

# Generická substituce antimikrobiálních látek

Doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.; PharmDr. Martina Vetchá\* |

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno;

\*Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

## Souhrn

Vetchý D, Vetchá M. Generická substituce antimikrobiálních látek. *Farmakoterapie* 2016; 12(5):631–634.

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií mají svá omezení. Porovnání biodostupnosti se většinou zjišťuje na zdravých subjektech s určitým BMI a po jednorázovém podání přípravku, které často nevede k dosažení terapeutické koncentrace. Celosvětový nárůst rezistentních a multirezistentních kmenů mikroorganismů vyvolává i diskusi ohledně generické substituce antimikrobiálních léčiv. Publikované studie zabývající se porovnáním originálních a generických antimikrobiálních léků popisují v souladu s uvedenými omezeními klinické rozdíly zejména u přípravků určených k terapii kriticky nemocných pacientů v nemocničních zařízeních.

## Klíčová slova

generická substituce, antimikrobiální léky, antibiotika, bioekvivalenční studie

## Summary

Vetchý D, Vetchá M. Generic substitution of antimicrobial agents. *Farmakoterapie* 2016;12(5):631–634.

Rules for the implementation of bioequivalence studies have limitations. Comparison of bioavailability is usually determined in healthy subjects, with a certain BMI and after single administration of the drug which often does not achieve therapeutic concentrations. Global growth of resistant and multidrug-resistant strains of microorganisms raises also a discussion about generic substitution of antimicrobials. In accordance with the specified restrictions, published studies comparing the original and generic antimicrobial drugs describe clinical differences particularly for products intended for the treatment of critically ill patients in hospitals.

## Key words

generic substitution, antimicrobial agents, antibiotics, bioequivalence studies

## Generický lék a bioekvivalence

Generický lék musí mít v porovnání s originálním přípravkem stejné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek (soli, estery, étery a jiné deriváty dané chemické látky jsou považovány za shodnou léčivou látku, pokud se neliší s ohledem na bezpečnost a účinnost), musí být zpracovaný ve stejné nebo obdobné lékové formě (za shodné lékové formy se považují různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním), musí mít stejnou cestu podání a být s originálním lékem bioekvivalentní (mít srovnatelnou biologickou dostupnost). Generický lék se může lišit kvalitativním nebo kvantitativním obsahem pomocných látek.<sup>1,2</sup>

Bioekvivalence se nejčastěji prokazuje farmakokinetickou zkříženou jednodávkovou klinickou studií na minimálně 12 zdravých dobrovolnících starších 18 let s indexem tělesné hmotnosti mezi 18,5 a 30 kg/m<sup>2</sup>. Bioekvivalence je pak prokázána, jestliže 90% interval spolehlivosti poměru průměrných logaritmičeských hodnot plochy pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva v čase (AUC) a maximální koncentrace léčiva v plazmě ( $c_{max}$ ) leží v intervalu 0,80–1,25, tedy že je z devadesáti procent zaručeno, že celkové vstřebané množství léčiva z generického přípravku a jeho maximální koncentrace dosahují 80–120 % hodnot referenčního přípravku.<sup>2</sup> U přípravku s nízkým terapeutickým indexem je akceptační interval AUC snížen na 90–111,11 % (a v případech, kdy je parametr  $c_{max}$  důležitý pro bezpečnost, účinnost nebo monitorování koncentrací léku, je rovněž použito rozmezí 90–111,11 %). Naopak v případě vysoce variabilních léčivých přípravků, tj. v případě, že intrasubjektivní variabilita parametrů je více než 30 %, provádějí se bioekvivalenční studie se složitějším, tzv. replikovaným designem a akceptační interval  $c_{max}$  je v určitých případech rozšířen.<sup>2,3</sup>

## Omezení současných bioekvivalenčních studií

Bioekvivalenční studie používají homogenní skupinu zdravých jedinců, kteří nemají žádnou souběžnou medikaci, jsou nekuřáci, mají normální výšku a tělesnou hmotnost

a dostávají dané množství a typ tekutin, popřípadě stravy. Jedním z hlavních cílů použití vybrané části populace je, aby se minimalizovala velikost interindividuální variability. Testování na normálních, zdravých jedincích tak snižuje pravděpodobnost, že se zjistí bioneekvivalence, která je způsobena uvedenou interindividuální variabilitou, a nikoliv rozdíly mezi formulacemi generického a originálního přípravku. Zjištěná farmakokinetika generického léku u zdravých jedinců ale nemusí přesně předpovědět farmakokinetiku u podskupin pacientů, zejména těch starších. Ta může být ovlivněna řadou souběžných onemocnění, rozdílem v metabolismu, interakcemi se současnými léky, se stravou a gastrointestinálními faktory, jako jsou žaludeční pH, průtok krve a bakteriální flóra.<sup>4</sup> V souladu s tím je třeba opatrnosti při zvažování generické substituce u léků, které vykazují vysokou interindividuální variabilitu nebo odlišné farmakokinetické vlastnosti v různých skupinách pacientů.<sup>5</sup>

Dalším omezením je to, že bioekvivalenční studie jsou většinou koncipované jako jednodávkové, protože ty jsou citlivější na posouzení uvolňování léčivé látky z přípravku do systémového oběhu.<sup>6</sup> Vícedávková studie se provádí jen z důvodů týkajících se snášenlivosti nebo proveditelnosti, pokud existuje výrazná variabilita v biodostupnosti, jestliže koncentrace účinné látky nebo aktivního metabolitu v krvi po jedné dávce je příliš nízká k jejímu přesnému změření analytickými metodami nebo jedná-li se o lékovou formu s řízeným uvolňováním léčiva.<sup>2,5</sup> Výsledky jednodávkových studií se tak používají k predikci výsledků po opakovaném užití léku, a z toho pak vyplývají následující souvislosti. Zprvu, většina léků se nepodává jako jedna dávka a pro dosažení terapeutického účinku je třeba dosáhnout ustálené plazmatické koncentrace. V mnoha případech je tato koncentrace vyšší, než jaká je získána po jediné dávce u zdravých dobrovolníků. Navíc zdánlivě inertní pomocná látka použitá v generické formulaci může mít vliv na distribuci léčivé látky, její metabolismus nebo absorpci v ustáleném stavu, aniž by se tyto rozdíly zjistily po jedné dávce. Například je-li v generickém přípravku obsažena látka, která postupně zhoršuje eliminaci léčivé látky, a tato pomocná látka není v originálním přípravku zastoupena, může se postupem času měnit vylučování léčiva, i když absorpce léčivé látky zůstane srovnatelná.<sup>7</sup> Otázkou také může být např. bezpečnost po dlouhodobém užívání parenterálních generických přípravků obsahujících vorikonazol zapracovaný kvůli zvýšení jeho rozpustnosti s hydroxypropylbetadexem, u kterého byla potvrzena bezpečnost po 21denní době podávání, a nikoliv se sulfobutoxybetadexem, který obsahuje originální přípravek a u něhož byla potvrzena bezpečnost po dobu 6 měsíců.<sup>8</sup> Zadruhé, jednodávkové studie neposkytují žádnou informaci o možných účincích hromadění aktivních metabolitů, které mohou nastat při kontinuální léčbě.<sup>7</sup>

Současné požadavky na provádění bioekvivalenčních studií také nemusí být dostačující pro léčivé látky vykazující vysokou variabilitu ve farmakokinetice. Například zvýšená variabilita farmakokinetiky léčivých látek verapamilu nebo nadololu komplikovala posouzení bioekvivalence.<sup>9</sup>

## Generická substituce antimikrobiálních látek

V literatuře se často diskutuje otázka generické substituce antimikrobiálních léčiv zejména v souvislosti s celosvětovým nárůstem rezistentních mikrobiálních kmenů.<sup>10–12</sup> Jeden z posledních vydaných systematických přehledů shrnuje výsledky původních prací týkající se generických antibiotických přípravků publikované do roku 2013.<sup>12</sup> Z 37 nalezených původních vědeckých článků se 15 týkalo  $\beta$ -laktamových antibiotik, 10 glykopeptidů a 12 jiných antibakteriálních látek. Většina prací (73,0 %) byla publikována v období 2008–2012 a 14 z 37 studií (37,8 %) naznačuje, že některé generické přípravky mohou být horší v porovnání s originálním přípravkem, pokud jde o farmaceutickou kvalitu, *in vitro* aktivitu, *in vivo* účinnost na experimentálních modelech, klinickou účinnost, chuť nebo přijatelnost u dětí.

Problémy s farmaceutickou kvalitou byly uvedeny v pracích hodnotících klarithromycinové přípravky<sup>13</sup> a přípravky obsahující ceftriaxon.<sup>14</sup> V rámci studie hodnotící 65 generických přípravků s klarithromycinem z 18 zemí se u 9 % zjistilo, že odchylky od uvedeného obsahu antibiotika byly větší než  $\pm 5$  % a u 19 % přípravků byla překročena 3% hranice pro celkové nečistoty. Ve druhé práci byla nalezena nevyhovující farmaceutická kvalita u 18 z 34 generických produktů obsahujících ceftriaxon. Z následně vytvořeného matematického modelu založeného na Monte Carlo simulacích vyplynulo, že většina těchto generických přípravků nemusí dosáhnout požadovaných farmakokinetických a farmakodynamických parametrů.<sup>15</sup>

V průměru o 10 % nižší aktivita *in vitro* hodnocená stanovením minimální inhibiční koncentrace se zjistila při zkoušení 46 šarží generických přípravků obsahujících piperacilin-tazobaktam ze 17 zemí.<sup>16,17</sup> V jiných pracích byl zaznamenán nižší účinek generických přípravků obsahujících oxacilin a vankomycin vyjádřený v dekadickém logaritmu celkového počtu jednotek tvořících kolonie na gram v porovnání s originálním přípravkem navzdory podobným zjištěným výsledkům minimálních inhibičních a baktericidních koncentrací.<sup>18,19</sup> Navíc vystavení těmto generickým přípravkům s vankomycinem zvyšovalo množství rezistentních subpopulací kmene *Staphylococcus aureus*, na rozdíl od originálního přípravku, který počet těchto rezistentních subpopulací snižoval.<sup>20</sup> Obdobně i u 10 z 20 generických přípravků s gentamicinem se zjistil nižší účinek vyjádřený v dekadickém logaritmu celkového počtu jednotek tvořících kolonie na gram v porovnání s originálním přípravkem navzdory podobným zjištěným výsledkům minimálních inhibičních a baktericidních koncentrací při studiu na modelu infekce *Escherichia coli* ve stěně u neutropenických myší.<sup>21</sup>

Rovněž dvě klinické publikace naznačují, že některé generické přípravky mohou být horší v porovnání s originálním přípravkem. V první z nich se zjistila významně vyšší incidence infekcí po kardiochirurgických výkonech, když byla pacientům podávána profylaxe generickým přípravkem s obsahem cefuroximu v porovnání s přípravkem origi-

nálním.<sup>22</sup> Druhá práce popisovala případ, kdy u pacienta po transplantaci jater přetrvávala bakteriemie 10 dnů po nitrožilním podání generického přípravku s vankomycinem, jež vymizela 24 hodin po převedení na originální přípravek.<sup>23</sup> Konečně dvě dvojité zaslepené studie zjistily horší chuť u generických suspenzí s obsahem trimethoprim sulfamethoxazolu v porovnání s originálním přípravkem<sup>24,25</sup> a jedna studie ukázala horší přijímání perorálních generických přípravků s obsahem amoxicilinu a kyseliny klavulanové dětmi.<sup>26</sup> Jiné publikované práce popisují snížení plazmatické koncentrace o 44 % a 66 % u pacientů po nahrazení originálního přípravku obsahujícího itraconazol přípravkem generickým a obnovení původní úrovně po převedení zpět na originální lék<sup>27</sup> nebo např. klinické problémy s generickými přípravky obsahujícími vankomycin, rifampicin a další látky.<sup>10,11</sup>

## Závěr

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií mají svá omezení. V souladu s uvedenými omezeními byly popsány možné problémy zejména s generickými přípravky, které se používají v nemocniční péči u kriticky nemocných pacientů, jako jsou např. imunokompromitovaní pacienti, pacienti po transplantaci nebo pacienti se sepsí. U těchto pacientů se často vyžaduje monitorování koncentrací léku v plazmě pro přesné dávkování, jako je tomu např. u vankomycinu, aminoglykosidů či některých triazolů,<sup>28</sup> nebo mají velice odlišné hemodynamické parametry než zdraví dobrovolníci, s nimiž jsou bioekvivalenční studie prováděny, jako je tomu u pacientů se sepsí.<sup>10,29</sup> U těchto pacientů, stejně jako u epileptiků, velmi starých osob, diabetiků, astmatiků a osob s alergií na konkrétní pomocné látky, je generická substituce doporučována jen s opatrností nebo není doporučována vůbec.<sup>3,30</sup>

## Literatura

- Vetřný D, Frybortová K, Rabišková M, et al. Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice. *Čas Lék Čes* 2007;146: 431–33.
- Guideline on the investigation of bioequivalence. London: European Medicines Agency, 2010.
- Kolektiv autorů. Generické léčivé přípravky. *FI* 2012;1: 2–4.
- Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, et al. Drug substitution in transplantation: A National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis* 1999;33:389–97.
- Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25: 2875–90.
- Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2002.
- Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000;23:173–82.
- Background review for cyclodextrins used as excipients. London: European Medicines Agency, 2014.
- Welage LS, Kirking DM, Ascione FJ, et al. Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:856–67.
- Concia E, Novelli A, Schito GC, et al. Ideal microbiological and pharmacological characteristics of a quality antimicrobial agent: comparing original and generic molecules. *J Chemother* 2007;19:609–19.
- Gauzit R, Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed? *Med Mal Infect* 2012;42:141–8.
- Tattevin P, Crémieux AC, Rabaud C, et al. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2014;58:458–69.
- Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarithromycin products. from 18 countries. *Clin Drug Investig* 2005;25:135–52.
- Lambert PA, Conway BR. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother* 2003;15:357–68.
- Schito GC, Keenan MH. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *J Chemother* 2005; 17:33–40.
- Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:76–9.
- Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:319–22.
- Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, et al. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infect Dis* 2010;10:153.
- Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, et al. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3271–9.
- Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, et al. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:243–7.
- Zuluaga AF, Agudelo M, Cardeno JJ, et al. Determination of therapeutic equivalence of generic products of gentamicin in the neutropenic mouse thigh infection model. *PLoS One* 2010;5:e10744.
- Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, et al. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *J Infect* 2008;56:35–9.
- Rodriguez CA, Agudelo M, Catano JC, et al. Potential therapeutic failure of generic vancomycin in a liver transplant patient with MRSA peritonitis and bacteremia. *J Infect* 2009;59:277–80.
- El-Chaar GM, Mardy G, Wehlu K, et al. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: II. A study of taste and compliance in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:18–22.
- Samulak KM, El-Chaar GM, Rubin LG. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: I. A study of taste in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:14–7.
- Cohen R, de La Rocque F, Lecuyer A, et al. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr* 2009;168:851–7.
- Pasqualotto AC, Denning DW. Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2007;30:93–4.
- Tesfaye H. Terapeutické monitorování léčiv – klinické poznámky k vybraným skupinám léčiv. *Remedia* 2014;24:387–95.
- Kolektiv autorů. Novinky v podpůrné farmakologické terapii těžké sepsy. *FI* 2013;4:1–4.
- Vetřný D. Klinické a ekonomické dopady generické substituce. *Practicus* 2008;10:27–30.