

PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Brno

Klinické a ekonomické dopady generické substituce

Od 1. 1. 2008 platí nový zákon o léčivech (378/2007 Sb.), který umožňuje provádět v lékárnách tzv. generickou substituci, tedy možnost zaměnit předepsaný léčivý přípravek za jiný léčivý přípravek, který je shodný z hlediska jeho účinnosti a bezpečnosti, obsahuje stejnou léčivou látku se stejnou cestou podání a stejnou lékovou formou. Generická substituce odráží princip registrace generických přípravků, u kterých je účinnost a bezpečnost prokázána bioekvivalencí s již zavedeným referenčním (většinou originálním) léčivým přípravkem na základě tzv. bioekvivalenční studie a následným odkazem na data bezpečnosti a účinnosti originálního přípravku.

Bioekvivalenční studie nahrazuje náročné a nákladné předklinické a klinické hodnocení a zajišťuje, že všechny přípravky na farmaceutickém trhu se stejnou účinnou látkou, ve stejné síle a stejné lékové formě jsou terapeuticky zaměnitelné. Přitom všechny perorální lékové formy s běžným (neřízeným) uvolňováním léčiva se považují za stejné z hlediska bioekvivalence, tedy perorální roztok může být bioekvivalentní k perorální tabletě s běžným uvolňováním. Většinou se provádí tzv. farmakokinetická bioekvivalenční studie, která má pro medicínskou praxi následující omezující pravidla:

- provádí se na minimálně **12 zdravých dobrovolnících**, výjimečně na pacientech (obvykle se počet pohybuje kolem 30),
- testuje se obvykle **jedna dávka nejvyšší síly** zamýšlené pro trh,
- lék se podává **bez jiné medikace** a nejčastěji **nalačno**,
- hodnotí se **kinetický profil léku** (primárně AUC - plocha pod křivkou plazmatických hladin léčiva - nebo A_e - kumulativní renální exkrece - nebo koncentrace léčivé látky u studií v ustáleném stavu) na základě 12–18 odběrů,
- 90% interval spolehlivosti poměru průměrných hodnot sledovaných parametrů leží v intervalu 0,80–1,25, tzn. že z **devadesáti procent je zaručeno**, že celkové vstřebané množství léčiva z generického přípravku, jeho maximální koncentrace a další sledované parametry dosahují hodnot **80–125 % hodnot referenčního přípravku**. Teoreticky je tedy např. možné, že jeden generický přípravek může dosahovat hodnot 80 % a druhý 125 %. Potom při generické substituci by pacient mohl být léčen přípravkem o více než polovinu silnějším nebo o více než třetinu slabším (1).

Průkaz bioekvivalence a následně generické zaměnitelnosti založené na takto položených

pravidlech jsou tématem rozsáhlé diskuze odborníků z celého světa i častým předmětem vědeckých článků. Cílem příspěvku je na základě literární rešerše dat z vědecké literatury zhodnotit vhodnost generické substituce v jednotlivých situacích a uvést případy, ve kterých došlo nebo by mohlo dojít k bioneekvivalentnosti po generické substituci a ve kterých odborníci doporučují generickou záměnu jen s velkou opatrností nebo ji nedoporučují provádět vůbec.

V případě **pacientů v nekritickém stavu s nově předepsaným lékem** se odborníci většinou shodují na tom, že **nezáleží**, který lék s danou léčivou látkou je pro medikaci vybrán. Jiná situace je u převedení pacienta léčeného určitým lékem na jiné generikum. **V určitých případech**, které je možno rozdělit:

z hlediska typu léčivé látky,

z hlediska typu lékové formy a

z hlediska stavu pacienta, doporučuje i Státní ústav pro kontrolu léčiv **náležitě opatrnosti** při převádění pacienta z jednoho generika na jiné vzhledem k současným pravidlům pro provádění bioekvivalenčních studií (2).

Hledisko typu léčivé látky

Z hlediska typu léčivé látky je generická substituce doporučována jen s velkou opatrností nebo není doporučována vůbec v následujících případech:

- 1. léčivé látky s úzkým terapeutickým rozpětím, nízkou rozpustností nebo s nelineární kinetikou,**
- 2. kontraceptiva s nízkou dávkou estrogenové složky,**
- 3. psychofarmaka,**
- 4. antiarytmika,**
- 5. jiné omezující požadavky.**

Ad 1) Mezi léčivé látky s úzkým terapeutickým



PharmDr. et Mgr.
David Vetchý, Ph.D.

teoreticky je možné, že generický přípravek může dosahovat od 80 % až do 125 % hodnot referenčního přípravku



popsány klinické subterapeutické INR hodnoty po převedení pacienta z originálního přípravku na generický warfarin

indexem a/nebo nízkou rozpustností a/nebo s nelineární kinetikou se v souvislosti s problematikou bioekvivalence řadí:

- **perorální antikoagulanční (warfarin)**
- **antikonvulziva (zvláště fenytoin)**
- **diuretika**
- **digoxin**
- **theofylin a jeho deriváty**
- **chinidin 2.**

Warfarin je znám svým velice úzkým terapeutickým indexem, malé změny v jeho systémové koncentraci mohou vést k významným odchylkám ve farmakodynamické odpovědi. Byly popsány klinické subterapeutické INR hodnoty (International Normalized Ratio, číslo 1 odpovídá normální koagulaci, účinné a bezpečné pásmo je v rozsahu 2,0 – 3,0 [3]) po převedení pacienta z originálního přípravku na generický warfarin (4). Výsledkem retrospektivní studie zabývající se generickou substitucí léků s warfarinem bylo zjištění zvýšené morbiditativní a ekonomické náročnosti léčby v důsledku častějšího monitorování koagulace i častějších hospitalizací v případě generických záměn (5). Zvýšený počet monitorování INR hodnot, dokud není pacient stabilizován, je jednou z nutných podmínek generické substituce přípravků s warfarinem (6).

Fenytoin je léčivá látka splňující hned všechny tři podmínky - má úzký terapeutický index, nízkou rozpustnost a nelineární kinetiku. Není tedy divu, že lze v literatuře nalézt přes 100 vědeckých článků a příspěvků zabývajících se biodostupností fenytoinu. Řada z nich popisuje významné rozdíly v biodostupnosti mezi jednotlivými generickými přípravky (7, 8, 9, 10). Bylo například popsáno jak 22-31% snížení plazmatických hladin fenytoinu u stejných pacientů po jejich převedení z originálního na generický přípravek, tak dokonce i rozdíly mezi plazmatickými koncentracemi stejných přípravků s různou

výrobní šarží (11, 12).

Ad 2) Kontraceptiva s nízkou dávkou estrogenové složky

20 µg ethinyl estradiolu společně s levonorgestrellem poskytuje srovnatelnou kontrolu menstruačního cyklu s nižším výskytem vedlejších reakcí jako přípravky obsahující vyšší dávku této estrogenové složky. V případě snížené biodostupnosti již tak nízké dávky ethinyl estradiolu v generickém přípravku, která je v rámci bioekvivalence přípustná, může však už docházet během cyklu ke krvácení, v jehož důsledku zvláště mladé ženy přerušují užívání perorální antikoncepce a spoléhají na méně účinné metody kontracepce. Výsledkem je zvýšený počet nechtěných těhotenství (13).

Ad 3) Psychofarmaka

Kvůli možným klinickým následkům je doporučována zvýšená opatrnost po generické substituci zejména v případech léčby těžkých forem schizofrenie a deprese. Klozapin je lékem volby pro pacienty s refrakterní schizofrenií. Byly popsány jak rozdíly ve farmakokinetických parametrech generických přípravků s klozapinem, tak i relaps schizofrenních atak po převedení na generický **klozapin** v důsledku nižší biodostupnosti (10, 14, 15). Antidepresivum paroxetin se v léčivých přípravcích vyskytuje ve formě hydrochloridu (bezvodého nebo hemihydrátu) nebo ve formě mesylátu. Rozdílné soli a metody výroby solí **paroxetinu** způsobují problémy s bioekvivalencí. Po převedení na generikum ve formě mesylátu se vyskytly alergické reakce v podobě kožních komplikací a vyšší incidence sebevražedných tendencí (10, 16).

Ad 4) Antiarytmika

Vzhledem k možným vážným následkům se generická substituce u antiarytmik nedoporučuje nebo jen s velkou opatrností. Bylo publikováno opakování ventrikulárních tachykardií po převedení na generický prokainamid i další rozdíly v terapeutické úspěšnosti, výskyty arytmií a dokonce úmrtí po převedení na **generická antiarytmika** (17, 18, 19).

Ad 5) Jiné omezující požadavky

V případě jakýchkoli omezujících požadavků spojených s určitým lékem je zapotřebí zvýšené opatrnosti při generických záměnách. Příkladem může být omezující požadavek týkající se **užití léku**, jako je tomu u přípravku Fosamax® (alendronát), který je určený k léčbě osteoporózy. Musí se užít nalačno, ve vzpřímené poloze a 30 minut neležet a nejíst. V případě nevhodného užití může dojít k esofagitidě nebo k interakci s potravou, která by snížila biodostupnost alendronátu. V publikované studii generické léky vykazovaly buď 2-10x rychlejší rozpad léku spojený s nebezpečím esofagitidy, nebo

při snížené biodostupnosti nízké dávky ethinyl estradiolu v generickém přípravku může docházet během cyklu ke krvácení

rozdílné soli a metody výroby solí paroxetinu způsobují rozdíly v bioekvivalenci

generická substituce u antiarytmik se nedoporučuje

5x pomalejší rozpad a uvolnění léčiva, který by v klinické praxi mohl znamenat nebezpečí kontaktu s potravou a nižší biodostupnost (20).

Hledisko typu lékové formy

Z hlediska typu lékové formy není generická substituce doporučována nebo je doporučována jen s velkou opatrností v následujících případech (2):

- 1. Roztoky nebo prášky pro dávkovací inhalaátory** - kvůli rozdílným typům inhalátorů a možné následné neoptimální aplikaci léčiva jiným typem inhalátoru, než na který je pacient zvyklý, které by vedlo k rozdílu v biodostupnosti a účinku léku.
- 2. Topické formy s vysoce účinnými léčivy** pro možnou variabilitu mezi pacienty v biodostupnosti.
- 3. Přípravky s řízeným uvolňováním včetně transdermálních systémů.**

Lékové formy s řízeným uvolňováním zahrnují lékové formy s prodlouženým uvolňováním, lékové formy se zpožděným uvolňováním a lékové formy s pulzním uvolňováním. U lékových forem s prodlouženým uvolňováním není důležitá pouze délka prodlouženého uvolňování, ale také kinetika tohoto uvolňování. Kromě běžné kinetiky prvního řádu, při které se léčivo uvolňuje rychleji na začátku a s časem se rychlost uvolňování zpomaluje, jsou vyvinuty přípravky s kinetikou nultého řádu. Kinetika nultého řádu, narozdíl od kinetiky prvního řádu, která je ještě pro lékové formy s prodlouženým uvolňováním přípustná, zajišťuje uvolňování stále stejného množství léčiva nezávisle na počáteční koncentraci nebo na množství již uvolněné účinné látky. To vytváří podmínky pro udržení plazmatické hladiny léčiva v požadovaném optimu, a proto jsou takové přípravky určeny převážně k léčbě závažnějších onemocnění. Např. lék Betaloc® ZOK je určen především pro léčbu srdečního selhávání a jako jediný z přípravků registrovaných v České republice obsahující **metoprolol** uvolňuje toto léčivo kinetikou nultého řádu (21).

Exemplárním případem nevhodnosti generické záměny v případě přípravků s řízeným uvolňováním léčiva jsou přípravky obsahující antiflogistikum **mesalazin**, určené k léčbě nespecifických střevních zánětů. Jednotlivé přípravky perorálních lékových forem obsahující mesalazin se mezi sebou liší v místě uvolňování léčiva a lékař volí konkrétní přípravek s ohledem na místo výskytu zánětu. Přípravek Salazopyrin® EN por. tbl. ent. obsahuje sulfasalazin, který je podobně jako přípravek Sulfasalazin® K-EN por. tbl. ent. metabolizován ze 70 % v tlustém střevě na mesalazin a sulfapyridin, 30 % sulfasalazin se absorbuje v tenkém střevě. Tablety přípravku Asacol® por. tbl. ent. jsou obaleny polymerem rozpustným při pH>7, čímž dochází

k uvolnění již přímo mesalazinu v terminálním ileu a tlustém střevě, podobně jako je tomu u přípravku Salofalk® por. tbl. ent. Přípravek Pentasa® tbl. ret. tvoří obalené mikrogranule, které uvolňují mesalazin kontinuálně od duodena po rektum (22).

Hledisko stavu pacienta

Generická substituce je doporučována jen s velkou opatrností nebo není doporučována vůbec u pacientů se zvýšeným rizikem při změně léku. Mezi takovými pacienty se řadí:

- 1. epileptici,**
- 2. pacienti se sepsí,**
- 3. pacienti po transplantaci a pacienti v jiných kritických stavech** (průkaz bioekvivalence zkušeno na zdravých dobrovolnících a ne na pacientech v kritických stavech (23),
- 4. staré osoby a polymorbidní pacienti** (odlišný metabolismus od zdravých dobrovolníků, možné interakce se současně podávanými léky),
- 5. diabetici** (nutnost optimální kompenzace pacienta vzhledem k možným vážným následkům),
- 6. astmatici** (nevhodné zaměňovat roztoky nebo prášky pro dávkovací inhalaátory, deriváty theofylinu mají úzký terapeutický index),
- 7. alergici** (možná alergie na rozdílné pomocné látky) (2).

Ad 1) Epileptici

Ztráta kompenzace pro epileptického pacienta znamená výskyt epileptických záchvatů, při kterých může vážně poranit jak sebe, tak i ostatní. Na druhé straně vzhledem k obecně úzkému terapeutickému indexu antiepileptik i mírně zvýšená dávka nad optimální koncentraci může vést k intoxikaci a celé škále vedlejších účinků (24, 25). Následují příklady z literatury, které jsou spojeny s problémy s biodostupností antiepileptik:

U generického výrobce přípravku s **karbamazepinem** se zjistila rozdílná biodostupnost léčiva u různých šarží léku (9). Ve studii s přípravky obsahujícími **klonazepam** se léčivo absorbovalo mnohem rychleji u pacientů s normálním žaludečním pH oproti pacientům se zvýšeným žaludečním pH (9). U léků s **primidonem** byla zpochybněna bioekvivalence u mladých dívek pro větší výskyt záchvatů po převedení na generický přípravek (7). V publikované studii porovnávající plazmatické hladiny originálního a generického přípravku s **diazepamem** se zjistila signifikantně nižší plazmatická koncentrace po aplikaci generického přípravku (26). Ve studii s přípravky obsahujícími **lamotrigin** se vyskytly epileptické záchvaty po převedení na generický lamotrigin a došlo k opětovnému nabytí kontroly po změně léčby zpět na originální přípravek (27).

u lékových forem s prodlouženým uvolňováním není důležitá pouze délka prodlouženého uvolňování, ale také kinetika tohoto uvolňování

kinetika nultého řádu zajišťuje uvolňování stále stejného množství léčiva nezávisle na počáteční koncentraci nebo na množství již uvolněné účinné látky

u kinetiky prvního řádu se léčivo uvolňuje rychleji na začátku a s časem se rychlost uvolňování zpomaluje

staré osoby a polymorbidní pacienti mají odlišný metabolismus od zdravých dobrovolníků a více možných interakcí se současně podávanými léky

Ad 2) Pacienti se sepsí

Pacienti se sepsí mají na rozdíl od zdravých dobrovolníků, na kterých se prokazuje bioekvivalence, změněné hemodynamické parametry, jako je kapilární permeabilita (v důsledku zánětlivé odpovědi a uvolnění cytokinů a dalších chemických mediátorů), acidobazická rovnováha a orgánové funkce. U hydrofilních antibiotik dochází k jejich snížené koncentraci vyplývající ze zvýšeného distribučního objemu v důsledku zvýšené permeability, lipofilní nebo amfoterní antibiotika jsou díky svému velkému distribučnímu objemu ovlivněna méně. V následném septickém stavu spojeném s hypovolemií, hemodynamickým kolapsem, renální a hepatální insuficiencí dochází ke snížené eliminaci antibiotik a ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací (28).

Závěr

Jedním z hlavních cílů zavedení generické substituce je snížení nákladů ve zdravotnictví při zachování kvality léčby. Vedle případů vhodných pro generickou substituci existují situace, které mohou vést po generické záměně léků jak ke zvýšenému riziku pro pacienta, tak i ke zvýšeným nákladům na léčbu v důsledku častějších následných návštěv lékaře, hospitalizací a dalších postupů vedoucích ke zpětné kompenzaci pacienta. Náležitou edukací pacienta o jeho zdravotním stavu vzhledem k možné generické substituci a vhodným používáním požadavku na receptu „nezaměňovat“ (v případě bezdoplatkových léků nemá tento požadavek pro lékaře žádné následky) je možné přispět k opravdovému snížení nákladů ve zdravotnictví při zachování kvality léčby.

Literatura

1. Vetchý, D., Frýbortová, K., Rabišková, M., Daněčková, H. Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice. *Časopis lékaře českých*, 2007, 146, 5, 431-433.
2. SÚKL, Farmakoterapeutické informace, 2/2008.
3. Gebauerová, M. Nové směry v kontrole účinnosti antikoagulační léčby. *Remedia*, 2006, 5, 525-526.
4. Hope, K.A., Havrda, D.E. Subtherapeutic INR values associated with a switch to generic warfarin. *The Annals of pharmacotherapy*, 2001, 35, 2, 183-187.
5. Richton-Hewett, S., Foster, E., Apstein, C.S. Medical and economic consequences of a blinded oral anticoagulant brand change at a municipal hospital. *Archives of internal medicine*, 1988, 148, 4, 806-808.
6. DeCara, J.M., Croze, S., Falk, R.H. Generic warfarin: a cost-effective alternative to brand-name drug or a clinical wild card? *Chest*, 1998, 113, 2, 261-263.
7. Besag, F.M. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug safety*, 2000, 23, 3, 173-182.
8. Hodges, S., Forsythe, W.I., Gillies, D., Remington, H., Cawood, A. Bio-availability and dissolution of three phenytoin preparations for children. *Developmental medicine and child neurology*, 1986, 28, 6, 708-712.
9. Meyer, M.C., Straughn, A.B. Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity. *American journal of hospital pharmacy*, 1993, 50, 12, Suppl 5, S17-22.
10. Borgheini, G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clinical therapeutics*, 2003, 25, 6, 1578-1592.
11. Rosenbaum, D.H., Rowan, A.J., Tuchman, L., French, J.A. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia*, 1994, 35, 3, 656-660.
12. Chen, S.S., Allen, J., Oxley, J., Richens, A. Comparative bio-

availability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia*, 1982, 23, 2, 149-152.

13. Ansbacher, R. Low-dose oral contraceptives: health consequences of discontinuation. *Contraception*, 2000, 62, 6, 285-288.
14. Lam, Y.W., Ereshesky, L., Toney, G.B., Gonzales, C. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *The Journal of clinical psychiatry*, 2001, 62 Suppl 5, 18-22; discussion 23-4.
15. Kluznik, J.C., Walbek, N.H., Farnsworth, M.G., Melstrom, K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *The Journal of clinical psychiatry*, 2001, 62, Suppl 5, 14-17.
16. Vergouwen, A.C., Bakker, A. Adverse effects after switching to a different generic form of paroxetine: paroxetine mesylate instead of paroxetine HCl hemihydrate. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2002, 146, 17, 811-812.
17. Grubb, B.P. Recurrence of ventricular tachycardia after conversion from proprietary to generic procainamide. *The American journal of cardiology*, 1989, 63, 20, 1532-1533 (case report).
18. Kowey, P.R. Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs. Review and update. *Archives of internal medicine*, 1998, 158, 4, 325-532.
19. Ozahowski, T.P., Greenberg, M.L., Mock, P.P. Clinical inequivalence of generic and brand name type IA antiarrhythmic drugs. *Pacing and clinical electrophysiology*, 1998, 21, 809.
20. Epstein, S., Cryer, B., Ragí, S., Zanchetta, J.R., Walliser, J., Chow, J., Johnson, M.A., Leyes, A.E. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Current medical research and opinion*, 2003, 19, 8, 781-789.
21. Vetchý, D., Rabišková, M., Švarcová, M., Sýkora, T., Haring, A. Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005, 19, 84-88.
22. Mikroverze AISLP 2008.1.
23. Sabatini, S., Ferguson, R.M., Helderman, J.H., Hull, A.R., Kirkpatrick, B.S., Barr, W.H. Drug substitution in transplantation: A national kidney foundation white paper. *American journal of kidney diseases*, 1999, 33, 2, 389-397.
24. Nuwer, M.R., Browne, T.R., Dodson, W.E., Dreifuss, F.E., Engel, J. Jr., Leppik, I.E., Mattson, R.H., Penry, J., Treiman, D.M., Wilder, B.J. Generic substitutions for antiepileptic drugs. *Neurology*, 1990, 40, 11, 1647-1651.
25. Krämer, G., Biraben, A., Carreno, M., Guekht, A., de Haan, G.J., Jedrzejczak, J., Josephs, D., van Rijckevorsel, K., Zaccara, G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy & behavior*, 2007, 11, 1, 46-52.
26. Lochniskar, A., Greenblatt, D.J., Harmatz, J.S., Shader, R.I. Bioequivalence of a generic brand of diazepam. *Biopharmaceutics and drug disposition*, 1989, 10, 6, 597-605.
27. Makus, K.G., McCormick, J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clinical therapeutics*, 2007, 29, 2, 334-341.
28. Concia, E., Novelli, A., Schito, G.C., Marchese, A. Ideal microbiological and pharmacological characteristics of a quality antimicrobial agent: Comparing original and generic molecules. *Journal of Chemotherapy*, 2007, 19, 6, 609-619.

PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D. - absolvoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity v Brně, obor organická chemie, studium úspěšně zakončil v roce 1995. Od roku 1995 do roku 1999 studoval na Farmaceutické fakultě Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, kde získal titul magister farmacie. V roce 2002 po absolvování postgraduálního studia na FaF VFU Brno, obor farmaceutická technologie – galenická farmacie, získal titul Ph.D. a ve stejném roce i titul PharmDr. a atestací 1. stupně z oboru lékárenství. Během svého studia farmacie začal pracovat jako asistent na Ústavu technologie léků Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, kde působí dodnes již jako odborný asistent. Je garant předmětu Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků, vede laboratorní cvičení z předmětu Teorie léčivých forem, Lékové formy a biofarmacie a Lékové formy vyšších generací. Je vedoucí diplomových, rigorózních a dizertačních prací. Ve výzkumu se zaměřuje na vývoj a hodnocení tuhých perorálních léčivých forem, především pelet s řízeným uvolňováním léčiv do biosystému.

Zaujal Vás
tento článek?

Pošlete nám Vaše
názory a zkušenosti
s generickou
substitucí
ve Vašich praxích.

Uzávěrka příspěvků
do 14. 12. 2008

practicus@svl.cz