

Udskriftsdato: 15. december 2025

VEJ nr 9994 af 07/09/2022 (Gældende)

Vejledning om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution

Ministerium: Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Journalnummer: Sundhedsmin.,
Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 2022063187

Vejledning om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution

Når en virksomhed søger om markedsføringstilladelse til et generisk lægemiddel, stiller Lægemiddelstyrelsen en række krav til resultaterne af de bioækvivalensundersøgelser, som virksomhederne har sendt.

Kravene gælder både, når det drejer sig om godkendelse af generiske lægemidler og efterfølgende mærkning med henblik på generisk substitution på det danske marked. Desuden er der nogle generelle kriterier for mærkning af generika med henblik på substitution – uanset om disse er godkendt med henvisning til bioækvivalens eller terapeutisk ækvivalens.

Krav til resultater af bioækvivalensundersøgelser - acceptgrænser

90%-konfidensintervallet i bioækvivalensundersøgelser for ratio test versus reference for hhv. AUC og C_{max} skal almindeligvis ligge inden for 80,00-125,00%, men i særlige tilfælde, fx for substanser med smalt terapeutisk indeks, kan dette interval indsnævres til 90,00-111,11%.

Det fremgår af Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), som danner grundlag for godkendelse af generika med henvisning til bioækvivalens over for eksempelvis 'Brand Leader'.

For en række substanser eller terapeutiske grupper har Lægemiddelstyrelsen vurderet, at der muligvis kan opstå terapeutiske problemer ved substitution mellem præparaterne. Derfor har Lægemiddelstyrelsen indsnævret grænserne for, hvornår disse lægemidler kan mærkes med henblik på automatisk substitution, eller for nogle lægemidlers vedkommende helt ophævet generisk substitution, se venligst tabel 1.

Listen afspejler den nuværende situation, og der kan opstå behov for justeringer i forbindelse med fremtidige, konkrete sager.

Tabel 1: Acceptgrænser for generisk substitution

Stof	ATC	Acceptgrænser for AUC og C _{max}
Centralt virkende anorektika	A08AA	90,00-111,11%
Vitamin K-antagonister	B01AA	Kan ikke substitueres
Antiarrytmika	C01B	90,00-111,11%
Thyroxin	H03AA	Kan ikke substitueres
Visse immunsuppressiva: Ciclosporin Tacrolimus	L04AD01 L04AD02	Kan ikke substitueres
Phenytoin Carbamazepin Valproat Andre antiepileptika	N03AB02 N03AF01 N03AG01 Andre N03	Kan ikke substitueres Kan ikke substitueres Kan ikke substitueres 90,00-111,11%
Lithium	N05AN01	90,00-111,11%
Tricykliske antidepressiva	N06AA	90,00-111,11%
Fampridin	N07XX07	90,00-111,11 %

Aminophylline/Theofyllin	R03DA05 R03DA04 R03DB04 R03DA54 R03DA74	90,00-111,11%
--------------------------	---	---------------

Kriterier for mærkning af generika henblik på substitution

Substitution kan foretages mellem synonyme lægemidler med samme styrke og sædvanligvis samme lægemiddelform (se dog undtagelser nedenfor), og hvor der er påvist direkte terapeutisk ækvivalens eller bioækvivalens. Alle lægemiddelgrupper og -stoffer er omfattet af substitutionsordningen.

Der substitueres mellem tabletter og kapsler med systemisk virkning og umiddelbar udløsning, forskellige salte af aktivt stof, selvom der kan være forskel på de godkendte indikationer. Cremer, salver og lignende substitueres kun indbyrdes, hvis sammensætningen er ens (inkl. parfume og konserveringsmiddel).

Lægemiddelstyrelsen tillader ikke generisk substitution for præparater, hvor automatisk substitution kan medføre risiko for forkert anvendelse eller andre problemer, der vil kunne påvirke patienternes compliance. Eksempler på sådanne situationer findes i tabel 2 nedenfor.

Tabel 2: Situationer med stor risiko for compliance problemer

Depotpræparater	Substitueres kun, hvis samme doseringsinterval anført i SmPC'et
Endosis- kontra flerdosisbeholder	Substitueres ikke
Forskellig styrkeangivelse	Substitueres ikke
Forskellig indtagelsestidspunkt, fx i forbindelse med føde	Substitueres ikke
Præparater, der kræver færdigtilberedning af patienten	Substitueres kun, hvis samme færdigtilberedning skal anvendes
Tabletter/kapsler til at opløse, bruse, tygge, smelte, eller til anvendelse i mundhulen m.m.	Substitueres som hovedregel ikke indbyrdes med mindre særlige forhold taler herfor
Næsespray, inhalationspræparater, øjendråber m.m.	Kan alene substitueres, hvis der er tale om samme device til administration.

Lægemiddelstyrelsen, den 7. september 2022

HANNE LOMHOLT LARSEN

/ Sameer Kohli