во наведените биолошки материјали можат да се доведат во врска со одредени несакани дејства заради што се дава предност на лекот со пониски максимални концентрации,

2. од клиничка гледна точка се смета дека испитуваниот лек е посоодветен (пример: заради подолгите интервали на дозирање односно потребата за поретко дозирање, заради помалите осцилации во концентрациите во текот на динамичката рамнотежа или заради други причини кои даваат предност на испитуваниот лек во однос на референтниот лек),

3. испитуваниот лек има поголема биолошка расположивост (тој е супербиорасположив) споредено со референтниот лек, а тоа нема значајни клинички последици,

4. референтниот и испитуваниот лек не биле со иста фармацевтска дозирана форма заради фактот што на пазарот нема референтен лек со иста фармацевтска дозирана форма како што е испитуваниот, а не била можна употреба на лекот интравенски кога треба само да се докаже дека испитуваниот лек е прифатлив од клиничка гледна точка.

Во случајот од точка 3, треба со клиничко испитување да се докаже предноста на испитуваниот лек во однос на референтниот лек.

Оваа инструкција се објавува во "Службен весник на Република Македонија".

Бр. 15-7624/1
30 септември 2004 година
Скопје

Министер,
д-р **Реџеп Сељмани**, с.р.