



Zāļu valsts
aģentūra

Plaši lietotas zāles un *bridging data*

Iveta Eglīte
Efektivitātes un drošuma izvērtēšanas nodaļas vadītāja
iveta.eglite@zva.gov.lv

05.12.2025, Rīga



Zāļu valsts
aģentūra

Saturs

1. Plaši lietotu zāļu reģistrācijas iesniegums (Direktīvas 2001/83/EK 10.a pants).
2. *Bridging data* prasības plaši lietotu zāļu iesniegumiem:
 - a) pret ko veikt *bridging* (ar ko salīdzināt);
 - b) kā veidot *bridging* (salīdzināšanu);
 - c) līdzīga biopieejamība (kritiski svarīga, mazāk kritiska).

Plaši lietotu zāļu reģistrācijas iesniegumi (Direktīvas 2001/83/EK 10.a pants) (1/5).

► Pilns iesniegums (1., 2., 3., 4. un 5.modulis)

- 1., 2. un 3. modulis (sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK I pielikuma 1. daļas nosacījumiem)
- 4. un 5.modulī iekļauti detalizēti izstrādāti neklīniskie un klīniskie rādītāji un norādīta zinātniskā literatūra, kas raksturo zāļu neklīniskās un klīniskās īpašības.

Plaši lietotu zāļu reģistrācijas iesniegumi (Direktīvas 2001/83/EK 10.a pants) (2/5)

Atbilstoši Direktīvas I pielikuma 2.daļā norādītajam, lai pierādītu zāļu plašo lietošanu, piemērojami šādi nosacījumi:

a) faktori, kas jāņem vērā, lai pierādītu zāļu komponentu plašo lietošanu medicīnā:

- laiks, cik ilgi viela ir lietota (ne mazāks par 10 gadiem, sākot ar pirmo sistemātisko un dokumentēto liecību par konkrētās vielas kā zāļu lietošanu Eiropas Ekonomikas zonas valstīs),
- vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti,
- zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota zinātniskajā literatūrā),
- zinātnisko novērtējumu saskanība.

Plaši lietotu zāļu reģistrācijas iesniegumi (Direktīvas 2001/83/EK 10.a pants) (3/5)

b) iesniegtajai dokumentācijai jāaptver visus drošuma un efektivitātes novērtējuma aspektus, un tai jāietver vai jāatsaucas uz attiecīgās literatūras pārskatu, ņemot vērā visus pētījumus pirms- un pēc izplatīšanas uzsākšanas, kā arī epidemioloģiskajiem pētījumiem (īpaši salīdzinošiem pētījumiem) veltīto zinātnisko literatūru.

Iesniedz visu dokumentāciju (gan zālēm labvēlīgo, gan nelabvēlīgo).

Literatūras atsauce uz citiem pierādījumu avotiem (pēc reģistrācijas pētījumi, epidemioloģiskie pētījumi u.c.), ne tikai dati par testiem un klīniskajiem pētījumiem, var kalpot kā apliecinājums zāļu drošuma un efektivitātes pierādījumam, ja reģistrācijas iesniegumā šo informācijas avotu izmantošana ir pietiekami pamatota.

Plaši lietotu zāļu reģistrācijas iesniegumi (Direktīvas 2001/83/EK 10.a pants) (4/5)

Direktīvas 2001/83/EK I Pielikuma 2. daļa arī nosaka

Neklīniskajos un/vai klīniskajos pārskaatos jāizskaidro jebkuru iesniegto datu nozīmi, ja tie attiecas uz produktu, kas atšķiras no produkta, kuru paredzēts laist tirgū. Ir jāizvērtē, vai pētītais produkts, neskatoties uz pastāvošajām atšķirībām, var tikt uzskatīts par līdzīgu produktam, kuram tiek iesniegts pieteikums zāļu reģistrācijai.

Plaši lietotu zāļu reģistrācijas iesniegumi (Direktīvas 2001/83/EK 10.a pants) (5/5)

Metodoloģijas darba grupas izstrādātie ieteikumi ir skatāmi kopā ar Direktīvas I Pielikuma 2. daļu un Notice to Applicants Volume 2A - Chapter 1 '*Marketing Authorisation*'.

Plaši lietotu zāļu iesniegums (10.a pants) nav alternatīva Direktīvas 2001/83/EK 10(1) vai 10(3) panta reģistrācijas iesniegumam.

Bridging data prasības plaši lietotu zāļu iesniegumos

Galvenie aspekti *bridging* sagatavošanai 10.a iesniegumiem

- Plaši lietotu zāļu iesniegums ir pilns iesniegums, bet nepieciešams veikt *bridging* ar zālēm, kas minētas literatūrā
- Pierādīt citētās literatūras atbilstību reģistrācijai pieteiktajām zālēm
- Iesniedzējam jāidentificē zāles, kas minētas efektivitātes un drošuma pētījumos



Zāļu valsts
aģentūra

Pret ko veikt *bridging* (ar ko salīdzināt)

- Modulī 2.5 ***Overview of biopharmaceutics***
tabulas veidā jānorāda
 - visaptveroša informācija par konkrēto zāļu formulāciju (zāļu forma, sastāvs, palīgvielas, ievadīšanas veids u.c), kas izmantotas citētajos efektivitātes un drošuma pētījumos, tostarp detalizēta informācija, kuri aspekti (efektivitāte/drošums, pieteiktās indikācijas) ir pamatoti ar šiem pētījumiem.
- ja informācija par izmantoto(-ajām) zāļu formulējumu(-iem) nav pieejama, tas jānorāda. Šādā gadījumā noderīgs ir vispārējs pārskats par visiem laika gaitā pieejamajiem un izmantotajiem formulējumiem pētījumos.



Zāļu valsts
aģentūra

Pret ko veikt *bridging* (ar ko salīdzināt?)

- Jānorāda, kura zinātniskā literatūra tiek uzskatīta par pivotālu, lai demonstrētu reģistrācijai pieteikto zāļu lietošanas efektivitāti un drošumu.

Gadījumos, kad nav pieejama vai nav iespējams identificēt pivotālo literatūru, var iekļaut failā citu literatūru, ja tas ir atbilstoši pamatots. Efektivitātes un drošuma pamatošanai būs nepieciešama kombinēta informācija no daudziem pētījumiem.

- Jāpamato saistība (*bridge*) starp literatūrā minētajām zālēm un zālēm, kuras pieteiktas reģistrācijai, lai varētu uzskatīt, ka tās ir līdzīgas.



Zāļu valsts
aģentūra

Kā veidot *bridging* (salīdzināšanu)

Pamatieteikums

► sekot atbilstošām vadlīnijām

- EMA Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1/Corr),
- ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms (EMA/CHMP/ICH/953493/2022),
- ICH M9 Guideline on biopharmaceutics classification system based biowaivers (EMA/CHMP/ICH/493213/2018),
- EMA Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1),
- EMA product-specific bioequivalence guidelines.



Zāļu valsts
aģentūra

Kā veidot *bridging* (salīdzināšanu)

- ▶ Fokusēties uz zāļu formulāciju un absorbcijas aspektiem
- ▶ Modificētas/ilgstošas darbības zāļu formām nepieciešams vairāk datu, ja vien var pierādīt, ka literatūrā minētās zāles ir identiskas ar reģistrācijai pieteiktajām, vai jāsniiedz salīdzinošie biopieejamības (FK) dati



Zāļu valsts
aģentūra

Kā veidot *bridging* (salīdzināšanu)

Scenāriji:

- pivotālajā literatūrā vienas konkrētas zāles → *bridging data pret šīm zālēm atbilstoši ģenērisko zāļu prasībām*
- pivotālo literatūru neidentificē, efektivitātes un drošuma pierādījums balstās uz potenciāli atbilstošas literatūras visaptverošu novērtējumu
- pivotālajā literatūrā dažādas zāles/zāļu formulācijas
→ abos gadījumos pārskats par izmantoto zāļu formulācijas klāstu, ņemot vērā atbrīvošanās īpašības, BCS klasi, zāļu formu, palīgvielas, lietošanu (*formulation space*). Iespējama ‘maksimālās līdzības’ [bracketing] pieeja. Tomēr būtiski ir ņemt vērā individuālās atšķirības starp reģistrācijai pieteiktajām un literatūrā minētajām zālēm



Zāļu valsts
aģentūra

Kā veidot *bridging* (salīdzināšanu)

- zāles pivotālajā literatūrā identificēt nevar
 - *case-by-case* prasīt informāciju par zālēm raksta autoram
 - *bridging* nav iespējams, jāapsver alternatīva reģistrācijas procedūra
- zāles pivotālajos pētījumos vairs nav pieejamas
 - tiešs salīdzinājums nav iespējams. Netiešs *bridging* ar zinātnisku pamatojumu. Izmanto citas ES tirgū pieejamas zāles, kas ir reprezentatīvas attiecībā uz literatūrā minētajām zālēm



Zāļu valsts
aģentūra

Kā veidot *bridging* (salīdzināšanu)

Bridging galvenokārt balstās uz

- Zāļu kvalitatīvā un kvantitatīvā sastāva salīdzināšanu
- Kritisko kvalitātes rādītāju salīdzināšanu
- Salīdzinošiem in vitro testiem
- Fizikāli-ķīmisko īpašību salīdzināšanas
- Salīdzinošiem in vitro atbrīvošanās vai in vitro caurlaidības testiem lokāli lietojamām lokālas iedarbības zālēm
- Salīdzinošiem biopieejamības (FK) pētījumiem
- Klīnisks pamatojums, kādēļ salīdzinoši biopieejamības pētījumi nav nepieciešami

Līdzīga biopieejamība uzskatāma par kritisku

- ▶ Atšķirības formulācijā var ietekmēt aktīvās vielas uzsūkšanos un biopieejamību, ietekmējot pacientu ārstēšanas efektivitāti un drošumu. Jebkuras atšķirības jāpamato
- ▶ BCS I un III klases vielas → ICH M9 *in vitro* salīdzinošie šķīšanas testi starp literatūrā lietotām zālēm un reģistrējamām zālēm
- ▶ BCS II un IV klases vielas vai BCS I un III klases vielas ar atšķirīgu zāļu formu → klīnisks salīdzinošs biopieejamības (FK) pētījums.
- ▶ Lokālās zāļu formas ar lokālu iedarbību → līdzība balstīta uz *in vitro* testiem (tomēr var būt nepieciešami arī FK dati). Skatīt vadlīniju

*Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1, Corr.1**



Zāļu valsts
aģentūra

Līdzīga biopieejamība mazāk kritiska

- endogēnas vielas (vitamīni, kalcijs, dzelzs u.c) – pierādījums par zāļu formulācijas pietiekamo līdzību ar literatūrā aprakstīto
- var sniegt pierādījumu, ka zālēm ar daudzām atšķirīgām formulācijām ir salīdzināma efektivitāte un drošums



Zāļu valsts
aģentūra



Noderīgi resursi

About HMA

Human Medicines

Veterinary Medicines

You are here: [Home](#) > [Human Medicines](#) > [CMDh](#) > [Procedural Guidance](#) > [Application for MA](#)

CMDh

[About CMDh](#)

[Statistics](#)

[Agendas and Minutes](#)

[Press Releases](#)

[COVID-19](#)

[Nitrosamine impurities](#)

▼ [Procedural Guidance](#)

[Pharmacovigilance](#)

[Availability of Medicines](#)

[Publications and reports](#)

[National Contacts](#)



APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION (MA)

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader**
([click here to download](#))

- [Best Practice Guide for the Decentralised and Mutual Recognition Procedures](#) (April 2022) [[Track version](#)]
- [Best Practice Guide on the Assessment Report for Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (September 2020) [[Track version](#)]
- [CMDh Best Practice Guide on Multilingual Packaging](#) (June 2024) [[Tracked version](#)]
- [Bridging requirements for formulations in a well-establish use application](#)



Zāļu valsts



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

[Medicines](#) > [Human regulatory](#) > [Veterinary regulatory](#) > [Committees](#) > [News & events](#) > [Partners & networks](#) > [About us](#)

[Home](#) > [Human regulatory: overview](#) > [Research and development](#) > [Scientific guidelines](#) > [Clinical pharmacology and pharmacokinetics](#) > [Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers](#)

Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers

[Share](#)

The questions and answers (Q&As) on this page provide an overview of the European Medicines Agency's (EMA) position on specific issues related to clinical pharmacology and pharmacokinetics.

[Human](#)

[Research and development](#)

[Scientific guidelines](#)

Page contents

1. Pharmacokinetics
2. Drug interactions
3. Bioequivalence (general)
4. Product-specific bioequivalence
5. Bioequivalence in special populations
6. Biowaivers
7. Biosimilars
8. Modified release products
9. Well-established use

sensitisation and irritation tests for transdermal products in Appendix I of the Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. June 2018

9. Well-established use

1. What are the bridging requirements for formulations in a well-established use application? July 2025

Related content

[Clinical efficacy and safety: clinical pharmacology and pharmacokinetics](#)

[Product-specific bioequivalence guidance](#)

Topics



Zāļu valsts
aģentūra

Iesūtītie jautājumi

Vai *bridging* dati var aizstāt pilnu klīnisko pētījumu un kuros gadījumos tas nav kategoriski iespējams?

Bridging tiek iesniegts, lai pamatotu, ka zinātniskajās publikācijās aprakstītās konkrētās zāles var attiecināt uz reģistrācijai pieteiktajām (indikācijas, devas, dozēšana, drošuma aspekti).



Zāļu valsts
aģentūra

Paldies par uzmanību!

Iveta Eglīte
Efektivitātes un drošuma izvērtēšanas nodaļas
vadītāja
Iveta.Eglite@zva.gov.lv

05.12.2025
Rīga