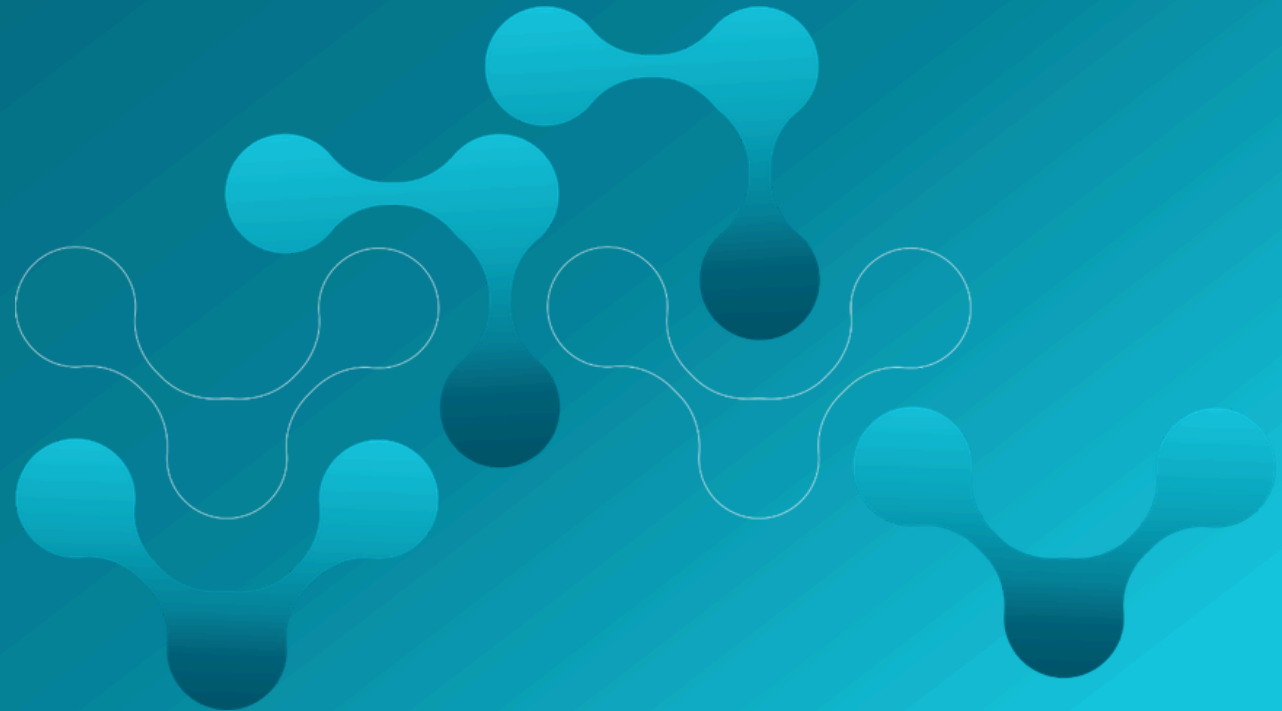




VALSTYBINĖ VAISTŲ
KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Originalių ir generinių vaistų bioekvivalentiškumas

vvt.lrv.lt



Originalūs ir generiniai vaistai

- **Originalūs vaistai** - tai naujų veikliųjų medžiagų preparatai arba jau žinomų veikliųjų medžiagų naujos farmacinės formos ar nauji deriniai.
Originalių vaistų farmacinės kompanijos vykdo aktyvią veiklą naujų vaistų mokslinių tyrimų, kūrimo srityse, atlieka išsamius naujų vaistų ikiklinikinius tyrimus (invitrosu ląstelių kultūromis ir bandomaisiais gyvūnais) ir klinikinius tyrimus su žmonėmis, kurių metu ištiriamas vaisto saugumas ir veiksmingumas.
- **Generinis vaistinis preparatas** – vaistinis preparatas, kurio veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis bei farmacinė forma yra kaip referencinio vaistinio preparato ir kurio bioekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui buvo įrodytas atitinkamais biologinio įsisavinamumo (prieinamumo) tyrimais.
- **Referencinis vaistinis preparatas** – vaistinis preparatas, įregistruotas bet kurioje EEE valstybėje pagal jos vidaus teisės aktus, suderintus su 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, susijusio su žmonėms skirtais vaistais, 6 straipsnio reikalavimais, taikant 8 straipsnyje numatytas nuostatas.

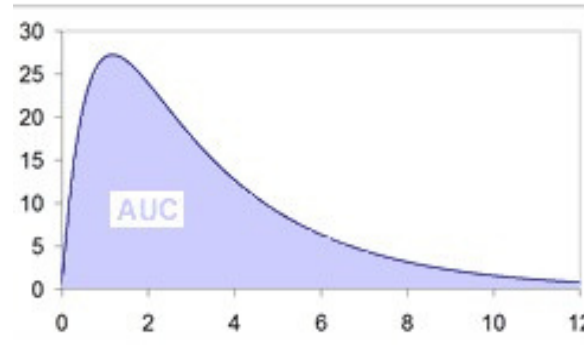


Bioprieinamumas

Biologinis įsisavinamumas (bioprieinamumas) apibūdinamas greičio ir apimties parametrais, kurie rodo, kaip veiklioji medžiaga tampa prieinama organams. Tai yra pavartotos veikliosios medžiagos dozės dalis, kuri tam tikru greičiu patenka į sisteminę kraujotaką.

Pvz.: AUC per burną /AUC į veną:

- į veną 100%
- per burną 0-100%.



AUC –(angl. Area under curve) –plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko kreivė

Dalis vaisto nepatenka į didįjį kraujotakos ratą, nes:

- absorbcija nėra visiška
- vyksta priešsisteminis metabolizmas



Bioekvivalentiškumas ir jo gairės

- **Bioekvivalentiškumas** (BE) – ekvivalentiškas dviejų vaistų (referencinio ir palyginamojo) biologinis prieinamumas nustatytose ribose.
- Registracijos proceso metu generinius vaistus EEE ekspertai vertina vadovaudamiesi Europos vaistų agentūros patvirtintomis bioekvivalentiškumo gairėmis

Guideline on the Investigation of Bioequivalence (Doc.Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev. 1/ Corr*, 2010)

- Šiose gairėse nurodyti reikalavimai, kurių būtina laikytis, siekiant įrodyti, kad referencinis ir palyginamasis vaistai yra bioekvivalentiški.





Ar visada būtina atlikti klininius BE tyrimus?

BE gairėse nurodyta, kad ne visais atvejais, siekiant įrodyti referencinio ir generinio vaisto BE, būtina atlikti BE klininius tyrimus.

Parenteraliai į veną leidžiamų vaistų veiklioji medžiaga iš karto patenka į sisteminę kraujotaką, todėl jos bioprieinamumas yra 100%. Atsižvelgiant į tai, netikslinga lyginti referencinio ir generinio vaisto veikliosios medžiagos bioprieinamumą.

Paprasto (greito) atpalaidavimo kietųjų farmacinių formų vaistinių preparatų, kurių veiklioji medžiaga yra labai gerai tirpi ir jos absorbcija iš virškinimo trakto yra absoliuti – atitinka BCS (Biopharmaceutics Classification System) I klasę. Tokiais atvejais pakanka in vitro tyrimų.



Gairėse nurodyti klinikinių BE tyrimų reikalavimai



VALSTYBINĖ VAISTŲ
KONTROLĖS TARNYBA

- **BE tyrimų dizainas** (pvz., atsitiktinių imčių, dviejų periodų, dviejų sekų, kryžminiu būdu atliktas tyrimas).
- **Referencinis ir tiriamasis vaistas** (turi atitikti kriterijus)
- **Tiriamieji** (amžius, KMI, kliniškai, laboratoriskai ištirti, sveiki...)
- **Tyrimo atlikimo tvarka** - būtina laikytis Geros klinikinės praktikos reikalavimų (vaisto pavartojimo laikas, maistas [valgio metu ar nevalgius], skysčiai, kraujo mėginių paėmimo tvarka, laikas, laikymo sąlygos)
- **Farmakokinetikos parametrai** (C_{max} , t_{max} , AUC)
- **Tiriamoji medžiaga** (veiklioji medžiaga, metabolitai)
- **Bioanalizės metodika** (Geros laboratorinės praktikos [GLP] reikalavimai)
- Statistinė analizė (tiriamąjo ir referencinio vaisto geometrinių vidurkių 90% PI pagal ANOVA).
- **Duomenų pateikimo reikalavimai** (būtina dokumentuoti ir tyrimo protokole pateikti BE tyrimo atlikimo tvarką, parametrus ir bet kokius nukrypimus nuo nustatytos tvarkos).

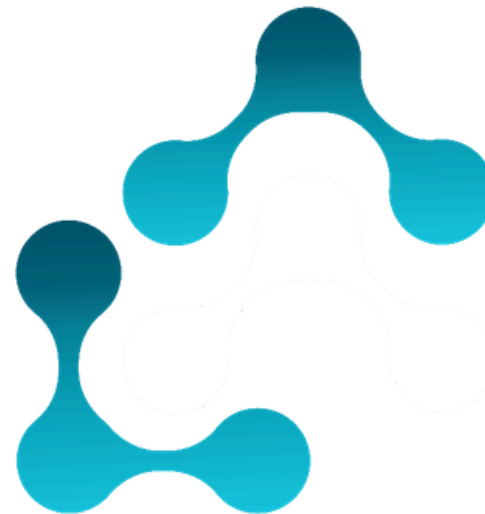


Statistinė analizė (1)

Statistinė analizė atliekama taikant tiriamojo ir referencinio vaisto AUC ir C_{max} geometrinų vidurkių log dydžių analizę pagal ANOVA (90% PI). Daugumai vaistų priimtini pasikliautiniai intervalai (PI):

- AUC: 90% PI: 80 –125 %
- C_{max} : 90% PI: 80 –125 % Specifiniais atvejais šie intervalai gali būti pakeisti.

Pvz., vaistams, kurių mažas terapinis indeksas (mažas skirtumas tarp terapinės ir toksinės dozių) taikomi griežtesni farmakokinetikos reikalavimai: (90%PI 90-111%).

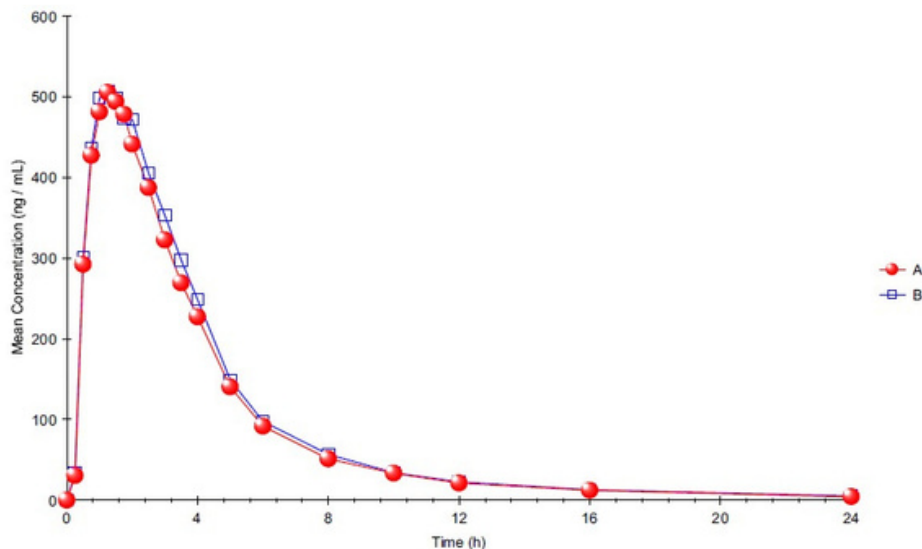


Statistinė analizė (2)



Treatment	AUC _{0-t} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h
Test	549.393 ± 115.662 (351.425 – 801.333)	25.174 ± 6.1780 (14.12 – 43.61)	2.192 ± 0.76 (1.00 – 4.50)
Reference	546.463 ± 108.073 (395.311 – 799.098)	24.666 ± 5.144 (14.45 – 39.69)	2.117 ± 0.656 (1.00 – 4.00)
±Ratio (90% CI)	100.33 (98.40 – 102.30)	100.81 (95.54 – 106.37)	

- Treatment – gydymas, Test – tiriamasis vaistas, Reference – referencinis vaistas
- Ratio (90% CI) – Koeficientas (90%PI)



A – tiriamasis vaistas
B – referencinis vaistas



Vaistų, kurių mažas terapinis indeksas, statistinė analizė



VALSTYBINĖ VAISTŲ
KONTROLĖS TARNYBA

Veiklioji medžiaga	ATC kodas	AUC ir Cmax 90% PI ribos
Aminofilinas/ Teofilinas	R03DA05 R03DA04 R03DB04 R03DA54 R03DA74	90-111%
Litis	N05AN01	90-111%
Tiroksinas	H03AA	90-111%
Varfarinas	B01AA03	90-111%
išskyrus benzodiazepinus	N03 (bet ne N03AE) L04	90-111%
Imuninę sistemą slopinantys vaistai		90-111%
Vaistai nuo širdies ritmosutrikimų	C01B	90-111%
Centrinio poveikio anoreksiniaivaistai	A08AA	90-111%
Tricikliai antidepresantai	N06AA	90-111%

Nuo ko dar priklauso vartojamo vaisto veiksmingumas ir saugumas?



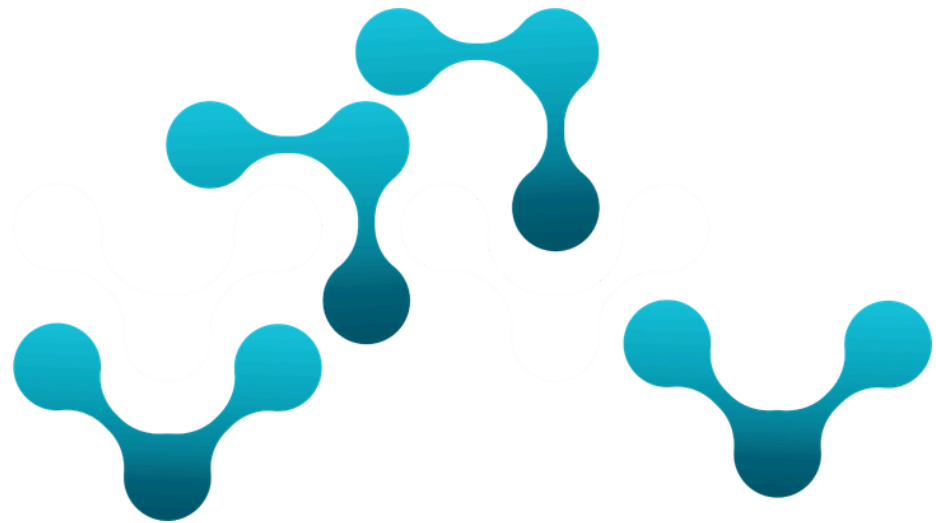
VALSTYBINĖ VAISTŲ
KONTROLĖS TARNYBA

Pacientas turi vartoti vaistą taip, kaip nurodyta pakuotės lapelyje.

Vaistas skirtas konkrečiam pacientui.

Būtina pranešti apie nepageidaujamą poveikį.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui





Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos.

1. Apie įtariamą nepageidaujamą reakciją į vaistinį preparatą galite pranešti tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv/PATIENT_PUBLIC.

2. Užpildant Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą ir atsiunčiant ją elektroniniu paštu: NepageidaujamaR@vvkt.lt.

Paciento apie įtariamą nepageidaujamą reakciją forma pildymui pasirenkama atsižvelgiant į tai, kas sukėlė nepageidaujamą reakciją – vaistinis preparatas ar vakcina

- Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją į vaistinį preparatą, išskyrus vakcinas, forma ([atsisiųsti čia](#))

- Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją į vakciną forma ([atsisiųsti čia](#))

3. Paskambinus nemokamu telefonu +370 8 007 3568.

Išvados:

- Originalių vaistų veiksmingumas ir saugumas įrodomas ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais.
- Generinių vaistų veiksmingumas ir saugumas grindžiamas BE tyrimais.
- Generinį vaistą palyginus su referenciniu (originaliu) ir BE tyrimais įrodžius, kad jis bioekvivalentiškas referenciniam vaistui, įrodoma, kad jis toks pats saugus ir veiksmingas, kaip ir originalus vaistas.
- Jei BE tyrimais neįrodoma, kad generinis vaistas bioekvivalentiškas referenciniam, jis neregistruojamas ir į rinką nepatenka.
- Kad vaisto poveikis pacientui būtų optimalus, jį būtina vartoti taip, kaip nurodyta pakuotės lapelyje.

