T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN BİYOYARARLANIM VE BİYOEŞDEĞERLİĞİNİN İNCELENMESİ HAKKINDA KILAVUZ

İRD-KLVZ-11

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	28/04/2022
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15/11/2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

Amaç:

MADDE 1- (1) Bu kılavuzun amacı, beşerî tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma aşamasında ve sonrasında sunulan biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının usul ve esaslarını belirlemektir.

Kapsam:

MADDE 2- (1) Bu kılavuz;

a) Beşerî tıbbi ürünlerin biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının tasarım ve uygulanması dâhil tüm incelemeleri,

b) Yeni bir kimyasal etkin madde veya maddeler içeren beşerî tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında kullanılan farklı formülasyonların değerlendirildiği karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmaları,

c) Yalnızca biyoeşdeğerlik verilerine dayanmayan, farklı dozaj şekli başvurularının incelendiği karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmaları (bağıl biyoyararlanım çalışmaları) ile ilgili usul ve esasları kapsar.

(2) Biyolojik/biyoteknolojik tıbbi ürünlerin referans tıbbi ürünlerle yapılan karşılaştırma çalışmaları bu kılavuz kapsamında olup biyobenzer tıbbi ürünler için Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz hükümlerine ilave olarak bu kılavuz hükümleri geçerlidir.

Dayanak:

MADDE 3- (1) Bu kılavuz; 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşerî Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar ve Kısaltmalar:

MADDE 4- (1) Bu Kılavuzda geçen;

a) Bağıl biyoyararlanım: İntravenöz kullanım dışında en yüksek biyoyararlanıma olanak veren bir yoldan verilmek suretiyle veya aynı yoldan verilen, fakat daha yüksek biyoyararlanım sağlayan bir farmasötik şekille elde edilen biyoyararlanıma oranlanan biyoyararlanımı (ör: oral çözeltiye karşılık tablet),

b) Beşerî tıbbi ürün:
   1) İnsanlardaki hastalığı tedavi edici veya önleyici özelliklere sahip olarak sunulan veya,
   2) Farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek, değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla insanlarda kullanılan veya insana uygulanan,

   madde veya maddeler kombinasyonunu,

c) Beşerî tıbbi ürünün yitiliği: Farmasötik şekle bağlı olarak, beşerî tıbbi ürünün her bir dozaj biriminin, birim hacminin veya birim ağırlığının içerdiği etkin madde veya maddelerin kantitatif miktarını,

d) Biyoeşdeğerlik: Farmasötik olarak eşdeğerlik gösteren veya birbirinin farmasötik alternatifi olan aynı etkin maddeyi içeren iki beşerî tıbbi ürünün aynı molar dozda aynı veriliş yoluyla uygulanmasından sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) önceden belirlenmiş kabul edilebilir sınırlar dâhilinde olması durumunu,

e) Biyoseri: *İn vivo* çalışmalarda kullanılan serileri,

f) Biyoyararlanım: Etkin maddenin veya terapötik etkiden sorumlu kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum veya plazmada) var olma hızı ve derecesini,

g) Eşdeğer tıbbi ürün: Etkin madde/maddeler açısından referans tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe ve aynı farmasötik şekle sahip olan ve biyoeşdeğerliğinin uygun biyoyararlanım çalışmaları ile kanıtlandığı tıbbi ürünü (Bir etkin maddenin farklı tuzları, esterleri, eterleri, izomerleri, izomer karışımları, kompleksleri veya türevleri, güvenlilik veya etkililik açısından özellikleri belirgin şekilde farklı olmadığı sürece etkin madde ile aynı kabul edilirler. Böyle durumlarda, ruhsatlandırılmış etkin madde/maddelerin farklı tuzlarının, esterlerinin ya da türevlerinin güvenliliği veya etkililiğinin kanıtlanması için ilave bilgiler başvuru sahibi tarafından sunulur. Hemen salım sağlayan çeşitli oral farmasötik şekiller tek ve aynı farmasötik şekil olarak değerlendirilir. Başvuru sahibinin eşdeğer tıbbi ürünle ilgili kılavuzlarda ayrıntılı olarak tanımlanan ilgili kriterleri yerine getirmesi durumunda biyoyararlanım çalışmaları sunmasına gerek yoktur.),

h) Hibrit başvuru: Kısmen referans ürünün verileri ve kısmen de yeni ürüne ait çalışmalardan elde edilen veriler ile yapılan ruhsat başvurusunu,

i) Hibrit ürün: Hibrit başvuruya konu olan beşerî tıbbi ürünü,

j) Kısa Ürün Bilgileri (KÜB): Beşerî tıbbi ürünün sağlık mesleği mensuplarına yönelik olarak hazırlanmış yazılı bilgilerini,

k) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

l) Mutlak biyoyararlanım: İlacın aynı molar miktarının intravenöz verilmesi ile ölçülen biyoyararlanıma oranlanan biyoyararlanımı,

m) Referans tıbbi ürün: Dünyada ilk defa piyasaya sunulmak üzere tam dosya ile Ülkemiz, ICH kurucu veya daimî yetkili otoriteleri, İngiltere veya Avustralya yetkili otoriteleri tarafından ruhsatlandırılmış ve piyasaya arz edilmiş beşerî tıbbi ürünü,

n) Referans ürün: Karşılaştırmalı biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında test ürünün kıyaslanacağı referans kabul edilen beşerî tıbbi ürünü,

o) Test ürün: Karşılaştırmalı biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında referans ürünün kıyaslanacağı ürünü,

ifade eder.

Genel Esaslar:

Biyoeşdeğerlik çalışmaları

MADDE 5- (1) Çalışma sayısı ve tasarımı, etkin maddenin fizikokimyasal karakteristiklerine, farmakokinetik özelliklerine ve bileşimdeki orantısallığa bağlıdır ve bu doğrultuda gerekçelendirilmelidir.

(2) Biyoeşdeğerlik çalışmalarıyla; referans ürünle ilgili preklinik testler ve klinik çalışmalardan elde edilen verilerle bağlantı kurularak, referans ürün ve eşdeğer tıbbi ürün arasındaki biyofarmasötik benzerlik değerlendirilir.

(3) Değerlendirilmek üzere Kuruma sunulan biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları için Kurum, ICH kurucu veya daimî üye ülkeleri, İngiltere veya Avustralya yetkili otoriteleri tarafından düzenlenmiş İyi Klinik Uygulamaları (GCP) belgesi ya da bu otoriteler tarafından yetki verilmiş bağımsız kuruluşlar (yetki belgesi dosyada sunulmalıdır) tarafından düzenlenmiş GCP belgesinin Kuruma sunulması zorunludur. GCP belgelerinin geçerliliği, belgede aksi belirtilmedikçe veya geçerlilik süresinin belgede belirtilmediği durumlarda 2 yıl olarak değerlendirilir. GCP belgesinin sunulamadığının kanıtlandığı durumlarda ilgili yetkili otorite veya yetki verilmiş bağımsız kuruluş tarafından düzenlenmiş denetim raporu sunulmalıdır. Çalışma tarihi denetim raporunun düzenlendiği tarihten itibaren en fazla 2 yıllık süreyi kapsayabilir.

(4) GCP belgelerinin güncelliğinden başvuru sahibi sorumlu olup ilgili değişikliklerin Kuruma bildirilmesi zorunludur.

Çalışmanın tasarımı

MADDE 6- (1) Çalışma, formülasyon etkisini diğer etkilerden ayırt edilebilecek şekilde tasarlanmalıdır.

a) Standart tasarım

İki formülasyon karşılaştırılıyorsa, randomize, iki periyotlu, iki sıralı tek doz çapraz geçişli tasarım önerilir. Bu tasarımlarda ikinci periyodun başlangıcında gönüllülerin tümünde ilaç konsantrasyonu biyoanalitik tayin limitinin altında olmalıdır. Bunu sağlamak için normal şartlarda uygulama periyotları en az 5 eliminasyon yarılanma ömrü kadar arınma süresiyle ayrılmalıdır.

b) Alternatif tasarımlar

Belirli koşullar altında çalışma tasarımının ve istatistiksel analizlerin bilimsel olarak geçerli olması şartıyla iyi bilinen alternatif tasarımlar uygulanabilir. Örneğin;

1) Çok uzun yarı ömre sahip maddeler için "paralel tasarım",

2) Farmakokinetik parametreleri yüksek değişkenlik gösteren maddeler için "tekrarlı tasarım",

3) Sağlıklı gönüllülerde tolere edilebilirlik sorunundan dolayı tek doz çalışmanın gerçekleştirilemediği ve hastalarda tek doz çalışmanın uygun olmadığı durumlarda "hastalarda çoklu doz çalışma",

4) Analitik yöntemin duyarlılığından kaynaklanan sorunlar nedeniyle, tek doz ilaç uygulamasında plazma konsantrasyonlarının kesin olarak ölçülemediği ve kararlı durumdaki (çoklu doz uygulamasındaki) konsantrasyonların güvenilir şekilde ölçülebildiği durumlarda "çoklu doz çalışma".

(2) Çoklu doz çalışma, C_{maks} değerindeki farkları tespit etmede daha az duyarlıdır. Bu nedenle çoklu doz uygulaması sadece tek doz uygulamada analitik yöntemin duyarlılığının iyileştirilemediğinin ve terapötik dozu aşan (güvenlilik ve tolere edilebilirlik sorunu olmayan) tek doz uygulamaya rağmen ana bileşiğin ölçülemediğinin gerekçelendirildiği durumlarda yapılır.

(3) Biyoanalitik yöntemlerdeki son gelişmeler ışığında ana ilacın yüksek doğruluk ve kesinlikle ölçülememesi olağan bir durum olarak değerlendirilmemektedir. Bu nedenle tek doz çalışma yerine analitik yöntemin duyarlılığına bağlı olarak çoklu doz çalışması sadece istisnai durumlarda kabul edilir.

(4) Kararlı durum çalışmalarında; ikinci uygulamanın kararlı duruma ulaşması için terminal yarılanma ömrünün en az 5 katı kadar süre geçmesi koşuluyla, birinci uygulamanın arınma süresi ile ikinci uygulamanın kararlı duruma ulaşma süresi çakışabilir.

Referans ve test ürün

MADDE 7- (1) Referans ve test ürünlerinin mümkün olduğu kadar yakın üretim tarihine sahip olmalarına dikkat edilmelidir.

(2) Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında;

a) Ülkemizde, ICH kurucu veya daimî üye ülkelerinden herhangi birinde, İngiltere'de veya Avustralya'da ruhsatlandırılarak piyasaya arz edilmiş olup temin edilen referans tıbbi ürün[1],

b) Bu fıkranın (a) bendinde belirtilen hususlara uyan referans tıbbi ürünün bulunmadığı durumda; bu durumun kanıtlayıcı dokümanlarla gösterilmesi ve seçilmek istenen ürünün tercih edilme gerekçesinin destekleyici belgelerle sunulması şartıyla aynı bentte belirtilen ülkelerden temin edilen referans olarak önerilen ürün Kurum onayı alındıktan sonra,

c) Nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan beşerî tıbbi ürünler ile sınırlı olmak kaydıyla, (a) bendinde belirtilen ülkelerden temin edilememesi durumunda Kurum tarafından ruhsat başvurusu öncesinde yapılan değerlendirmede uygun bulunan ülkeden temin edilen referans tıbbi ürün

referans ürün olarak kullanılabilir.

(3) Çalışmada kullanılan test ürününün piyasaya sunulacak ürünü temsil ettiği, başvuru sahibi tarafından kanıtlanmalıdır. Örneğin, sistemik etkili oral katı dozaj şekli için test ürünü;

a. Genellikle ve aksi gerekçelendirilmediği sürece, üretim ölçeğinin en az 1/10'una tekabül eden veya en az 100.000 üniteden oluşan (hangisi daha büyük ise) bir seriden alınmalıdır.

b. Kullanılan serilerin üretimi, ürünün ve prosesin endüstriyel ölçütte üretilebilir olduğu hakkında yüksek düzeyde güvence sağlamalıdır.100.000 üniteden daha küçük bir üretim serisi söz konusu olduğunda, tam bir üretim serisi gerekir.

c. Bitmiş ürünün çözünme gibi kritik kalite özelliklerinin spesifikasyonu ve karakterizasyonu, biyoeşdeğerliğin kanıtlanmış olduğu klinik çalışmanın yapıldığı test serisiyle gösterilmelidir.

d. Başvuruyu desteklemek için sunulan ilave pilot veya tam ölçekli üretim serilerinden alınan ürün örnekleri, biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan test serisinden alınan örneklerle karşılaştırılmalı ve uygun çözünme test koşulları uygulandığı zaman benzer *in vitro* çözünme profilleri göstermelidir (bakınız Ek-2).

(4) Karşılaştırmalı çözünme profili testleri, *in vivo* çalışma yapılan seriler arasında gerçekleştirilerek ruhsat başvurusu esnasında sunulmalıdır.

(5) Sistemik etki gösteren diğer hemen salım sağlayan farmasötik şekiller için, test serisinin temsili yapısının gerekçelendirilmesi benzer yollarla yapılmalıdır.

(6) Referans ve test ürünler, çalışmanın yapılacağı yere sevk edilmeden önce veya çalışma yerinde, mümkün olan ambalaj çeşitleri için (blister, tek doz içeren ambalaj çeşitleri gibi) her bir gönüllü ve periyot için iç ambalaj korunarak, ayrı ayrı etiketlenerek ambalajlanmalıdır.

[1] Referans ürünün geliştirilmesi sırasında yapılmış olan klinik çalışmaların farklı bir popülasyonda (sarı ırk vb) gerçekleştirilmiş olması durumunda, söz konusu farklılığın farmakodinamik ve farmakokinetik açıdan bilimsel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmayacağını kanıtlayan veri ya da bilgi sunulmalıdır.

Etiketleme dâhil ambalajlama iyi üretim uygulamalarına göre gerçekleştirilmelidir. Yurtdışında bulunan yerlerin iyi üretim uygulamaları şartlarına eşdeğer standartlara sahip olduklarına ilişkin doküman Kurum tarafından istendiğinde sunulmalıdır.

(7) Her bir deney periyodunda her bir gönüllüye verilen ürünün kimliğinin açık bir şekilde belirlenmesi mümkün olmalıdır. Ürünlerin ambalajlanması, etiketlemesi ve gönüllülere uygulanması ayrıntılı olarak belgelenmelidir. Bu belgeleme, potansiyel dozlama hatalarını önlemek ve belirlemek için gereken tüm tedbirleri içermelidir. Koparılacak kısmı bulunan etiketlerin kullanılması önerilir.

Gönüllüler

MADDE 8- (1) Çalışmaya alınacak gönüllülerin sayısı, uygun örneklem büyüklüğü hesaplamasına göre belirlenmelidir. Bir biyoeşdeğerlik çalışmasında değerlendirilebilir gönüllülerin sayısı 12'den az olmamalıdır.

(2) Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak gönüllü popülasyonu, farmasötik ürünler arasındaki farkların ortaya çıkarılmasını sağlamak amacıyla seçilmelidir. Ürünler arasındaki farklarla ilişkili olmayan değişkenliği azaltmak için, ilaç güvenliliği açısından etik dışı olmadığı sürece, çalışmalar sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmelidir.

(3) Çalışmalarda sağlıklı gönüllülerin yer alması; formülasyon farklarını belirlemek ve sonuçların referans ürünün kullanımı olan popülasyonlara (yaşlılar, çocuklar, karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalar vs.) ekstrapolasyonunu sağlamak için yeterli kabul edilir.

(4) Dâhil etme ve hariç tutma kriterleri, protokolde açıkça belirtilmelidir. Gönüllüler 18 yaşında veya daha büyük olmalı ve tercihen 18,5-30 kg/m^2 Vücut Kütle İndeksine sahip olmalıdır.

(5) Gönüllüler; klinik laboratuvar testleri, tıbbi öykü ve fizik muayene aracılığı ile çalışmaya uygunluk bakımından taramadan geçirilmelidir. İlacın terapötik sınıfı ve güvenlilik profiline göre, çalışmanın tamamlanmasından önce, çalışma sırasında ve çalışmadan sonra özel tıbbi incelemelerin yapılması ve önlemlerin alınması gerekebilir. Gönüllüler her iki cinsiyetten olabilir, ancak çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara yönelik risk dikkate alınmalıdır. Gönüllülerin tercihen sigara kullanmaması ve alkol veya ilaç suistimali geçmişine sahip olmaması gerekir. Çalışmada fenotip ve/veya genotip farklılıkların etkin maddenin farmakokinetiği ve güvenliliği üzerine etkisine ilişkin bilimsel veriler sunulmalıdır.

(6) Paralel tasarımlı çalışmalardaki gruplar etkin maddenin farmakokinetiğini etkileyebildiği bilinen değişkenler (örneğin yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, etnik köken, sigara içme durumu, hızlı/yavaş metabolizma) yönünden karşılaştırılabilir olmalıdır. Bu durum, çalışmalardan alınan sonuçların geçerliliği için temel ön koşuldur.

(7) İncelenen etkin maddenin advers etkileri olduğu biliniyor ve farmakolojik etkileri veya riskleri sağlıklı gönüllüler için kabul edilemez olarak değerlendiriliyor ise, uygun tedbir ve gözetim altında hastaların çalışmaya alınması gerekebilir.

Çalışmanın yürütülmesi

MADDE 9- (1) Test koşulları, test ürünüyle ilgili olmayan tüm faktörlerin değişkenliğini en aza indirgemek için standart hale getirilmelidir. Bu nedenle diyet, sıvı alımı ve egzersizin standart hale getirilmesi önerilir. İlacın günün hangi zamanında alınacağı belirlenmelidir. Aksi belirtilmediği sürece gönüllüler, ürünlerin uygulanmasından önce en az 8 saat boyunca aç kalmalıdır. Sıvı alımı oral uygulama şekillerinde gastrik geçişi etkileyebileceği için, test ve referans ürünler standart hacimde (en az 150 mL) sıvı ile alınmalıdır. İlaç uygulamasından önceki ve sonraki 1 saat dışında su içilmesine izin verilmesi ve dozlama sonrası en az 4 saat boyunca gıda alınmasına izin verilmemesi önerilmektedir. Dozlamadan sonra yeterli bir süre boyunca (örneğin 12 saat) alınan öğünlerin içeriği ve verilme zamanı standart hale getirilmelidir.

(2) Tokluk koşullarında gerçekleştirilecek çalışmada, test ve referans ürünlerin uygulanması ile gıda alımı arasındaki zamanlama ilişkisi referans ürünün Kısa Ürün Bilgilerine (KÜB) göre düzenlenmelidir. Referans KÜB'de spesifik bir talimat yoksa, gönüllülerin ürün uygulamasından 30 dakika önce yemeğe başlamaları ve bu yemeği 30 dakika içerisinde bitirmeleri önerilmektedir.

(3) Bir dozaj şeklinden etkin maddenin terapötik açıdan etkin kısmının biyoyararlanımı, mide-bağırsak kanalından geçiş süresine ve bölgesel kan akışına bağlı olabileceği için, vücut pozisyonu ve fiziksel aktivitenin standart hale getirilmesi gerekebilir.

(4) Gönüllüler, çalışmadan önce yeterli bir süre boyunca ve çalışma sırasında; dolaşım sistemi, sindirim sistemi, hepatik ve renal işlevlerle etkileşime girebilecek gıda ve içeceklerden (örneğin, alkollü içkiler veya greyfurt suyu gibi belirli meyve suları) kaçınmalıdır. Gönüllüler, çalışmadan önceki uygun bir zaman aralığı boyunca ve çalışma sırasında ilaç (bitkisel ilaçlar da dâhil) kullanmamalıdır. Ancak kontraseptiflerin kullanılmasına izin verilir. Eş zamanlı ilaç kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda gönüllü başka ilaçları kullanırsa (örneğin, baş ağrısı gibi advers olayları tedavi etmek için) eş zamanlı ilaç kullanımı rapor edilmeli (uygulanan doz ve uygulama zamanı/süresi) eş zamanlı kullanım olasılığı yüksek olan farmakolojik grup içerisinden kullanımı önerilen etkin maddeler mümkünse protokolde belirtilmeli ve çalışmadan alınan sonuçlar üzerindeki muhtemel etkilerine değinilmelidir. Güvenlilik veya tolere edebilmeye ilişkin nedenlerden dolayı gönüllülerin tümü için eş zamanlı ilaç kullanımının gerektiği durumlarda (örneğin, opioid antagonistleri, antiemetikler) çalışma sonuçlarını etkileyecek olası bir etkileşim veya biyoanalitik girişim riskine değinilmelidir.

(5) Referans ürün KÜB'ünde açıkça başka bir ürünle kombinasyon halinde kullanılacağı belirtilen ürünler (örneğin, ritonavirle kombinasyon halinde kullanılan belirli proteaz inhibitörleri) ya onaylanmış kombinasyon halinde ya da eş zamanlı uygulanması önerilen ürün olmaksızın incelenebilir.

(6) Endojen maddelerle yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarında, mümkün ise, endojen madde taban (bazal) düzeyini etkileyebilecek faktörler kontrol edilmelidir (örneğin, besin alımının sıkı kontrolü).

(7) Plazma konsantrasyon-zaman profilini tanımlamaya yetecek sayıda örnek toplanmalıdır. Örnek alma planı güvenilir C_{maks} kestirimi yapılabilmesi için, tahmini t_{maks} civarında sık tekrarlanan örnek alımını içermelidir. Özellikle örnek alımı, C_{maks} değerinin konsantrasyon zaman eğrisindeki ilk nokta olmasından kaçınılacak şekilde planlanmalıdır. Ayrıca, örnek alma planı, $EAA_{(0-t)}$ değerinin $EAA_{(0-\infty)}$ değerinin en az %80'ini oluşturduğu duruma erişilmesi anlamına gelen, güvenilir bir maruziyet miktarı kestirimi yapılmasını sağlamaya yetecek uzunluktaki plazma konsantrasyon-zaman eğrisini kapsamalıdır. Terminal hız sabiti hakkında güvenilir bir kestirimde (güvenilir bir $EAA_{(0-\infty)}$ değeri kestirimi için gerekli olan) bulunabilmek için, terminal logaritmik-doğrusal faz boyunca en az üç veya dört örnek alınmalıdır.

(8) 72 nci saatte kesilmiş EAA, yani $EAA_{(0-72)}$, hemen salım sağlayan formülasyonlar için absorpsiyon fazı 72 saatlik süre içerisinde kaldığından, ilaca maruziyet boyutunun karşılaştırılması için $EAA_{(0-t)}$'ye alternatif olarak kullanılabilir. Bu nedenle, herhangi bir hemen salım sağlayan formülasyon için ilacın yarılanma ömrü ne olursa olsun, 72 saatten daha uzun bir örnek alma süresinin gerekli olmadığı kabul edilir.

(9) Çoklu doz çalışmalarında, kesin ve doğru bir $EAA_{(0-\tau)}$ tayini için, dozlamadan hemen önce (5 dakika içerisinde) bir örnek alınmalıdır, son örnek alımının ise dozaj aralığının nominal süresinin 10 dakikası içerisinde gerçekleştirilmesi önerilir.

(10) Biyolojik örnek sıvısı idrar ise, normalde terminal eliminasyon yarı ömrünün en az üç katı kadar bir süre boyunca idrar toplanmalıdır. Ancak plazma örnek alımı hakkındaki tavsiyeye uygun olarak, idrarın 72 saatten daha uzun bir süre toplanmasına gerek yoktur. Atılım hızı belirlenecek ise, absorpsiyon fazı sırasındaki toplama aralıkları olabildiğince kısa tutulmalıdır.

(11) Endojen maddeler için örnek alma planı, periyotların her birinde gönüllülerin her biri için endojen taban düzeyine ait profilin karakterize edilmesine olanak sağlamalıdır. Taban düzeyi genellikle, ürünlerin uygulanmasından önce alınan 2-3 örnek ile belirlenir. Endojen taban düzeyinde sirkadiyen ritimlere bağlı dalgalanmaların dikkate alınması gereken durumlarda, uygulamadan önceki 1-2 gün boyunca düzenli aralıklarla örnek alınması gerekebilir.

(12) Bir biyoeşdeğerlik çalışması genelde açlık koşulları altında gerçekleştirilmelidir. Açlık koşulları, formülasyonlar arasındaki potansiyel farklılığı tespit etme konusunda en duyarlı koşul olarak değerlendirilir. KÜB'ünde referans ürünün aç karnına veya gıda alımından bağımsız olarak alınması öneriliyorsa, biyoeşdeğerlik çalışması açlık koşulları altında gerçekleştirilmelidir. KÜB'ünde referans ürünün yalnızca tokluk halinde alınması öneriliyorsa, biyoeşdeğerlik çalışması genellikle tokluk koşulları altında gerçekleştirilmelidir. Ancak spesifik formülasyon özelliklerine (örneğin, mikroemülsiyonlar, katı dispersiyonlar) sahip ürünlere yönelik biyoeşdeğerlik çalışmalarının, ürünün yalnızca açlık veya yalnızca tokluk halinde alınması gerekmiyorsa hem açlık hem de tokluk koşulları altında yapılması gerekir.

(13) Hem açlık hem de tokluk halleri hakkında bilgi edinilmesinin gerektiği durumlarda iki ayrı, iki yollu çapraz geçişli tasarım ya da dört yollu çapraz geçişli tasarım ile biyoeşdeğerlik çalışması gerçekleştirilebilir.

(14) Tokluk koşulları altında gerçekleştirilen çalışmalarda, yemeğin bileşimi referans ürününün KÜB'üne göre belirlenmelidir. Referans ürün KÜB'ünde spesifik bir öneri yoksa, yemek çok yağlı (toplam kalorinin yaklaşık %50'si) ve çok kalorili (yaklaşık 800-1000 kcal) olmalıdır. Yemeğin, protein, karbonhidrat ve yağ içeriği belirtilmelidir (gram, kalori ve bağıl kalori içeriği (%)). Yemeğin protein, karbonhidrat ve yağ kalorisi; sırasıyla yaklaşık 150, 250 ve 500-600 kcal olmalıdır.

İncelenmesi gereken karakteristikler

MADDE 10- (1) Farmakokinetik parametrelerin kestiriminde gerçek örnek alma zamanı kullanılmalıdır. Tek doz biyoeşdeğerlik çalışmalarında, $EAA_{(0-t)}$, $EAA_{(0-\infty)}$, artık alan, C_{maks} ve t_{maks} değerleri belirlenmelidir. 72 saatlik örnek alma periyodu bulunan ve 72 nci saatteki konsantrasyonun ölçülebilir olduğu çalışmalarda, $EAA_{(0-\infty)}$ ve artık alanın raporlanmasına gerek yoktur; $EAA_{(0-72saat)}$ değerini raporlamak yeterlidir. Terminal hız sabiti (λ_z) ve $t_{1/2}$ gibi ilave parametreler raporlanabilir.

(2) Kararlı durum çalışmalarında hemen salım sağlayan formülasyonlar için biyoeşdeğerliği tayin etmek amacıyla $EAA_{(0-\tau)}$, $C_{maks,ss}$, ve $t_{maks,ss}$ değerleri belirlenmelidir.

(3) İdrar verileri kullanılırken $Ae_{(0-t)}$ ve uygun olduğu takdirde R_{maks} değeri belirlenmelidir.

(4) Biyoeşdeğerlik çalışmalarında farmakokinetik parametrelerin tayini için kompartman modelleri kullanılmamalıdır.

(5) Prensipte biyoeşdeğerlik çalışmalarının değerlendirilmesi ana bileşiğin ölçülen konsantrasyonlarına dayanmalıdır. Bunun nedeni, formülasyonlar arasındaki farklılığın ortaya çıkarılmasında, genellikle absorpsiyon hızı bakımından ana bileşiğin C_{maks} değerinin, metabolitin C_{maks} değerinden daha duyarlı olmasıdır.

(6) İnaktif ön ilaçlar için de ana bileşiğe ilişkin biyoeşdeğerliğin gösterilmesi önerilir. Aktif metabolitlerin ölçülmesine gerek yoktur. Ancak bazı ön ilaçların plazma konsantrasyonlarının düşük olması ve hızlı elimine olmaları nedeniyle ana bileşiğe ilişkin biyoeşdeğerliğin gösterilmesinde güçlükler ortaya çıkabilir. Bu durumda ana bileşik ölçülmeden ana aktif metabolit için biyoeşdeğerliğin gösterilmesi kabul edilebilir. Bu kılavuz kapsamında ana bileşiğin klinik etkililiğe katkısı çok düşük veya yoksa, inaktif ön ilaç olarak değerlendirilebilir.

(7) Etkin ana bileşik yerine metabolitin kullanılması önerilmez. Bu durum, sadece başvuru sahibi ana bileşik ölçümünde analitik yöntemin duyarlılığının iyileştirilemeyeceğini ve biyoeşdeğerlik çalışmasında daha yüksek bir tek doz kullanma seçeneğini de dikkate alarak, tek doz uygulamasından sonra ana bileşik için güvenilir bir ölçüm yapılamadığını gerekçelendirebildiği takdirde dikkate alınabilir. Biyoanalitik yöntemlerdeki son gelişmeler ışığında, ana bileşiğin yüksek doğruluk ve kesinlikle ölçülememesi olağan bir durum olmadığından, etkin ana bileşik yerine bir metabolitin kullanılması sadece istisnai durumlarda kabul edilebilir. Etkin ana bileşik konsantrasyonları yerine metabolit verileri kullanıldığında

başvuru sahibi, metabolit maruziyetinin ana bileşiği yansıtacağını ve terapötik dozlarda metabolit oluşumunun doygunluğa erişmediğini gösteren destekleyici verileri sunmalıdır.

(8) Akiral biyoanalitik yöntemlerin kullanımı genellikle kabul edilebilir bir durumdur. Ancak aşağıdaki koşulların hepsi karşılandığı zaman enantiyomerlerin her biri ölçülmelidir:

1) Enantiyomerler farklı farmakokinetik özellikler gösteriyorsa,

2) Enantiyomerler farmakodinamik açıdan belirgin bir farklılık gösteriyorsa,

3) Absorpsiyon hızındaki farklılıktan dolayı enantiyomerlerin maruziyet (EAA) oranı değişiyorsa.

Yukarıdaki koşulların varlığı veya bilinmemesi durumunda her bir enantiyomer ölçülmelidir. Tek bir enantiyomer farmakolojik olarak aktif ve diğer enantiyomer inaktif veya aktiviteye katkısı düşük ise, biyoeşdeğerliğin sadece aktif enantiyomer için gösterilmesi yeterlidir.

(9) Ana bileşiğin plazma konsantrasyon-zaman profili hakkında güvenilir bir ölçüm yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda ilaca maruziyet boyutunu saptamak için idrarla atılım verileri kullanılabilir. Ancak idrar verileri doruk maruziyeti tayin etmek için kullanıldığında, bu yolun neden seçildiği gerekçelendirilmelidir. Güvenilir bir plazma C_{maks} değeri belirlenebilir ise bu değer, biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesi için maruziyet miktarı hakkındaki idrar verileri ile birleştirilmelidir. İdrar verilerinin kullanılması durumunda, başvuru sahibi idrar atılımının plazma maruziyetini yansıttığını destekleyen mevcut tüm verileri sunmalıdır.

(10) İncelenmekte olan madde endojen bir madde ise farmakokinetik parametreler taban düzeyi düzeltmesi kullanılarak hesaplanmalıdır. Böylece hesaplanan farmakokinetik parametreler uygulamanın sağladığı ilave konsantrasyonları yansıtabilir. Dozun iyi tolere edilmesi şartıyla, endojen ilaçlara yönelik biyoeşdeğerlik çalışmalarında terapötik dozun üzerindeki dozlar kullanılabilir. Bu uygulama sonucunda taban düzeyin üzerine çıkan ilave konsantrasyonlar güvenilir biçimde saptanabilir. Bir endojen maddenin farklı dozlarının verilişinin ardından maruziyette bir farklılık bulunduğu önceden belirlenmemiş ise, biyoeşdeğerlik karşılaştırması için kullanılan dozun, formülasyonlar arasındaki potansiyel farkları ortaya çıkaracak kadar duyarlı olduğunu garantilemek için, farklı dozlar arasındaki maruziyet farkının bir pilot çalışma ile veya referans formülasyonun farklı dozlarının kullanıldığı biyoeşdeğerlik çalışmasının bir parçası olarak gösterilmesi gerekir. Taban düzeyi düzeltmesi için kullanılacak yöntem, çalışma protokolünde önceden belirtilmiş ve gerekçelendirilmiş olmalıdır. Genelde, doz öncesi bireysel endojen konsantrasyonların ortalamasının ya da doz öncesi bireysel endojen EAA değerinin çıkartıldığı standart çıkartma yöntemi tercih edilir. Endojen maddelerin taban düzeyine göre önemli artışların görüldüğü nadir durumlarda taban düzeyi düzeltilmesine gereksinim olmayabilir. Endojen maddelerle yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarında, ikinci periyot başlangıcında, ilk periyottaki uygulamadan kaynaklanabilecek ilaç miktarı (taşıma etkisi) doğrudan belirlenemez; dolayısıyla, ilaçtan arınma süresinin yeterli uzunlukta olmasına dikkat edilmelidir.

İncelenecek yitilik

MADDE 11- (1) Bir test ürününün birden fazla yitiliği için başvuru yapılıyorsa, farklı yitilikler arasında bileşim bakımından orantısallığa ve aşağıda belirtilen hususlara bağlı olarak, biyoeşdeğerliğin sadece bir veya iki yitilik üzerinden belirlenmesi yeterli olabilir. İncelenecek yitilik(ler), etkin maddenin farmakokinetiğindeki doğrusallığa dayanarak belirlenir.

(2) Farmakokinetiğin doğrusal olmadığı durumlarda (doz artışıyla birlikte EAA'da orantısal bir artışın görülmediği durumlar), formülasyonlar arasındaki potansiyel farkları teşhis etmede, ayrı yitilikler arasında duyarlılık açısından bir farklılık bulunabilir.

(3) Bu kılavuz kapsamında; incelenen yitilik (veya planlanan biyoeşdeğerlik çalışmasındaki yitilik) ile muafiyet durumu incelenecek yitilik karşılaştırıldığında, doza göre ayarlanmış ortalama EAA değerlerindeki fark %25'ten fazla değilse, farmakokinetiğin doğrusal olduğu kabul edilir.

(4) Başvuru sahibi, doğrusallığı değerlendirmek için, mevcut verilerin tümünü doz orantısallığı açısından değerlendirmelidir.

(5) Ürünler arasında bulunan potansiyel bir farkı belirleme konusunda en duyarlı olan yitilik(ler) kullanılarak biyoeşdeğerlik kanıtlanmış ise, diğer yitilik(ler)le *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılmasına gerek yoktur.

(6) Ek yitilikler için bir muafiyet durumu söz konusu olduğunda, aşağıda sayılan genel şartlar karşılanmalıdır:

1) Farmasötik ürünlerin aynı üretim prosesiyle üretilmesi,

2) Farklı yitiliklerin bileşiminin kalitatif açıdan aynı olması,

3) Yitiliklerin bileşiminin kantitatif açıdan orantısal olması, yani ana yardımcı maddelerin (hemen salım sağlayan ürünlerde kaplama bileşenleri, boş kapsül, renklendirici ajanlar ve tatlandırıcılar haricindeki yardımcı maddeler) her birinin miktarının etkin madde/maddelerin miktarına oranının yitiliklerin tümü için aynı olması.

Muafiyet durumu değerlendirilirken, incelenen yitiliklerde kantitatif olarak orantısal bileşimde bir miktar sapma olsa dahi, biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan yitilik ve muafiyet düşünülen yitilikler için aşağıdaki i) ve ii) veya i) ve iii) koşullarının sağlanması durumunda, 3 üncü koşul karşılanmış olarak değerlendirilir:

i. Etkin madde/maddelerin miktarı, tabletin çekirdek ağırlığı veya kapsül içeriği ağırlığının %5'inden daha az ise,

ii. Çekirdekteki veya kapsül içeriğindeki ana yardımcı maddelerin miktarı, ilgili yitilikler için aynı ise ve sadece etkin madde miktarı değişiyorsa,

iii. Dolgu maddesinin miktarı, etkin madde miktarına göre değişirken, diğer yardımcı maddelerin ve kapsül içeriğinin miktarı ilgili yitilikler için aynı ise.

4) Uygun *in vitro* çözünme verilerinin, *in vivo* biyoeşdeğerlik testlerinden muafiyeti doğrulayacak yönde olması.

(7) Yukarıdaki 1)'den 4)'e kadar tüm koşulları karşılayan doğrusal farmakokinetik gösteren ürünlerde, biyoeşdeğerliğin yalnızca tek yitilikle kanıtlanması yeterlidir. Doğrusal farmakokinetiğin görüldüğü ve etkin maddenin yüksek düzeyde çözünür olduğu durumlarda (bakınız Ek-4) en yüksek yitilik yerine düşük bir yitiliğin seçilmesi de kabul edilebilir. Ayrıca güvenlilik/tolere edilebilme sorunları nedeniyle en yüksek yitilik sağlıklı gönüllülere uygulanamıyor ise daha düşük bir yitilik seçilebilir. Ek olarak, en yüksek yitiliğin tek doz uygulaması sonrasında, analitik yöntemin duyarlılık problemi nedeniyle yeterli düzeyde kesinlik gösteren plazma konsantrasyon ölçümü yapılamıyorsa, daha yüksek bir doz (tercihen, en yüksek yitilikte birden fazla tabletin kullanılmasıyla elde edilen doz) seçilebilir. Sağlıklı gönüllülerde iyi tolere edilmesi ve tek dozda absorpsiyon veya çözünürlük sınırlaması bulunmaması şartıyla seçilen doz; en yüksek terapötik dozdan daha yüksek olabilir.

(8) Terapötik doz aralığında dozun artırılması ile;

a) EAA'da orantısal artıştan daha fazla bir artış meydana gelmesi ile karakterize edilen, doğrusal olmayan farmakokinetik gösteren ilaçlar için biyoeşdeğerlik çalışması genellikle en yüksek yitilikte yapılmalıdır. Ayrıca, güvenlilik/tolere edilebilme sorunlarından dolayı en yüksek yitilik sağlıklı gönüllülere uygulanamıyor ise daha düşük bir yitilik seçilebilir. Ek olarak yukarıda doğrusal farmakokinetik gösteren ürünler için verilen tavsiyeye uygun olarak, analitik yöntemde duyarlılık problemleri bulunması durumunda daha yüksek bir doz kullanılabilir.
b) EAA'da orantısal artıştan daha az artış meydana gelmesi ile karakterize edilen doğrusal olmayan farmakokinetik gösteren ilaçlarda biyoeşdeğerlik, genellikle hem en yüksek hem de en düşük yitilikte (veya doğrusal aralıktaki bir yitilik) gösterilmelidir, bu durumda iki biyoeşdeğerlik çalışması gereklidir. Doğrusal olmayan farmakokinetik sınırlı çözünürlükten değil de örneğin, taşıyıcı proteinlerin doygunluğa ulaşması gibi nedenlerden kaynaklanıyorsa; yukarıda değinilen 1'den 4'e kadar olan tüm koşulların karşılanmasının yanı sıra test ve referans ürünlerde gastrointestinal motiliteyi veya taşıyıcı proteinleri etkileyebilecek hiçbir yardımcı maddenin bulunmaması koşuluyla, biyoeşdeğerliğin en düşük yitiklikle (veya doğrusal aralıktaki bir yitilik) gösterilmesi yeterlidir.

(9) En düşük yitilikle çalışma gerçekleştirilmesini engelleyebilecek analitik duyarlılık veya sağlıklı gönüllülerde en yüksek yitilikle güvenlilik veya tolere edilebilme problemlerinin bulunması durumunda diğer yitilikler seçilebilir.

(10) Biyoeşdeğerlik değerlendirmesinin ikiden fazla yitilikle yapılması gereken durumlarda (örneğin, orantısal bileşimde bir sapma olması), bloklama (bracketing) yaklaşımı kullanılabilir.

Bu durumda seçilen yitilikler uç yitilikleri temsil ediyorsa (örneğin, en yüksek ve en düşük yitilik ya da bileşim açısından en büyük farklılığı gösteren iki yitilik), iki biyoeşdeğerlik çalışması yeterli kabul edilebilir.

(11) Doğrusal olmayan absorpsiyon veya orantısal bileşimde sapma olması nedeniyle biyoeşdeğerlik değerlendirmesinin iki yitilikle ve çalışmanın hem açlık hem de tokluk koşullarında gerçekleştirilmesi gerektiği durumlarda hem açlık hem de tokluk koşullarında yitiliklerden biriyle çalışmak yeterli olabilir. Diğer yitilik(ler) için açlık veya tokluk koşulundan muafiyet önceki bilgilere ve/veya açlık ve tokluk koşullarında test edilen yitilikte gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen farmakokinetik verilere dayandırılmalıdır. Diğer yitilikleri test etmek için seçilen koşul (açlık veya tokluk), ürünler arasındaki farkı teşhis etme açısından en duyarlı koşul olmalıdır.

(12) Orantısal bileşimle ilgili koşullar, sabit kombinasyonlardaki etkin maddelerin tümü için karşılanmalıdır. Bir sabit kombinasyondaki etkin maddelerin her birinin miktarı değerlendirilirken, diğer etkin madde(ler), yardımcı madde olarak kabul edilebilir. Çift katlı tabletlerde, tabakaların her biri, diğerinden bağımsız olarak değerlendirilebilir.

Biyoanalitik yöntem

MADDE 12- (1) Biyoeşdeğerlik çalışmalarının biyoanalitik kısmı, İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Ancak beşerî biyoanalitik çalışmalar İyi Klinik Uygulamaları (GCP) kapsamında oldukları için, çalışmaların gerçekleştirildiği tesislerin ayrıca GLP uygunluk programının parçası olarak izlenmelerine gerek yoktur.

(2) Kullanılan biyoanalitik yöntemler iyi karakterize edilmeli, valide edilmeli ve belgelenmelidir. Her bir analitik seride kalite kontrol örnekleri kullanılarak çalışma içi validasyon yapılmalıdır.

(3) Performansın kabul edilebilir ve analiz sonuçlarının güvenilir olduğunu garantilemek için biyoanaliz yönteminin gerekli başlıca özellikleri şunlardır: seçicilik, en düşük tayin limiti, cevap fonksiyonu (kalibrasyon eğrisinin performansı), doğruluk, kesinlik, stabilite, dilüsyon doğruluğu, taşınma (carry over) ve matriks etkisi.

(4) Dozlama öncesi konsantrasyonun, C_{maks} değerinin %5 ini geçmemesi gerektiğinden, en düşük tayin limiti, C_{maks} değerinin 1/20'si veya daha düşüğü olmalıdır.

(5) Çalışma örneklerine yönelik analiz tekrarı, örneklerin analizinin fiilen başlamasından önce çalışma protokolünde (ve/veya SOP) önceden belirtilmiş ve tanımlanmış olmalıdır. Normal şartlarda bir farmakokinetik nedenden dolayı denek numunelerinin tekrar analiz edilmesi, genellikle kabul edilebilir bir durum olarak değerlendirilmez. Bu durum özellikle biyoeşdeğerlik çalışmaları için önemli olup, çalışma sonuçlarında yanlılığa (bias) neden olabilir.

(6) Örneklerin analizi, uygulama hakkındaki bilgi ve veriler dikkate alınmadan gerçekleştirilmelidir.

Değerlendirme

MADDE 13- (1) Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, test ve referans serilerinin tayin edilen içeriklerindeki farklılıklar için farmakokinetik parametrelerde düzeltme yapılması beklenmez. Ancak, incelenen etkin madde miktarının, test ürününden %5'ten az fark gösteren bir referans ürünün bulunamadığı istisnai durumlarda etkin madde miktar düzeltmesi kabul edilebilir. Etkin madde miktar düzeltmesi yapılacaksa, bu durum, test ile referans ürünlerin miktar tayinlerinden elde edilen sonuçlar kullanılarak gerekçelendirilmeli ve protokolde belirtilmelidir.

(2) İdeal olarak, çalışmaya alınan gönüllülerin tümü istatistiksel analize dâhil edilmelidir. Ancak bir çapraz geçişli tasarım çalışmasında hem test hem de referans ürün için değerlendirilebilir veriler elde edilemeyen (veya paralel tasarım çalışmasında tek bir periyot için değerlendirilebilir veriler elde edilemeyen) gönüllüler, analize dâhil edilmemelidir.

(3) Çalışmaya alınan gönüllülerden elde edilen veriler eşit muamele görmelidir. Çalışmaya katılan bütün gönüllüler analize dâhil edilmelidir.

(4) İkiden fazla tedavi kolu olan çalışmalarda (örneğin, biri Türkiye'den diğeri ABD'den iki referans ürün içeren üç periyotlu bir çalışmada veya test ve referans ürünün tokluk ve açlık durumlarında incelendiği dört periyotlu bir çalışmada) her bir karşılaştırma analizi, yapılan karşılaştırmayla ilgili olmayan tedavi kollarından gelen veriler dâhil edilmeden yapılmalıdır.

(5) Randomize çalışmalardan alınan sonuçların değerlendirmesinin tarafsız olması için gönüllülerin tümünün aynı kurallara göre gözlemlenmesi ve uygulamaya tabi tutulması gerekir. Bu kurallar, uygulamadan veya sonuçlardan bağımsız olmalıdır. Dolayısıyla, bir gönüllünün istatistiksel analize dâhil edilmeme kararı biyoanalizden önce verilmelidir.

(6) Prensipte, bir hariç tutma nedeninin geçerli sayılması için protokolde belirtilmiş olması ve hariç tutma kararının biyoanalizden önce alınması şarttır. Ancak değerlendirmenin yapılabilmesi için en az 12 gönüllü gerekliliği ve çalışmanın gücünün azaltılmaması için verilerin dâhil edilmemesi durumundan kaçınılmalıdır.

(7) Plazma konsantrasyon-zaman profili verilerini güvenilmez duruma getirebilecek kusma ve ishal gibi olgular, gönüllülerden belirli bir periyotta alınan sonuçların dâhil edilmemesini gerektiren nedenler arasındadır. İstisnai durumlarda, eş zamanlı ilaç kullanımı da bir gönüllünün dâhil edilmemesi için bir neden olabilir.

(8) Protokolde yer alan hariç tutma kriterlerinde belirtilen durumlardan herhangi birisi gerçekleşirse, bu durum, çalışma devam ederken Olgu Rapor Formu'na kaydedilmelidir. Bir gönüllünün önceden belirlenmiş bu kriterler temelinde dâhil edilmemesi durumu çalışma raporunda açıkça anlatılmalı ve listelenmelidir.

(9) Formülasyon etkileri, farmakokinetiği etkileyen diğer etkilerden ayırt edilemeyeceği için istatistiksel analiz temelinde veya sadece farmakokinetik nedenlere dayanarak verilerin dâhil edilmemesi kabul edilemez.

(10) Bu durum için istisnalar:

1) Referans ürün için ölçülebilir herhangi bir konsantrasyon elde edilemeyen veya sadece çok düşük plazma konsantrasyonları ölçülebilen bir gönüllünün olması durumunda, gönüllünün EAA değeri, referans ürünün EAA değerlerinin geometrik ortalamasının (geometrik ortalama, değerlerinde sapma olan gönüllüden elde edilen veriler dâhil edilmeden hesaplanmalıdır) %5'inden küçük ise bu gönüllünün çok düşük plazma ilaç konsantrasyonuna sahip olduğu kabul edilir. Bu gerekçeyle verilerin dâhil edilmemesi sadece istisnai durumlarda kabul edilebilir ve çalışmanın geçerliliği sorgulanmalıdır.

2) Sıfır dışı taban düzeyi konsantrasyonları C_{maks}'ın %5'inden fazla olan gönüllülere ait veriler biyoeşdeğerlik hesaplamalarının dışında tutulmalıdır.

(11) Yukarda değinilen istisnaların ortaya çıkma nedeni, hemen salım sağlayan formülasyonlar ile yapılan çalışmalarda, gönüllünün uyunç göstermemesi ve arınma süresinin yetersiz olmasından kaynaklı olabilir. Gönüllülerin ilacı yuttuklarından emin olmak için ilaç alımından sonra ağızları kontrol edilerek ve çalışmayı yeterli uzunlukta bir arınma periyoduyla tasarlayarak bu gibi durumlardan kaçınılabilir. İstatistiksel analize dâhil edilmemiş gönüllülerden alınan örnekler, yine de miktar tayinine tâbi tutulmalı ve sonuçlar listelenmelidir.

(12) 10 uncu maddede belirtilmiş olduğu gibi, $EAA_{(0-t)}$ değeri, $EAA_{(0-\infty)}$ değerinin en az %80'ini kapsamalıdır. $EAA_{(0-t)}$ değeri, $EAA_{(0-\infty)}$ değerinin %80'inden azını kapsıyor olsa bile, gönüllüler istatistiksel analize dâhil edilmelidir. Ancak gözlemlerin %20'sinden fazlasında bu oran %80'den düşükse, çalışmanın geçerliliğinin tartışılması gerekir. Örnek alma periyodu 72 saat veya daha uzun ise ve $EAA_{(0-t)}$ değeri yerine $EAA_{(0-72saat)}$ değeri kullanılıyor ise, bu durum geçerli değildir.

(13) Tek dozdan sonraki biyoeşdeğerliğin belirlenmesine yönelik çalışmalarda, analiz edilmesi gereken parametreler $EAA_{(0-t)}$ (veya geçerli ise $EAA_{(0-72saat)}$) ve C_{maks} değerleridir. Bu parametreler için %90 güven aralığında, test ve referans ürünler arasındaki oranın %80,00-%125,00'lik kabul aralığı içinde olması gerekir. Kabul aralığında olması için alt sınır virgülden sonra iki basamağa yuvarlanmak suretiyle ≥ %80,00 ve üst sınır virgülden sonra iki basamağa yuvarlanmak suretiyle ≤ %125,00 olmalıdır.

(14) Hemen salım sağlayan formülasyonların kararlı durumdaki biyoeşdeğerliğini belirlemeye yönelik çalışmalarda, yukarıda belirtilenle aynı kabul aralığı kullanılarak $EAA_{(0-\tau)}$ ve $C_{maks,ss}$ değerleri analiz edilmelidir.

(15) İdrar verilerinin kullanıldığı nadir durumlarda, $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} için yukarıda belirtilen kabul aralığı kullanılarak sırasıyla $Ae_{(0-t)}$ ve R_{maks} analiz edilmelidir.

(16) t_{maks} parametresine yönelik istatistiksel bir değerlendirme yapılmasına gerek yoktur. Ancak hızlı salımın klinik olarak anlamlı ve etki başlangıcı için önemli veya advers olaylarla ilişkili olduğu iddia edilirse, t_{maks}'ın medyan değerinde ve değişkenliğinde test ile referans ürünler arasında belirgin bir fark bulunmamalıdır.

(17) Dar terapötik aralığa sahip ürünlere ilişkin özel durumlarda, EAA kabul aralığının daraltılması gerekebilir (bakınız 15 inci madde) Buna ek olarak, yüksek düzeyde değişkenlik gösteren ürünler için C_{maks}'ın kabul aralığı belirli durumlarda genişletilebilir (bakınız 16 ncı madde).

(18) Biyoeşdeğerlik değerlendirmesi, incelenen parametrelerin %90 güven aralığında popülasyon geometrik ortalamalarının oranına (test/referans) dayanır. Bu yöntem, %5 anlamlılık düzeyinde biyoeşdeğer olmamaya ilişkin sıfır hipotezi esas alınarak gerçekleştirilen iki tek-yönlü t testi eşdeğerdir.

(19) Değerlendirilen farmakokinetik parametreler, ANOVA (varyans analizi) kullanılarak analiz edilmelidir. Veriler, analizden önce logaritmik dönüşüme tabi tutulur. Logaritmik dönüştürülmüş ölçekte formülasyonlar arasında bulunan farka ilişkin güven aralığı, ANOVA modelinden elde edilir. Bu güven aralığı daha sonra geri dönüştürülerek orijinal ölçekteki oran için istenen güven aralığı elde edilir. Parametrik olmayan bir analizin yapılması kabul edilmez.

(20) Analiz için kullanılacak kesin model, protokolde önceden belirtilmelidir. İstatistiksel analizde, cevap değişkeni üzerinde etkileri bulunduğu varsayılan değişkenlik kaynakları dikkate alınmalıdır. Çapraz geçişli tasarımlı ANOVA modelinde kullanılması gereken terimler genellikle sıra, sıra içindeki gönüllü, periyot ve formülasyondur.

(21) Taşıma etkisine yönelik yapılacak bir testin anlamlı olabileceği düşünülmemelidir. Böyle bir teste dayanarak analize (örneğin, sadece ilk periyodun analizi) ilişkin karar alınmamalıdır. Taşıma etkisi potansiyeli, ikinci periyottaki (ve mevcut ise bundan sonrakilerde) uygulama öncesi plazma konsantrasyonlarının incelemesi ile değerlendirilebilir. Doz öncesi konsantrasyonu, o periyot içindeki C_{maks} değerinin %5'inden büyük gönüllü varsa, istatistiksel analiz gönüllünün o periyoda ait verileri dâhil edilmeyerek yapılır. İki periyotlu bir çalışmada bu durum, gönüllünün analizden çıkartılmasına neden olacaktır. Bu durum 12'den az sayıda değerlendirilebilir gönüllü kalmasına neden olursa, çalışma kabul edilebilir olarak değerlendirilmeyecektir. Bu yaklaşım, endojen ilaçlar için uygun değildir.

(22) Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, bilimsel açıdan gerekçelendirilerek iki aşamalı yaklaşım kullanılması kabul edilebilir. Bir başlangıç gönüllü grubuna ilaç uygulanır ve elde edilen veriler analiz edilir. Bu çalışma ile biyoeşdeğerlik gösterilemediyse, ilave bir grup çalışmaya alınır ve her iki gruptan elde edilen veriler son analizde birleştirilir. Bu yaklaşım kullanılırsa, deneyin genel tip I hatasını korumak için uygun adımlar atılmalı ve çalışmayı durdurma kriterleri çalışmadan önce açıkça tanımlanmış olmalıdır. İlk aşama verilerinin analizi, bir ara analiz olarak değerlendirilmeli ve her iki analiz de düzeltilmiş anlamlılık düzeyi kullanılarak (dolayısıyla, %90'dan daha yüksek olan bir olasılığa dayanan güven aralıklarıyla) gerçekleştirilmelidir. Örneğin hem birinci aşama analizi hem de birinci ve ikinci aşamadan elde edilen birleştirilmiş veriler için %94,12 güven aralıklarının kullanımı kabul edilebilir, ancak kabul edilebilir birçok alternatif mevcuttur ve ara analizde anlamlılık düzeyinin (alfa) seçimi çalışmayı yürütene bırakılmıştır. İki aşamalı bir yaklaşım kullanılmasına ilişkin plan ve analizlerin her biri için kullanılacak düzeltilmiş istatistiksel anlamlılık düzeyleri protokolde önceden belirtilmiş

olmalıdır. İki aşamadan birleştirilmiş veriler analiz edilirken, ANOVA modeline aşama terimi de dâhil edilmelidir.

Verilerin sunumu

MADDE 14- (1) Tüm bireysel konsantrasyon verileri ve farmakokinetik parametreler; geometrik ortalama, medyan, aritmetik ortalama, standart sapma, değişkenlik katsayısı, minimum ve maksimum gibi özet istatistikleri formülleri ile birlikte sunulmalıdır. Bireysel plazma konsantrasyon-zaman eğrileri, doğrusal/doğrusal ve logaritmik/doğrusal ölçeklerde sunulmalıdır. Ham verilerden farmakokinetik parametreleri türetmek için kullanılan yöntem belirtilmelidir. Güvenilir bir EAA_{∞} kestirimi için gerekli olan, terminal hız sabitinin kestiriminde kullanılan terminal logaritmik-doğrusal fazın nokta sayısı belirtilmelidir.

(2) İstatistiksel olarak analiz edilen farmakokinetik parametreler için, test ve referans ürün oranının %90 güven aralığı ve nokta kestirimleri sunulmalıdır.

(3) Modeldeki etkilerin tümüne ilişkin uygun istatistiksel testleri de içeren ANOVA tabloları sunulmalıdır.

(4) Rapor, farmakokinetik ve istatistiksel analizin tekrar edilebilmesini sağlamak için yeterince ayrıntılı hazırlanmalıdır. Örneğin, dozlamadan sonraki gerçek örnek alma zamanları, ilaç konsantrasyonları, her bir periyotta her bir gönüllü için farmakokinetik parametrelerin değerleri ve randomizasyon şeması sunulmalıdır.

(5) Çalışmadan ayrılan ve çalışmaya dâhil edilmeyen gönüllüler eksiksiz belgelenmelidir. Mümkünse, bu gönüllülere ait konsantrasyon verileri ve farmakokinetik parametreler her bir gönüllü için liste halinde sunulmalı, fakat özet istatistiklere dâhil edilmemelidir.

(6) Biyoanalitik yöntem, çalışma öncesi validasyon raporunda yer almalı ve ayrı olarak biyoanalitik raporda sunulmalıdır. Biyoanalitik rapor, kullanılan biyoanalitik yöntemin kısa bir tanımını, kalibrasyon standartlarının ve kalite kontrol örneklerinin tümüne ilişkin sonuçları içermelidir. Tüm standart ve kalite kontrol örnekleri ile analiz edilen örneklere ait, konsantrasyon aralığının tamamını kapsayan temsil edici sayıda kromatogramlar ve diğer ham veriler sunulmalıdır. Bu sunum, kalite kontrol örnekleri ve kalibrasyon standartları ile beraber gönüllülerin en az %20'sine ait kromotogramların yer aldığı verileri içermelidir.

(7) Belirli bir yitilikteki belirli bir formülasyon için gerçekleştirilen birden çok çalışmanın bir kısmında biyoeşdeğerlik gösterilmiş ve diğer kısmında gösterilememiş ise, sonuçlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Biyoeşdeğerliği gösteren bir çalışmanın olması, biyoeşdeğerliği gösteremeyenlerin yok sayılabileceği anlamına gelmez. Başvuru sahibi, elde edilen sonuçları tartışmalı ve biyoeşdeğerliğin gösterildiği iddiasını gerekçelendirmelidir. Alternatif olarak, uygulanabilir olduğunda, bireysel çalışma analizlerine ek olarak çalışmaların tümüyle hazırlanmış birleşik analiz de sunulabilir. Biyoeşdeğerliğin gösterildiği bir çalışma olmaması durumunda, biyoeşdeğerliğin gösterilemediği çalışmaların birleştirilerek değerlendirilmesi kabul edilemez.

Dar terapötik indeksli ilaçlar

MADDE 15- (1) Dar terapötik indeksli ilaçlarda, EAA'nın kabul aralığı %90,00- %111,11 olarak daraltılmalıdır. C_{maks} değerinin güvenlilik, etkililik veya ilaç seviyesini izleme açısından özellikle önemli olduğu durumlarda, %90,00- %111,11 kabul aralığı bu parametre için de uygulanmalıdır. İlaçları, dar terapötik indeksli ilaçlar (DTİİ) olarak kesin olarak kategorize etmek için kriterler belirlemek mümkün değildir. Bir etkin maddenin DTİİ olup olmadığına, klinik değerlendirmeler esas alınarak, her bir olgu bazında değerlendirilerek karar verilmelidir.

Yüksek düzeyde değişkenlik gösteren ilaçlar

MADDE 16- (1) Yüksek düzeyde değişkenlik gösteren ilaçlar (YDDİ), bir parametre için birey içi değişkenliği %30'dan büyük olan ürünlerdir. Başvuru sahibi, ilacın absorpsiyon hızı ve/veya derecesinin yüksek düzeyde değişkenlik gösterdiğinden şüpheleniyorsa, tekrarlı, çapraz geçişli tasarımlı bir çalışma gerçekleştirebilir.

(2) Büyük farklılıklar bulunan C_{maks} değerlerinin klinik açıdan anlamsız olduğu, geçerli klinik gerekçelere dayandırıldığında, bu YDDİ'lerin değerlendirilmesinde genişletilmiş bir kabul aralığı kullanılabilir.

(3) Kabul aralığının genişletilmesi için biyoeşdeğerlik çalışması tekrarlı (kısmi ya da tam tekrarlı) tasarımla yapılmış olmalı ve çalışmada kullanılan referans ürünün C_{maks} parametresi için birey içi değişkenliğin %30'dan fazla olduğu gösterilmiş olmalıdır. Başvuru sahibi, hesaplanmış birey içi değişkenliğin güvenilir bir kestirim olduğunu ve sapan değerlerin ortaya çıkardığı bir sonuç olmadığını göstermelidir. Aralığın genişletilmesine ilişkin talep protokolde belirtilmelidir.

(4) ANOVA hesaplaması sabit etki (fixed effect) modeline göre yapıldıysa genişletme sadece C_{maks} için geçerli olup boyutu, $[U, L] = \exp[\pm k \times s_{WR}]$ formulü ile ölçeklendirilmiş-ortalama biyoeşdeğerlik yaklaşımı kullanılarak biyoeşdeğerlik çalışmasında görülen birey içi değişkenliğe dayanarak tanımlanabilir (Bu formülde U ve L sırasıyla kabul aralığının üst ve alt sınırlarıdır, k; 0,760 olarak belirlenmiş düzenlemeyle ilgili sabite ve s_{WR} referans ürüne ilişkin C_{maks} değerinin logaritmik-dönüştürülmüş değerlerinin birey içi standart sapmasıdır.). Aşağıdaki tabloda, bu yöntem kullanılarak, farklı değişkenlik seviyelerinin nasıl farklı kabul sınırlarına yol açtığına ilişkin örnekler verilmektedir.

Birey-içi CV (%) *	Alt Sınır	Üst Sınır
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

$* \; CV(\%) = 100\sqrt{e^{s^2_{WR}} - 1}$

Geometrik ortalama oranı, geleneksel kabul aralığı olan %80,00- %125,00 içinde olmalıdır.

Eğer ANOVA hesaplaması karışık etki (mixed effect) modeline göre yapıldıysa; $S_{wr} = \sqrt{\ln(CV_{wr}^2 + 1)}$ olmak üzere; Cmax için kabul aralığı limitleri;

$$e^{\pm Swr*0.893}$$

formülü ile hesaplanarak genişletilebilir.

(5) Birey içi değişkenliğin yüksek olmasına dayanarak kabul kriterlerini genişletme EAA'ya uygulanmaz, EAA'nın kabul aralığı değişkenlikten bağımsız olarak %80,00-%125,00 olmalıdır.

(6) Tekrarlı tasarım çalışmasında üç ya da dört periyotlu çapraz geçişli tasarım (kısmi ya da tam tekrarlı) kullanılması kabul edilebilir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının tamamlayıcısı olan *in vitro* çözünme testleri

MADDE 17- (1) Biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan test ve referans ürün serileri için üç farklı tamponda (normal olarak pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8) ve bitmiş ürün salımı için istenen ortamda (kalite kontrol ortamı) gerçekleştirilen *in vitro* çözünme testlerinin sonuçları sunulmalıdır. Ağızda dağılan tablet ve benzeri özel dozaj şekilleri için araştırmanın farklı deneysel koşullarda yapılması gerekebilir. Sonuçlar; ortalama değerleri ve özet istatistikleri de içerecek şekilde, yüzde çözünen ilaç miktarı-zaman profili şeklinde sunulmalıdır. Aksi belirtilmediği sürece, ürünün kalite kontrolde kullanılan *in vitro* çözünme spesifikasyonları, referans ürüne biyoeşdeğer olan test ürünü serisinin çözünme profiline göre belirlenmelidir (bakınız Ek-2).

(2) Biyoseriler için karşılaştırmalı *in vitro* çözünme testinden elde edilen sonuçlar, *in vivo* ortamda kanıtlanan biyoeşdeğerliği yansıtmıyorsa, *in vivo* veriler dikkate alınır. Ancak, bu çelişkinin olası nedenleri üzerinde durulmalı ve bu durum gerekçelendirilmelidir.

Yitiliklerin biyomuafiyetini destekleyen *in vitro* çözünme testleri

MADDE 18- (1) Uygun *in vitro* çözünme verileri, *in vivo* biyoeşdeğerlik testlerine ek olarak muafiyet uygulanabileceğini doğrulamalıdır. Diğer yitiliklerin *in vivo* çalışmalardan muafiyetinin söz konusu olduğu durumlarda, uygun yitilikle *in vivo* çalışmanın yanında, diğer yitiliklerin iki pilot veya tam ölçekli üretim serisi ile test ürünün biyoserisi arasında karşılaştırmalı *in vitro* çözünme çalışmalarının farklı pH değerlerinde (normal şartlarda pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8) yapılması gerekmektedir. Ayrıca referans ürünün biyoserisi ile yapılmış karşılaştırmalı *in vitro* çözünme çalışmaları destekleyici veri olarak sunulmalıdır.

(2) Sink koşulların tüm yitilikler için gerçekleştirilemediği pH değerlerinde *in vitro* çözünme farklı yitilikler arasında farklılık gösterebilir. Bu bulgunun formülasyonla değil etkin maddeyle ilişkili olduğu, referans ürünün ilgili yitiliği ile yapılan karşılaştırma ile doğrulanmalıdır. Ek olarak başvuru sahibi, aynı dozda çözünme profillerinin benzerliğini göstermelidir (bir adet 10 mg'lık tablet ile 2 adet 5 mg'lık tablet karşılaştırılabilir).

Biyoeşdeğerlik çalışma raporu

MADDE 19-(1) Biyoeşdeğerlik çalışması raporu; çalışma protokolünün, yürütülüşü ve değerlendirmesi hakkında tam bir dokümantasyon sağlamalıdır. Sunulan raporda;

- Özet Rapor (bakınız Ek-5)
- Çalışma İnceleme Formu (bakınız Ek-6)
- Sonuç Rapor (çalışma protokolünü içeren),
- Biyoanalitik Çalışma Raporu
- İstatistik verileri
- *İn vitro* çözünme çalışmaları (miktar tayin yöntemi, analitik yöntem validasyonu, test ve referans ürüne ait karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları, benzerlik testi sonuçlarını içeren),
- Literatür
- Diğer belgeler (protokol onay yazısı, etik kurul onay yazısı, gönüllülerin bilgilendirilmiş olur formu örneği, referans ürün temin belgesi, GCP Belgesi (mevcut ise denetçilerin sertifikaları), diğer akreditasyon belgeleri, etkin madde, test ve referans ürün analiz sertifikası ve test ürünü birim formülü) bulunmalıdır. Bu rapor ICH E3 kılavuzuna göre hazırlanmalı, gerekli kısımlar imzalanmalı ve Modül 5'te eksiksiz sunulmalıdır.

(2) Talep edildiğinde sunulmak üzere, farmakokinetik ve istatistiksel analizi tekrarlamaya yetecek düzeyde ayrıntılı veriler (örneğin, gerçek örnek alma zamanları, ilaç konsantrasyonları, periyotların her birinde deneklerin her birinin farmakokinetik parametre değerleri ve randomizasyon şeması), uygun bir elektronik formatta (örneğin, Excel formatında) mevcut bulundurulmalıdır.

Varyasyon başvuruları

MADDE 20- (1) Ürünün ilk olarak onaylanmış formülasyonunda veya ürünün üretim yönteminde biyoyararlanımı etkileyecek bir değişiklik yapılmış ise, aksi belirtilmediği sürece, bir *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılması gerekir. Sunulan gerekçelerin tümü, genel değerlendirmelere, Ek-4'teki gibi temel gerekliliklere veya kabul edilebilir bir A Düzeyi *in vitro*/*in vivo* korelasyonun sağlanmış olup olmadığına dayandırılmalıdır.

(2) Değişiklik yapılan ürünün daha önce biyoyararlanımının incelenerek *in vivo* performans ile *in vitro* çözünme arasında kabul edilebilir A düzeyi korelasyonun belirlendiği ve korelasyonun kurulduğu aynı test koşulları altında yeni ürünün *in vitro* çözünme profili ile onaylanmış ürünün çözünme profilinin benzerlik gösterdiği durumlarda, *in vivo* biyoeşdeğerliğin kanıtlamasına gerek olmayabilir (bakınız Ek-2).

(3) Ruhsatlı referans tıbbi ürünlerde yapılan değişikliklerde, biyoeşdeğerlik ve çözünme çalışmalarında karşılaştırma ürünü olarak, genellikle formülasyonu, üretim prosesi, ambalajı ve benzeri bilgileri kayıtlara alınmış mevcut ürün kullanılmalıdır.

(4) Bir eşdeğer tıbbi ürün veya hibrit ürün için değişiklik yapılacağında, biyoeşdeğerlik çalışmasında genellikle referans ürünün güncel bir serisi kullanılmalıdır. Pazarda geçerli bir

referans ürün bulunmuyorsa, gerekçelendirildiği takdirde eşdeğer tıbbi ürünün önceki formülasyonuyla yapılan bir karşılaştırma kabul edilebilir. Bir biyoeşdeğerlik çalışmasını gerektirmeyen değişikliklerde, ilgili yayımlanmış diğer kılavuzlarda belirtilen öneriler ve gereklilikler izlenmelidir.

Diğer hususlar

MADDE 21- (1) Farklı dozaj şekilleri için biyoeşdeğerlik çalışması gerekliliklerine ilişkin genel bilgiler Ek 3'te verilmiştir.

(2) Bu kılavuzun farmasötik kalite hakkındaki ilgili kılavuzlarla birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Yürürlükten Kaldırılan Mevzuat

MADDE 22- (1) 28.07.2017 tarihli Beşerî Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanılacak Referans Ürünün Seçimine İlişkin Kılavuz yürürlükten kaldırılmıştır.

Yürürlük:

MADDE 22- (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

(2) Bu Kılavuzun 5 inci maddesinin üçüncü fıkrası 01.01.2023 tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme:

MADDE 23- (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurumu Başkanı yürütür.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18/11/2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.

Ek-1 Kısaltmalar

$Ae_{(0-t)}$:	İlaç uygulamasından t zaman noktasına kadar, değişmemiş ilacın idrarla itrah edilen kümülatif miktarı,
Artık alan:	Ekstrapole edilen alan ($EAA_{(0-\infty)} – EAA_{(0-t)}$) / $EAA_{(0-\infty)}$,
C_{maks}:	Maksimum plazma konsantrasyonu,
$C_{maks,ss}$:	Kararlı durumdaki maksimum plazma konsantrasyonu,
$EAA_{(0-t)}$:	İlaç uygulamasından t zamanında gözlemlenen son konsantrasyona kadar olan bölümün, plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alanı,
$EAA_{(0-\infty)}$:	Sonsuz zamana ekstrapole edilen plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alanı,
$EAA_{(0-\tau)}$:	Kararlı durumda bir dozaj aralığındaki EAA,
$EAA_{(0-72saat)}$:	İlaç uygulamasından 72 nci saate kadar olan plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alanı,
KÜB:	Kısa ürün bilgisini,
R_{maks}:	İlacın idrarla itrahının maksimum hızını,
t_{maks}:	C_{maks} değerine ulaşana kadar geçen süreyi,
$t_{maks,ss}$:	$C_{maks,ss}$ değerine ulaşana kadar geçen süreyi,
$t_{1/2}$:	Plazma konsantrasyonu yarılanma ömrünü,
λ_z:	Terminal hız sabitini,

ifade eder.

Ek-2 Çözünme testleri ve çözünme profillerinin benzerliği

1. Biyoyararlanımla ilgili çözünme testleri hakkında genel konular

Çözünme çalışmaları:

1) Ürün kalitesini test etmek;

- Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları ve klinik çalışmalarda kullanılan test ürün serileri hakkında kalite kontrol spesifikasyonlarına destekleyici bilgi edinmek,
- Üretimdeki sürekliliği/tutarlılığı kanıtlamak için kalite kontrol aracı olarak kullanmak,
- Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları ve klinik çalışmalarda kullanılan referans ürün hakkında bilgi edinmek,

2) Biyoeşdeğerliğin yerini alan çıkarımlar yapmak;

- Belirli durumlarda bir etkin maddenin farklı formülasyonları ve referans ürün arasındaki benzerliği göstermek (örneğin, varyasyonlar, geliştirme sırasında veya eşdeğer tıbbi ürünlerde formülasyon değişiklikleri sırasında biyomuafiyet elde etmek için; bakınız Ek-4)
- *İn vivo* çalışmada kullanılacak uygun serilerin seçilmesinde ürünlerin (test ve referans) seri-seri tutarlılığını incelemek,

için gerçekleştirilir.

Test yöntemleri, genel ve/veya farmakope gereklilikleri esas alınarak ilgili ürün için geliştirilmelidir. Bu şartların yetersiz düzeyde kaldığı ve/veya *in vivo* çözünmeyi yansıtmadıkları durumlarda (biyouygunluk), ayırt edici olduğu ve ürünün *in vivo* performansı açısından, kabul edilir ve edilemez serilerin ayrımını yapabildiğini kanıtladığı sürece, alternatif yöntemler dikkate alınabilir. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BSS) ve dozaj şeklinden elde edilen özelliklerin karşılıklı etkileşimini de içeren güncel bilgiler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Örnek alma zaman noktaları, anlamlı çözünme profilleri elde etmeye yetecek düzeyde ve en az 15 dakikada bir olmalıdır. Çözünme profilindeki değişikliğin en büyük olduğu zaman diliminde daha sık örnek alınması önerilir. 30 dakika içerisinde tam çözünme gösteren (hızlı çözünen) ürünlerde uygun ve yeterli bir profilin ortaya çıkarılması için 5 veya 10 dakikalık aralıklarla örnek alımı gerekebilir.

Bir etkin madde yüksek çözünürlüğe sahipse, dozaj sistemi fizyolojik pH aralığında hızlı çözünüyor ve yardımcı maddelerin biyoyararlanımı etkilemediği biliniyorsa, bu etkin maddenin biyoyararlanım sorununun olmadığı düşünülür. Buna karşın, bir etkin madde sınırlı veya düşük bir çözünürlüğe sahipse, absorpsiyonunda hız kısıtlayıcı basamak, dozaj şeklinin çözünmesi olabilir. Bu durum, etkin maddenin salımı ve takiben çözünürlüğünün yardımcı maddeler tarafından kontrol edildiği durumlarda da geçerli olup, böyle durumlarda yeterli örnek alımı sağlanarak çeşitli test koşullarının uygulanması önerilir.

2. Çözünme profillerinin benzerliği

Çözünme profili benzerliği testleri ve sonuçlardan elde edilen herhangi bir çıkarım (örneğin, bir biyomuafiyet için gerekçelendirme), sadece, çözünme profili yeterli sayıda zaman noktası kullanılarak yeterli düzeyde karakterize edilmişse geçerli olarak değerlendirilebilir.

Hemen salım sağlayan formülasyonlarda mide boşalmasından önce tam çözünmeye ulaşıldığının tespiti için 15 inci dakikada yapılan karşılaştırma önemlidir.

İlacın %85'inden fazlasının 15 dakika içerisinde çözündüğü durumlarda, ilave matematiksel değerlendirmeye gerek kalmaksızın çözünme profilleri benzer olarak kabul edilebilir.

İlacın %85'ten fazlasının 15 dakikada çözünmediği, fakat 30 dakika içinde çözündüğü durumda, ilki 15 inci dakikadan önce, ikincisi 15 inci dakika ve üçüncüsü ise %85 salıma yakın bir nokta olmak üzere en az üç zaman noktasına gerek vardır.

Çözünmenin benzerliği, f_2 istatistiği kullanılarak, aşağıda gösterildiği gibi belirlenebilir:

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

Bu eşitlikte,
f_2: benzerlik faktörü,
n: zaman noktası sayısı,
R(t): çalışmanın başlangıcından sonraki t zaman noktasında çözünmüş olan referans ürünün ortalama yüzdesi,
T(t): çalışmanın başlangıcından sonraki t zaman noktasında çözünmüş olan test ürünün ortalama yüzdesidir.

Hem referans hem de test formülasyonları için çözünme yüzdesi belirlenmelidir.

Benzerlik faktörünün değerlendirmesi, aşağıdaki koşullara dayanır:

- En az üç zaman noktası (sıfır dışında) olmalıdır,
- Zaman noktaları, iki formülasyon için de aynı olmalıdır,
- Her bir formülasyon için her bir zaman noktasına ait 12 değer bulunmalıdır,
- Formülasyonların tümü için %85'ten büyük ortalama çözünme gösteren birden fazla değer olmamalıdır,
- Herhangi bir ürünün; bağıl standart sapma veya varyasyon katsayısı, ilk nokta için %20'den, diğer zaman noktaları için %10'dan az olmalıdır.

50 ve 100 arasındaki bir f_2 değeri, iki çözünme profilinin benzer olduğunu gösterir.

f_2 istatistiği uygun olmadığı zaman, modele bağlı veya modelden bağımsız yöntemler (örneğin, Weibull fonksiyonu parametrelerinin veya farklı zaman noktalarındaki çözünme yüzdelerinin çok değişkenli istatistikle karşılaştırılması) kullanılarak benzerlik değerlendirilmesi yapılabilir.

Bu yöntemler istatistiksel açıdan geçerli oldukları ve yeterli düzeyde gerekçelendirilmiş oldukları sürece kabul edilebilir.

Benzerlik kabul sınırları önceden belirlenmeli, gerekçelendirilmeli ve %10'luk bir farktan büyük olmamalıdır. Ayrıca, test ve referans ürün verilerinin çözünme değişkenliği de benzer olmalıdır, ancak test ürünü için daha düşük bir değişkenlik de kabul edilebilir.

İstatistiksel yazılımın valide edilmiş olduğunu gösteren kanıtlar da ayrıca sunulmalıdır.

Yöntemin uygulanmasındaki adımların net tanımları ve açıklamaları uygun özet tablolarla birlikte sunulmalıdır.

Ek-3 Farklı dozaj şekilleri için biyoeşdeğerlik çalışması gereklilikleri

Bu kılavuz hemen salım sağlayan formülasyonlarla ilgili olsa da bu bölümde, diğer formülasyon şekilleri ve hemen salım sağlayan formülasyonların spesifik tipleri ile biyoeşdeğerlik çalışmaları hakkında bazı genel bilgiler sunmaktadır.

Test ürün, referans ürün etkin maddesinin farklı bir tuzunu, esterini, eterini, izomerini, izomer karışımını, kompleksini veya türevini içeriyorsa, biyoeşdeğerlik; *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarıyla kanıtlanmalıdır. Ancak hem test hem de referans ürünlerdeki etkin madde özdeş olduğu zaman (veya Ek-4, Bölüm III'te de belirtildiği gibi, benzer özellikler gösteren tuzlar içerdiklerinde), aşağıda ve Ek-4'te de belirtildiği gibi bazı durumlarda *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarına gerek duyulmayabilir.

Sistemik etki gösteren hemen salım sağlayan oral dozaj şekilleri

Tabletler, kapsüller ve oral süspansiyonlar gibi dozaj şekilleri için, biyomuafiyet durumu söz konusu değil ise, biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması gereklidir (bakınız Ek-4). Ağızda dağılan tabletler ve oral çözeltiler için, aşağıdaki tavsiyeler uygulanır.

Ağızda Dağılan Tabletler

Ağızda dağılan tabletler (ADT), ağızda hızlıca dağılım esas alınarak formüle edilir. Etkin maddenin de ağızda çözündüğü ve doğrudan bukkal mukoza aracılığıyla absorbe edildiği durumlarda, tabletin ağızda nereye yerleştirildiği ve temas süresi kritik öneme sahip parametreler olabilir. Formülasyona bağlı olarak, örneğin kaplı maddenin yutulması ve bunu takiben, gastrointestinal sistemden absorpsiyonu söz konusu olabilir. Etkin maddenin ağız boşluğunda absorbe olmadığı, ancak bunun yerine yutulması ve gastrointestinal sistem yoluyla absorbe edilmesi gerektiği gösterilebilirse BSS esaslı biyomuafiyet söz konusu olabilir (bakınız Ek-4). Bu durum gösterilemezse biyoeşdeğerlik, insanlar üzerindeki çalışmalarla değerlendirilmelidir.

ADT test ürünü başka bir oral formülasyonun çeşitlemesi ise, ağızda dağılan tabletin hem eş zamanlı sıvı alımıyla hem de sıvı alımı olmaksızın uygulanmasını değerlendirmek için 3-periyotlu bir çalışma yapılması önerilmektedir. Ancak 2-periyotlu bir çalışmada susuz alınan ADT ve suyla alınan referans formülasyon arasındaki biyoeşdeğerlik gösterilirse, suyla alınan ADT'nin de biyoeşdeğer olduğu varsayılabilir.

ADT, onaylı bir ADT referans ürünün bir eşdeğer tıbbi ürünü/hibrit ürünü ise, çalışma tasarımıyla ilgili olarak aşağıda verilen tavsiyeler uygulanır:

- Referans ürün suyla veya susuz alınabiliyorsa, susuz kullanım için biyoeşdeğerlik kanıtlanmalıdır, çünkü formülasyonun kullanım şekline en benzeyen koşul budur. Bu durum, özellikle, madde ağız boşluğunda çözünme ve kısmen absorbe olma potansiyeli taşıyorsa önemlidir. Susuz kullanımdaki biyoeşdeğerlik gösterilirse, suyla kullanımda da ürün biyoeşdeğer varsayılabilir.

- Referans ürün tek bir yolla alınıyorsa (örneğin sadece suyla), bu koşul altındaki biyoeşdeğerlik kanıtlanmalıdır (geleneksel iki yollu çapraz geçişli tasarım ile).

- Referans ürün sadece tek bir yolla alınıyor ise (örneğin sadece suyla) ve test ürünü için ilave uygulama yollarının geliştirilmesi isteniyorsa (örneğin susuz), geleneksel ve yeni yöntem, geleneksel uygulama yoluyla verilen referans ürünle karşılaştırılmalıdır (3 uygulama, 3 periyot, 6 sıralı tasarım).

ADT'lerin susuz uygulamayla değerlendirildiği çalışmalarda, tabletin dile yerleştirilmesinden hemen önce 20 mL su yutularak ağzın ıslatılması ve uygulama sonrası 1 saatten önce sıvı alımına izin verilmemesi önerilmektedir.

Ağızda dağılan filmler, bukkal tablet veya bukkal filmler, dilaltı tabletleri ve çiğneme tabletleri gibi diğer oral formülasyonlar, ADT uygulamalarına benzer şekilde ele alınabilir. Biyoeşdeğerlik çalışmaları, ürünün önerilen kullanım şekline göre gerçekleştirilmelidir.

Oral Çözeltiler

Test ürünü uygulama anında oral sulu çözelti ise ve içerdiği etkin madde onaylı bir oral çözeltiyle aynı konsantrasyonda ise, biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçilebilir. Ancak içerdiği yardımcı maddeler etkin maddenin gastrointestinal geçişini (örneğin sorbitol, mannitol, vb.), absorpsiyonunu (örneğin, taşıyıcı proteinleri etkileyebilecek olan yüzey aktif maddeler veya yardımcı maddeler), *in vivo* çözünürlüğünü (örneğin yardımcı çözücüler) veya *in vivo* stabilitesini etkileyebiliyorsa ve bu yardımcı maddelerin miktarlarındaki farklılıklar diğer veriler referans gösterilerek yeterli derecede gerekçelendirilemezse, biyoeşdeğerlik çalışması gerçekleştirilmelidir. Biyomuafiyetle ilgili olarak yardımcı maddelerin benzerliğe ilişkin öngörülen gereklilikler (bakınız Ek-4, Bölüm IV.2 Yardımcı Maddeler), oral çözeltiler için de geçerlidir.

Test ürününün hemen salım sağlayan başka bir oral dozaj şekline biyoeşdeğer olması amaçlandığı durumlarda, biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması gereklidir.

Değiştirilmiş salım sağlayan farmasötik dozaj şekilleri

Değiştirilmiş salım sağlayan farmasötik dozaj şekilleri için yapılacak çalışmalarda EMA tarafından yayınlanan "Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms-EMA/CPMP/EWP/280/96" isimli kılavuzdaki genel prensipler dikkate alınmalıdır.

Sabit kombinasyonlu dozaj şekilleri

Sabit kombinasyonlu ürünler için yapılacak çalışmalarda EMA tarafından yayınlanan "Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products- EMA/CHMP/158268/2017" isimli kılavuzdaki genel prensipler dikkate alınmalıdır. Sabit kombinasyonlu ürünlerin biyomuafiyet olasılığına ilişkin bilgiler ise Ek-4 bölüm V'te verilmiştir.

Oral yolla uygulanmayan hemen salım sağlayan sistemik etkili dozaj şekilleri

Bu bölüm, rektal formülasyonlar gibi dozaj şekilleriyle ilgilidir. Genellikle biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması gerekir. Biyomuafiyet, onaylı bir çözeltiyle aynı konsantrasyonda etkin maddeyi içeren ve yardımcı maddeler açısından aynı kalitatif ve benzer kantitatif bileşime sahip olan bir çözelti için düşünülebilir (oral çözeltiler başlığı altındaki koşullar uygulanabilir).

Parenteral çözeltiler

Test ürünü mevcut onaylı ürünle aynı etkin maddeyi içeren sulu çözelti halinde uygulanacaksa biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılmasına genellikle gerek yoktur. Ancak yardımcı maddelerden herhangi biri, etkin maddeyle etkileşime giriyorsa (örneğin kompleks oluşumu) veya etkin maddenin dispozisyonunu etkiliyorsa ve her iki ürün de aynı yardımcı maddeleri çok yakın miktarlarda içermiyorsa ve bu farkın etkin madde farmakokinetiğini etkilemediği yeterli düzeyde gerekçelendirilemiyorsa, biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılması gereklidir.

İntramüsküler veya subkütan gibi diğer parenteral uygulama yolları söz konusu olduğunda; test ürünü mevcut onaylı ürünle aynı çözelti tipinde (sulu veya yağlı) olup aynı etkin maddeyi aynı konsantrasyonda, aynı yardımcı maddeleri ise benzer miktarlarda içerdiği durumlarda, biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılmasına gerek yoktur. Ayrıca yardımcı maddelerin viskozite üzerine etkilerinin bulunmadığı kanıtlanabilirse, benzer miktarlarda karşılaştırılabilir yardımcı maddeler içeren parenteral sulu çözeltiler için biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek yoktur.

İntravenöz kullanım için lipozomal, misel ve emülsiyon dozaj şekilleri

- ***Lipozomal formülasyonlar*:** İntravenöz uygulanan lipozomal formülasyonlarla ilgili farmakokinetik hususlar bu kılavuz kapsamında değildir.

- ***Emülsiyonlar*:** Emülsiyonlar için biyomuafiyet söz konusu değildir. Ancak aşağıdaki iki durumda biyomuafiyet değerlendirmesi yapılabilir:

  a) Bitmiş ürün; salımı veya ilaç dispozisyonunu kontrol etmek için tasarlanmamışsa,

  b) Uygulama yöntemi ve hızı, mevcut onaylı ürün ile aynı ise.

Bu gibi durumlarda, ürünün bileşimi mevcut onaylı emülsiyonun bileşimiyle kalitatif ve kantitatif açıdan aynı olmalı, dağılan lipid fazın büyüklük dağılımı da dâhil olmak üzere benzer fizikokimyasal özelliklerinin bulunduğunu kanıtlamak için yeterli veri sunulmalı ve bu veriler, ilgili olduğu düşünülen diğer geçerli emülsiyon özellikleri ile (örneğin; Zeta potansiyeli ve reolojik özellikler gibi yüzey özellikleri) desteklenmelidir.

- ***İntravenöz parenteral beslenme için lipidler:*** İntravenöz parenteral beslenmeye yönelik lipidler için karşılaştırılabilir fizikokimyasal özelliklerin bulunduğunu gösterir yeterli veri sunulursa, biyomuafiyet değerlendirmesi yapılabilir. Bileşimdeki farklılıklar, bu tür dozaj şekillerinin doğası ve terapötik amaçları dikkate alınarak gerekçelendirilebilir.

• ***Misel oluşturan formülasyonlar*:** İntravenöz uygulamaya yönelik misel çözeltileri, 'kompleks' çözeltiler olarak değerlendirilebilirler ve bu nedenle normal olarak biyomuafiyet için uygun değildirler.

Ancak aşağıda sayılan durumlar söz konusu ise biyomuafiyet değerlendirmesi yapılabilir:

a) Seyreltildiğinde misel hızlı olarak parçalanıyorsa ve bitmiş ürüne ait tasarım, salımı veya dağılımı kontrol etmek için yapılmamışsa,

b) Uygulama yöntemi ve hızı, mevcut onaylı ürünün uygulama yöntemi ve hızıyla aynı ise,

c) Yardımcı maddeler, etkin maddenin disposizyonunu etkilemiyorsa.

Bu gibi durumlarda, misel infüzyonunun uygulamadan hemen önceki bileşimi, mevcut onaylı ürünün bileşimi ile kalitatif ve kantitatif açıdan aynı olmalı ve benzer fizikokimyasal özellikleri kanıtlamaya yetecek düzeyde yeterli veri sunulmalıdır. Örneğin; kritik misel konsantrasyonu, formülasyonun çözünürlük kapasitesi (maksimum aditif konsantrasyon gibi), serbest ve bağlı etkin madde ve misel boyutu. Biyomuafiyet değerlendirmesi, yüzey aktif maddelerin miktar veya tipindeki değişiklikler hariç olmak üzere, formülasyonun bileşimde kantitatif veya kalitatif açıdan küçük değişiklikler olması durumunda da yapılabilir.

Lokal uygulanan lokal etkili ürünler

Lokal uygulanan lokal etkili ürünler için EMA tarafından yayımlanan "Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents (CPMP/EWP/239/95)" ve "Guıdelıne On The Requırements For Clınıcal Documentatıon For Orally Inhaled Products (Oıp) Includıng The Requırements For Demonstratıon Of Therapeutıc Equıvalence Between Two Inhaled Products For Use In The Treatment Of Asthma And Chronıc Obstructıve Pulmonary Dısease (Copd) In Adults And For Use In The Treatment Of Asthma In Chıldren And Adolescents (CPMP/EWP/4151/00 rev 1) isimli kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Çözeltiler (örneğin göz damlaları, burun spreyleri veya cilde uygulanan çözeltiler) için, test ürünü mevcut onaylı çözelti şeklindeki ürünle aynı tipte ise (sulu veya yağlı) ve aynı etkin maddeyi aynı konsantrasyonda içeriyorsa, eşdeğerlik verilerinin sunulmasına gerek olmayabilir. Test ürünü ve referans ürünün ilgili farmasötik özellikleri özdeş veya esasta benzer ise yardımcı maddelerdeki küçük farklılıklar kabul edilebilir. Yardımcı maddelerdeki nitelik ve niceliksel açıdan farklılıklar terapötik eşdeğerlik yönünden gerekçelendirilmelidir. Aksi belirtilmediği sürece uygulama yolu ve yöntemi mevcut onaylı ürünle aynı olmalıdır.

Lokal uygulanan lokal etkili ürünlere bağlı sistemik maruziyetin, sistemik advers reaksiyon riski içermesi durumunda, sistemik maruziyet ölçülmelidir. Test ürün için sistemik maruziyetin referans üründen daha yüksek olmadığı gösterilmeli, %90 güven aralığının üst sınırı, biyoeşdeğerlik kabul aralığının üst sınırı olan 125,00'ı aşmamalıdır.

Gazlar

Ürün, inhalasyon için bir gaz ise, biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılmasına gerek yoktur.

Ek-4 Biyofarmasötik sınıflandırma sistemini (BSS) esas alan biyomuafiyet

I. Giriş

BSS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımında i*n vivo* performanstaki eşdeğerlik varsayımı *in vitro* verilerle gerekçelendirilebilirse, *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçilebilir.

BSS'yi esas alan biyomuafiyet başvurusu, insanda absorpsiyonu bilinen, dar terapötik indeksli olmadığı düşünülen, yüksek çözünürlüğü olan etkin maddelerle sınırlıdır. Bu yaklaşım, aynı farmasötik şekilde olan, sistemik etkili, ağızdan alınan hemen salım sağlayan katı farmasötik ürünlere uygulanabilir. Ancak dilaltı, bukkal ve değiştirilmiş salım sağlayan formülasyonlar için uygulanamaz. Ağızda dağılan formülonlarda ise BSS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımı, ağız boşluğunda absorpsiyonun olmadığı durumlarda uygulanabilir.

Bu yaklaşım eşdeğer tıbbi ürün, yenilikçi ürünlerde çeşitleme, biyoeşdeğerlik çalışması gerektiren varyasyon başvurularında ve erken dönem klinik çalışma ürünleri ile pazarlanacak ürünler arasındaki biyoeşdeğerliği kanıtlamak amacıyla kullanılabilir.

II. Özet Bilgi

Hemen salım sağlayan ürünler için aşağıdaki koşullar sağlandığında BSS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımı uygulanabilir:

• Etkin maddenin yüksek çözünürlük ve tam absorpsiyon gösterdiği (BSS-sınıf I) kanıtlanmış ise (bakınız bölüm III) ve

- Spesifik gereklilikler dikkate alınarak, test ve referans ürünün ya çok hızlı (15 dakika içerisinde> %85) ya da benzer düzeyde hızlı (30 dakika içerisinde %85) *in vitro* çözünme özellikleri bulunduğunun kanıtlanması (bakınız bölüm IV.1) ve

- Biyoyararlanımı etkileyen yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif açıdan aynı olması (genelde, aynı yardımcı maddelerin benzer miktarlarının kullanılması tercih edilir) (bakınız bölüm IV.2).

• Etkin maddenin yüksek çözünürlük ve sınırlı absorpsiyon gösterdiği (BSS-sınıf III) kanıtlanmış ise (bakınız bölüm III) ve

- Spesifik gereklilikler dikkate alınarak, test ve referans ürünün çok hızlı (15 dakika içerisinde> %85) *in vitro* çözünme özelliğinin bulunduğu kanıtlanması (bakınız bölüm IV.1) ve

- Biyoyararlanımı etkileyen yardımcı maddelerin, kalitatif ve kantitatif açıdan aynı ve diğer yardımcı maddelerin, kalitatif açıdan aynı ve kantitatif açıdan çok benzer olması (bakınız bölüm IV.2).

Uygun olmayan biyomuafiyet kararı alma riskinden dolayı, BSS sınıf III etkin madde içeren ürünler, BSS sınıf I etkin madde içeren ürünlerden daha dikkatli değerlendirilmelidir (örneğin,

bölgeye özel absorpsiyon, absorpsiyon yerinde taşıyıcı protein etkileşim riski, yardımcı maddelerin bileşimi ve terapötik riskler).

III. Etkin madde

Bilinen bileşiklerin biyomuafiyet açısından önemli olan etkin madde özelliklerini tanımlamak için genellikle tanınmış, hakemli dergilerde yayımlanmış literatür kabul edilir.

Test ve referans ürünlerdeki etkin maddeler özdeş ise, biyomuafiyet uygulanabilir. Ayrıca, her ikisinin de BSS-sınıf I (yüksek çözünürlük ve tam absorpsiyon; bakınız bölümler III.1 ve III.2) olması şartıyla, ürünlerin farklı tuzları içermesi durumunda da biyomuafiyet uygulanabilir. Test ürünün, referans ürüne ait etkin maddenin farklı bir ester, eter, izomer, izomer karışımı, kompleks veya türevini içermesi durumunda biyomuafiyet uygulanmaz. Çünkü bu farklılık, BSS esaslı biyomuafiyet yaklaşımında kullanılan deneylerden çıkarsama yoluyla anlaşılamayan biyoyararlanım farklılıklarına neden olabilir.

Etkin madde, dar terapötik indeksli ilaçlar grubunda olmamalıdır.

III.1 Çözünürlük

Etkin maddenin pH-çözünürlük profili belirlenmeli ve tartışılmalıdır. Hemen salım sağlayan formülasyon şeklinde verilen en yüksek tek doz pH 1-6,8 aralığında, 250 mL tamponlarda 37±1°C'de tamamen çözünüyor ise etkin madde yüksek derecede çözünür olarak değerlendirilir. Çözünürlüğün gösterilmesi için bu aralıktaki en az üç farklı tamponda (tercihen pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8'de ve ek olarak belirtilen pH aralığı dâhilinde ise bu pKa'da) inceleme yapılması gerekir. Kesin bir çözünürlük sınıflandırmasına erişmek için, pH koşullarının her birinde tekrarlı tayinlerin gerçekleştirilmesi gerekebilir (örneğin, dinamik çalkalama yöntemi veya doğrulanmış diğer yöntemler). Etkin maddenin tampon çözeltisine ilave edilmesinden önce ve sonra çözeltinin pH'sı doğrulanmalıdır.

III.2 Absorpsiyon

BSS'yi esas alan biyomuafiyet başvurularında tam absorpsiyonun insanlarda gösterilmesi tercih edilir. Bu kapsamda tam absorpsiyon; ölçülen absorpsiyon derecesinin %85 veya daha büyük olduğu durum olarak değerlendirilir ve genellikle yüksek permeabilite ile ilişkilidir.

Tam ilaç absorpsiyonunun tespiti için,

- Mutlak biyoyararlanım veya
- Kütle dengesi çalışmalarından

elde edilen veriler kullanılabilir.

Kütle dengesi çalışmalarından elde edilen veriler kullanıldığında, absorbe olmuş kısmın tayininde dikkate alınan metabolitlerin, absorpsiyondan sonra oluştuklarından emin olunmalıdır. Dolayısıyla, idrardan atılan toplam radyoaktiviteye atıfta bulunulurken, gastrik veya intestinal

sıvıda bulunan değişmemiş etkin maddenin bozunmadığı veya metabolize olmadığından emin olunmalıdır. Faz 1 oksidatif ve Faz 2 konjügatif metabolizma, sadece absorpsiyondan sonra gerçekleşebilir (gastrik veya intestinal sıvıda gerçekleşmez). Dolayısıyla, ana bileşiğin idrardan geri kazanımı ile Faz 1 oksidatif ve Faz 2 konjugatif ilaç metabolitlerinin idrar ve feçesten geri kazanımlarının toplamı, dozun %85'i veya daha fazlasına karşılık geliyorsa, kütle dengesi çalışmalarından elde edilen veriler tam absorpsiyonu destekler.

İlave olarak, BSS-sınıf III bileşikler gibi absorpsiyonu tam olmayan yüksek derecede çözünür etkin maddeler, ürün bileşimi ve *in vitro* çözünmeyle ilgili ön koşullar yerine getirilirse biyomuafiyet açısından değerlendirilebilir (bakınız bölüm IV.2). BSS-sınıf I oldukları öngörülen ancak tam absorpsiyon gösterdikleri ikna edici bir düzeyde kanıtlanamamış olan bileşikler için de daha kısıtlayıcı gereklilikler uygulanacaktır.

Oral yolla uygulanan belirli bir bileşiğin sulu ve katı formülasyonları arasında bulunan raporlanmış biyoeşdeğerlik, hemen salım sağlayan formülasyon özelliklerinden kaynaklanan absorpsiyon kısıtlamalarının göz ardı edilebilir olduğunu düşündürebileceği için, destekleyici olabilir. Referans standartlarını da kapsayan iyi hazırlanmış ve gerçekleştirilmiş *in vitro* permeabilite araştırmaları da *in vivo* verileri destekleyici olarak kullanılabilir.

IV. Bitmiş ürün

IV.1 İn vitro çözünme

IV.1.1 Genel hususlar

Ürünlere ilişkin incelemeler, hemen salım özelliklerini doğrulamalı, test ve referans ürünün fizyolojik açıdan geçerli deneysel pH koşulları altında benzer *in vitro* çözünme özellikleri gösterdiklerini kanıtlamalıdır. Ancak bu durum, bir *in vitro/in vivo* korelasyon bulunduğunu kanıtlamaz. *İn vitro* çözünme, pH 1 – 6,8 (en az pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8'de) aralığında incelenmelidir. Etkin maddenin en az çözünürlüğe sahip olduğu pH değerlerinde ilave incelemelerin yapılması gerekebilir. Yüzey aktif madde kullanımı kabul edilmez.

Test ve referans ürünler, Madde 7'de belirtilen şartları karşılamalıdır. Bu şartlara göre, test ve referans ürüne ait birden fazla serinin incelenmesi tavsiye edilir.

Karşılaştırmalı *in vitro* çözünme deneylerinde, güncel farmakope standartları takip edilmelidir. Bu nedenle, validasyon verileri de dâhil olmak üzere, deney koşulları ve analitik yöntemlere ait açıklamalar eksiksiz sunulmalıdır. İstatistiksel değerlendirme yapabilmek için her deneyde 12 birim ürün kullanılması önerilir. Genel deneysel koşullar aşağıda örneklenmiştir:

- Aparat: Palet veya sepet
- Çözünme ortamının hacmi: 900 mL veya daha az
- Çözünme ortamının sıcaklığı: 37°C ± 1°C, Karıştırma: Palet– genellikle 50 rpm

Sepet – genellikle 100 rpm

- Örnek alma aralıkları: 10, 15, 20, 30 ve 45 dakika

- Tampon: pH 1,0 – 1,2 (genellikle, enzimler olmadan yapay mide sıvısı veya 0,1 N HCl), pH 4,5 ve pH 6,8 (veya enzimler olmadan yapay bağırsak sıvısı); (deney boyunca pH düzeyleri korunmalıdır)

- Diğer koşullar: Yüzey aktif madde kullanılmamalıdır; jelatin kapsülleri veya jelatin kaplamaları bulunan tabletler söz konusu olduğunda, enzimlerin kullanılması kabul edilebilir.

İn vitro çözünme deneylerine ilişkin tam bir dokümantasyon (çalışma protokolü, test ve referans seriler hakkındaki bilgi, ayrıntılı deney koşulları, yöntem validasyonu, bireysel ve ortalama sonuçlar ve ilgili özet istatistikleri de dâhil olmak üzere) sunulmalıdır.

IV.1.2. *İn vitro* çözünme sonuçlarının değerlendirilmesi

Etiketinde bildirilen miktarın %85'inden fazlası 15 dakika içinde çözünen bitmiş ürünler "çok hızlı" çözünen olarak kabul edilir. Bu durum test ve referans ürün için sağlanıyorsa, herhangi bir matematiksel işlem yapmadan çözünme profilleri benzer kabul edilir.

Etiketinde bildirilen miktarın %85'inden fazlasının 15 dakikadan daha uzun, ancak 30 dakikadan daha kısa sürede çözünmesi durumunda, çözünme yönünden anlamlı farkların bulunmadığı, yani benzerlik gösterdiği değerlendirmesi yapılabilir. Test ve referans ürünün çözünme profillerinin benzerliği için f2 testi veya uygun diğer testler uygulanmalıdır.

Çözünme profili incelemeleri *in vitro/in vivo* korelasyonu yansıtmadığı için, burada bulunan farkların klinik/terapötik anlam açısından tartışılması uygun değildir.

IV.2 Yardımcı maddeler

Genel olarak hemen salım sağlayan dozaj şekillerindeki yardımcı maddelerin; BSS-sınıf I'e giren etkin maddelerin biyoyararlanımı üzerine etkisinin olmadığı düşünülürse de, bu durum tamamen göz ardı edilemez. Dolayısıyla, BSS-sınıf I'e giren etkin maddeleri içeren ilaçlar için de, referans üründe kullanılan yardımcı maddelerin aynısının benzer miktarlarının test ürününde de kullanılması tavsiye edilir.

BSS-sınıf III'e giren etkin maddeler için biyomuafiyet uygulanacak ise, yardımcı maddelerin membran taşıyıcıları üzerindeki farklı etkilerinin yok sayılması için, yardımcı maddeler kalitatif açıdan aynı ve kantitatif açıdan çok benzer olmalıdır.

Genel bir kural olarak, hem BSS-sınıf I hem de sınıf III'e giren etkin maddeleri içeren ürünlerde, iyi bilinen yardımcı maddeler, bilinen miktarlarda kullanılmalı ve ilaç biyoyararlanımını ve/veya çözünürlük özelliklerini etkileyebilecek etkileşimler dikkate alınmalıdır. Yardımcı maddelerin her birinin miktarının normal aralıkta bulunduğuna ilişkin bir gerekçelendirmeyle birlikte, yardımcı maddelerin fonksiyonlarına ilişkin bir açıklama yapılması gereklidir. Sorbitol,

mannitol, sodyum lauril sülfat ve başka yüzey aktif maddeler gibi biyoyararlanımı etkileyebilecek yardımcı maddeler tanımlanmalı ve mide-bağırsak motilitesi, etkin maddeyle etkileşime girme yatkınlığı (örneğin kompleks oluşturma), ilaç permeabilitesi ve membran taşıyıcılarıyla etkileşime girme özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Biyoyararlanımı etkileyebilecek yardımcı maddeler, test ve referans üründe kalitatif ve kantitatif açıdan aynı olmalıdır.

V. Sabit doz kombinasyonlar (SDK)

BSS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımı, sabit doz kombinasyonlarda bulunan etkin maddelerin tümü BSS-sınıf I veya III'e dâhil ise ve yardımcı maddeler bölüm IV.2 de özetlenen şartları yerine getiriyor ise, hemen salım sağlayan SDK'ler için de uygulanabilir. Bu şartların karşılanmadığı durumlarda *in vivo* biyoeşdeğerlik testlerinin yapılması gerekir.

Ek-5 Özet Rapor

1) Ürünün adı

2) Birim formülleri ve dozları (farklı dozları varsa tablo halinde karşılaştırmalı birim formüller de verilmeli)

3) *İn vivo* çalışma özeti

- Çalışmanın başlığı
- SAK (Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu) adı ve adresi
- Klinik merkez adı ve adresi
- Analitik merkez adı ve adresi
- Test ürün;
  Adı
  Ruhsat sahibi ve imal yeri
  Seri numarası
  İmal ve son kullanma tarihleri
- Referans ürün;
  Adı
  Ruhsat sahibi ve imal yeri
  Seri numarası
  İmal ve son kullanma tarihleri
- Referans ürün temin belgesi
- Arınma süresi
- Gönüllü sayısı (çalışma başlangıcındaki ve istatistiksel hesaba katılan sayı)
- Analitik yöntemle ilgili kısa bilgi (kullanılan cihaz, miktar tayini yapılan madde veya maddeler, ekstraksiyon yöntemi, LOQ (konsantrasyon tayin limiti), çalışma aralığı)
- Sonuç (test/referans EAA ile C_{maks} ve CV değerleri) ve yorum

4) Etkin maddenin fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri

- Çözünürlük
- Biyoyararlanım
- C_{maks} ,t_{maks} , eliminasyon yarı ömrü
- Dağılım hacmi
- Proteinlere bağlanma
- Yiyecek etkisi
- EAA
- Metabolizasyonu ve metabolitleri,
- Atılımı

Not: Farmakokinetik parametreler kısmı tablo halinde hazırlanmalıdır.

5) *İn vitro* çalışmalar

- *İn vitro* çözünme yöntemi, özet sonuç tablosu ve ortalama değerlere ait profiller

6) Protokol onay yazısı

*Biyoyararlanım çalışmalarında karşılaştırma ürününe ilişkin bilgiler sunulmalıdır.

Ek-6 Çalışma İnceleme Formu

Biyoyararlanım çalışmalarının sunumu için formun çalışma tasarımına göre uyarlanması gerekmektedir.

BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI İNCELEME FORMU

TARİH:

		PDF/ Sayfa No:	İnceleme Notları
Ürün adı, Başvuru sahibi:			
Etkin madde			
Endikasyon			
İthal/İmal			
Fk, fd verilerin değerlendirilmesi (teorik)	t_{max}: $t_{1/2}$: Metabolit:		
Yarılanma ömrü (Çalışma sonucu elde edilen)	Test: Referans:		
Değerlendirilen analitler			
Kullanılan matrix			
Açlık/tokluk çalışması			
Klinik merkez			
Analitik merkez			
SAK (Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu)			

		PDF/ Sayfa No:	İnceleme Notları
Test ürün adı Ruhsat sahibi İmal yeri Seri numarası Son kullanma tarihi Test biyoseri seri boyutu (Know-How dosyası ise belirtiniz)			
Etkin madde kaynağı			
Referans ürün adı Ruhsat sahibi İmal yeri Seri numarası Son kullanma tarihi			
Seri numarası ve SKT bilgilerini içeren Referans ürün temin belgesi:			
GCP ile ilgili belgeler			
Kan alma süresi			
Arınma süresi			
Klinik çalışma başlangıç tarihi			
Analitik çalışma başlangıç tarihi			
Analitik metod validasyon tarihi			
Analitik raporlama tarihi			
Final raporlama tarihi			

İstatistik verileri

		PDF/ Sayfa No:	İnceleme Notları
Gönüllü sayısı Dozlanan Çalışmayı tamamlayan İstatistiksel hesaba katılan			
Gönüllülerin çıkarılma nedenleri			
Tüm gönüllülere ait farmakokinetik profiller (var/yok)			
Tüm gönüllülere ait farmakokinetik değerler (var/yok)			
Kullanılan çalışma tasarımı			
Kullanılan istatistiksel hesaplama yöntemi			
%90 güven aralığında c_{maks} AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$			
Birey içi değişkenlik (intra subject cv) c_{maks} AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$			
İstatistiksel güç			
Tüm parametreler için ANOVA tabloları verilmiş mi? (evet /hayır)			

Analitik Yöntem

		PDF/ Sayfa No:	İncele me Notları
Kullanılan cihaz			
Ekstraksiyon yöntemi			
Deneyin yapılışına ait bilgi (var/yok)			
Kullanılan diğer cihazlara, çözücülere ait bilgi (var/yok)			
Analitik Validasyon tarihi			
Gönüllü numune analiz tarihleri			
Tayin sınırı (LOQ)			
Çalışma aralığı (Range)			
Seçicilik (selectivity, specificity) (en az 6 farklı kaynaktan elde edilen matrix ile)			
Doğruluk (accuracy)			
Kesinlik (precision)			
Doğrusallık (linearity)			
Geri kazanım (recovery)			
Stabilite uzun dönem kısa dönem donma-çözme autosampler stok çözelti			

Ham veriler (en az %20) (var/yok)							
Çalışma içi kontrol numuneleri		QC1	QC2	QC3	QC4		
	ortalama						
	doğruluk						
	% cv/sd						
Teşhis sınırı (lod) sağlamlık, kararlılık (robustness) tutarlılık							

İn Vivo BE Çalışması Yapılan Yitilik İçin *İn vitro* Çözünme Testi Çalışmaları

		PDF/ Sayfa No:	İnceleme Notları
Çözünme testinde kullanılan cihaz, yöntem			
Analiz yöntemi, çalışmanın yapıldığı ortam bilgisi			
Kullanılan diğer cihazlara, çözücülere ait bilgi	☐ var ☐ yok		
Test ürün seri no/ Referans ürün seri no			
Referans tıbbi ürünle yapılan karşılaştırmalı çözünme testi çalışmalarına ait çözünme profilleri	☐ var ☐ yok		
Dataların tek tek sunumu	☐ var ☐ yok		
Çalışma sonuçlarına ait ortalama % rsd	test ve referans için ☐ var ☐ yok ☐ var ☐ yok		
f_2 değerleri			
Validasyon tarihi			
Örnek kromatogramlar/spektrumlar			
Seçicilik (selectivity, specificity)			
Doğruluk (accuracy)			
Kesinlik (precision) tekrarlanabilirlik ara kesinlik tekrar elde edilebilirlik			
Doğrusallık (linearity)			
LOQ/ Kalibrasyon aralığı			
Stabilite			

Diğer Yitilikler İçin *İn vitro* Çözünme Testi Çalışmaları

Ürün adı, Başvuru sahibi		PDF/ Sayfa No:	İnceleme Notları
Etkin madde			
Doz orantısallığı	☐ var ☐ yok		
Lineer Farmakokinetik	☐ var ☐ yok		
İn vivo BE çalışması yapılan yitilik			
Çözünme testinde kullanılan cihaz, yöntem			
Analiz yöntemi, çalışmanın yapıldığı ortam bilgisi	☐ var ☐ yok		
Kullanılan diğer cihazlara, çözücülere ait bilgi	☐ var ☐ yok		
Test ürün seri no/Referans ürün seri no			
Biyoseriler ile yapılan karşılaştırmalı çözünme hızı çalışmalarına ait çözünme profilleri	☐ var ☐ yok		
Dataların tek tek sunumu	☐ var ☐ yok		
Çalışma sonuçlarına ait ortalama % rsd	test ve referans için ☐ var ☐ yok ☐ var ☐ yok		
Validasyon tarihi			
Örnek kromatogramlar/spektrumlar			
f_2 değerleri			
Seçicilik (selectivity, specificity)			
Doğruluk (accuracy)			
Kesinlik (precision) tekrarlanabilirlik ara kesinlik tekrar elde edilebilirlik			
Doğrusallık (linearity)			
LOQ / Kalibrasyon aralığı			
Stabilite			

İn Vivo Çalışmalardan Muaf Ürünler İçin *İn Vitro* Çözünme Testi Çalışmaları

Ürün Adı, Başvuru Sahibi		PDF/ Sayfa No:	İnceleme Notları
Etkin Madde			
Muafiyet Gerekçesi			
Çözünme testinde kullanılan cihaz, yöntem			
Analiz yöntemi, çalışmanın yapıldığı ortam bilgisi			
Kullanılan diğer cihazlara, çözücülere ait bilgi	☐ var ☐ yok		
Test ürün seri no/ Referans ürün seri no			
Referans ürünle yapılan karşılaştırmalı çözünme hızı çalışmalarına ait çözünme profilleri	☐ var ☐ yok		
Dataların tek tek sunumu	☐ var ☐ yok		
Çalışma sonuçlarına ait ortalama % rsd	test ve referans için ☐ var ☐ yok ☐ var ☐ yok		
Validasyon tarihi			
Örnek kromatogramlar/spektrumlar			
F_2 Değerleri			
Seçicilik (Selectivity, specificity)			
Doğruluk (Accuracy)			
Kesinlik (Precision) Tekrarlanabilirlik Ara kesinlik Tekrar elde edilebilirlik			
Doğrusallık (Linearity)			
LOQ / Kalibrasyon Aralığı			
Stabilite			