



Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

# Generyczne leki przeciwpadaczkowe: wymogi regulacyjne

Marc Maliepaard,<sup>1</sup> Yechiel A. Hekster,<sup>2</sup> Arnoud Kappelle,<sup>3</sup> Eugène P. Van Puijenbroek,<sup>4</sup> André J. Elferink,<sup>5</sup>  
Jan Welink,<sup>6</sup> Christine C. Gispen-de Wied,<sup>5</sup> Frits J.F. Lekkerkerker<sup>6</sup>

<sup>1</sup> MEB-CBGRadboud University Medical Centre, Nijmegen, Holandia

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacy, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Holandia

<sup>3</sup> Department of Neurology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Holandia

<sup>4</sup> Analysis Department, Lareb, 's-Hertogenbosch, Holandia

<sup>5</sup> MEB-CBG, Haga, Holandia

<sup>6</sup> Pharmacotherapeutic Department CN Products, MEB-CBG, Haga, Holandia

Adres do korespondencji  
M. Maliepaard  
MEB-CBGRadboud University Medical Centre, 579, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, the Netherlands

e-mail: m.maliepaard@cbg-meb.nl

J Neurol 2009, 256: 1966-1971

Neurologia po Dyplomie  
2010; 5 (3): 74-82

Niniejsza publikacja stanowi zmodyfikowaną i uaktualnioną wersję artykułu autorstwa Maliepaard i wsp. opublikowanego w *Journal of Neurology and Neurosurgery* (Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie).<sup>1</sup>

## Wprowadzenie

Toczy się obecnie debata na temat bezpieczeństwa stosowania generycznych leków przeciwpadaczkowych, to znaczy leków, które zawierają tę samą substancję czynną, ale wytwarzane są przez różnych producentów. Najczęściej podnoszone są kwestie biorównoważności, różnic w ekspozycji na lek, problemów z zaopatrzeniem aptek, kosztów związanych z działaniami niepożądanymi i możliwych prawnych implikacji braku zgody pacjenta na zamianę preparatu oryginalnego na generyk.<sup>2-6</sup> Co więcej, nie jest znany wpływ postaci generycznych na częstość i rodzaj działań niepożądanych. Trudno jest więc oszacować zarówno koszty społeczne, jak i skutki stosowania zamienników dla danego pacjenta.<sup>7</sup>

W większości krajów farmaceuta dokonuje zamiany leku oryginalnego na generyk. Według Amerykańskiej Akademii Neurologii zgoda na zastosowanie generyku powinna być uzyskana zarówno od lekarza, jak i pacjenta.<sup>8</sup> Podobnie, Holenderskie Towarzystwo Neurologiczne i Holenderska Liga Przeciwpadaczkowa sugerują, że zamiany preparatu oryginalnego na generyk należy dokonywać ze szczególną ostrożnością, po zapewnieniu pacjentowi odpowiednich informacji i po ewentualnej konsultacji z lekarzem przepisującym lek. Organizacje te podkreślają także znaczenie prowadzenia terapii przy użyciu tego samego produktu (generyku lub leku oryginalnego) w tej grupie pacjentów.<sup>9</sup> Jest zrozumiałe, że w praktyce lekarza epileptologa leki generyczne mogą budzić wiele wątpliwości, co związane jest z wąskim indeksem terapeutycznym wielu leków przeciwpadaczkowych. Co więcej, skutki fizyczne, psychologiczne i socjalne napadu padaczkowego są poważne. Dlatego istnieje konieczność krytycznego spojrzenia na generyczne leki przeciwpadaczkowe. Duńska agencja kontrolująca obrót lekami, MEB-CBG, przywiązuje duże znaczenie do tej kwestii i uznaje obecną dyskusję za szczególnie ważną. Niniejszy artykuł stanowi głos w tej dyskusji, wskazując warunki, które powinny zostać spełnione, aby leki generyczne uznane były za skuteczne i bezpieczne.

## Leki generyczne są wymienne

Po zakończeniu okresu patentowego lub legalnej ochrony produktu leczniczego, firmy mogą starać się o możliwość sprzedaży generycznej postaci leku. Chorzy nie są więc już leżeni tylko oryginalnym, markowym produktem, ale otrzymują także generyczne substytuty. Oznacza to, że lek markowy zastąpiony zostaje przez lek zawierający taką samą substancję czynną. Pojęciem zbliżonym do substytucji generycznej jest substytucja terapeutyczna. Jest to zastąpienie danego leku innym, należącym do tej samej klasy terapeutycznej, np. zamiana omeprazolu na pantoprazol. Szczególnie trudno jest ocenić ten rodzaj substytucji, istnieje bowiem niewiele badań porównawczych w tej dziedzinie. Temat terapeutycznej substytucji nie zostanie omówiony w niniejszym artykule.

Lek generyczny posiada tą samą substancję czynną, zawartość i postać farmaceutyczną co lek markowy (odpowiednik farmaceutyczny). Jeśli producent leku generycznego wykaze, że jego dostępność biologiczna (zmiana stężenia substancji czynnej w osoczu w czasie) jest taka sama jak leku markowego (produkty są biorównoważne), lek generyczny zostaje uznany za równoważny terapeutycznie. W takiej sytuacji producent generyku może w informacji o leku odnosić się do badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu markowego. Ocena biorównoważności i terapeutycznej równoważności leków generycznych i oryginalnych w Unii Europejskiej jest zadaniem dwóch instytucji – National Medicines Evaluation Boards i European Medicines Agency (EMA).

Wykazanie równej dostępności biologicznej dwóch leków, definiowanej przez takie parametry, jak powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (area under concentration-time curve, AUC) oraz maksymalne stężenie leku w osoczu ( $C_{max}$ ), oznacza biorównoważność obu preparatów. U podłoża uznania biorównoważności leków za podstawę do przyjęcia ich terapeutycznej równoważności, leży ścisły związek pomiędzy farmakokinetyką a skutecznością i toksycznością leku. Sugeruje to, że jeśli profil zmian stężenia substancji czynnej leku generycznego w osoczu krwi będzie taki sam jak produktu oryginalnego, skuteczność i bezpieczeństwo obu preparatów powinny także być identyczne.

Według zasady, badanie biorównoważności jest dwukierunkowym badaniem krzyżowym, najczęściej prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników. Ochotnicy otrzymują w kolejności losowej lek generyczny i oryginalny. Zachowany zostaje odpowiedni odstęp w czasie pomiędzy obiema seriami doświadczalnymi. Przed i po przyjęciu leku, jego stężenie w osoczu oceniane jest w określonych punktach czasowych. Podstawą tych badań jest porównanie zmian stężenia substancji czynnej pochodzącej z dwóch formułacji leku (generycznej i oryginalnej) u tej samej osoby. Osoba badana staje się więc kontrolą samą dla siebie. Porównanie farmakokinetyki substancji czynnej powinno odbywać się według ścisłych wytycznych, szczególnie w odniesieniu do AUC i  $C_{max}$ ,<sup>10</sup> które w tych badaniach są pochodnymi zakresu i szybkości absorpcji. Europejskie wymogi dotyczące biorównoważności są podobne do tych w innych krajach za-

chodnich, takich jak Stany Zjednoczone i Kanada. We wszystkich przypadkach wartości AUC i  $C_{max}$  dla leku generycznego i oryginalnego powinny być równe, czyli 90% przedział ufności dla stosunku  $AUC_{generyk}/AUC_{lek\ markowy}$  i  $C_{max\ generyk}/C_{max\ lek\ oryginalny}$  powinien zawierać się pomiędzy 0,80 a 1,25. Granice te opierają się raczej na klinicznym znaczeniu potencjalnych różnic ekspozycji i zostały powszechnie zaakceptowane przez społeczność międzynarodową.<sup>10,11</sup> W badaniach nad biorównoważnością istotną rolę odgrywa także moc badania, zastosowanie odpowiednich narzędzi do analizy danych oraz postępowanie zgodne z zasadami GCP/GLP.

Badania biorównoważności pozwalają ocenić, czy „nieaktywne” składniki produktu leczniczego wpływają na wchłanianie substancji czynnej. Jeśli tak, profile zmian stężenia leku w osoczu krwi są różne, a jeśli zakres 90% przedziału ufności nie spełnia wymogów, rejestracja leku generycznego nie może być przeprowadzona.

Dodatkowe wymogi w badaniach biorównoważności stosowane są w przypadku specjalnych formułacji leku, na przykład postaci o kontrolowanym uwalnianiu. Ocenie mogą zostać poddane minimalne stężenie substancji czynnej w osoczu ( $C_{min}$ ), zakres wahań stężeń i interakcje z pokarmem. Należy w warunkach *in vivo* wykluczyć zjawisko dose-dumping, polegające na natychmiastowym uwolnieniu pełnej dawki leku.<sup>11</sup>

## Generyczne leki przeciwpadaczkowe w Unii Europejskiej

Obecnie dostępne są generyczne postaci większości leków przeciwpadaczkowych. Spis zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków przeciwpadaczkowych przedstawia tabela.

Dla wielu leków dostępne są różne formułacje farmaceutyczne. Karbamazepina na przykład występuje pod postacią tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (immediate release, IR) i kontrolowanym uwalnianiu (controlled release, CR). Kwas walproinowy obecny jest na rynku w postaciach IR, CR oraz jako tabletki dojelitowe (enteric coated, EC). Dla każdej z tych formułacji, leki generyczne rejestrowane są osobno, i każda z tych postaci musi spełniać wspomniane wyżej kryteria. Wiadomo, że rodzaj formułacji wpływa na farmakokinetykę substancji czynnej i dlatego nie można porównać postaci IR leku oryginalnego z postacią CR lub EC generyku i odwrotnie. Zamiana leku oryginalnego na generyczny pod tą samą postacią, na przykład Tegretolu na generyczną karbamazepinę IR lub Tegretolu CR na postać CR leku generycznego, oznacza zastosowanie środka o takiej samej biodostępności i równoważności terapeutycznej.

## Stosowanie leków generycznych w codziennej praktyce

Często podkreślany jest problem prowadzenia badań nad biorównoważnością z udziałem zdrowych ochotników, a nie

TABELA 1. ORYGINALNE I GENERYCZNE DOUSTNE LEKI PRZECIWPADACZKOWE, DOSTĘPNE W UNII EUROPEJSKIEJ

Substancja czynna	Nazwa produktu oryginalnego	Formulacja	Dostępność postaci generycznych
Karbamazepina	Tegretol	IR, tabletki, zawiesina	Tak
	Tegretol CR	CR, tabletki	Tak
Klobazam	Frisium	IR, tabletki	Nie
Klonazepam	Rivotril	IR, tabletki	Nie
Diazepam	Stesolid, Valium a.o.	IR, tabletki	Tak
Etosuksymid	Ethymal	EC, kapsułka	Nie
		IR, zawiesina	
Felbamat	Taloxa	IR, tabletki, zawiesina	Nie
Gabapentyna	Neurontin	IR, kapsułka, tabletki	Tak
Pregabalina	Lyrica	IR, kapsułka	Nie
Lamotrygina	Lamictal	IR, kapsułka, tabletki, tabletki rozpuszczalne	Tak
Lewetiracetam	Keppra	IR, tabletki, płyn doustny	Nie
Nitrazepam	Mogadon, Apodorm, Insomin, Remnos a.o.	IR, tabletki	Tak
Okскарbazepina	Trileptal	IR, tabletki, zawiesina	Tak
Fenobarbital	Luminal, Fenobarbital	IR, tabletki	Tak <sup>a</sup>
Fenytoina	Diphantoine	IR, tabletki	Nie
Prymidon	Mysoline	IR, tabletki	Nie
Topiramát	Epitomax, Topamax, Topaz-25	IR, tabletki, kapsułka	Tak
Kwas walproinowy	Convulex, Depacon, Depakene, Depakine, Depakote, Divalproex, Epiject, Epilim, Epival, Orlept a.o.	IR, tabletki	Tak
		CR, tabletki	
		CR granulki	
		EC, kapsułka	
Wigabatryna	Sabril	IR, tabletki, granulki	Nie
Zonisamid	Zonegran	IR, kapsułka	Nie

IR – postać o natychmiastowym uwalnianiu, CR – postać o kontrolowanym uwalnianiu, EC – postać dojelitowa.

<sup>a</sup> W niektórych krajach oryginalne leki nie są dostępne na rynku.

osób chorych, które stanowią rzeczywistą populację docelową dla danych leków.<sup>5</sup> Nie opublikowano jak dotąd żadnych danych wskazujących, że względne różnice w biodostępności leków generycznych i oryginalnych są takie same u osób zdrowych i chorych.

Należy mieć jednak na uwadze podstawową zasadę stosowania leków generycznych, zakładającą, że gdy absorpcja substancji czynnej u osób zdrowych jest identyczna w odniesieniu do leku oryginalnego i generycznego (leki są biorównoważne), będzie również taka sama u chorych, u osób z niewydolnością nerek i wątroby, u osób starszych i młodych. We wszystkich przypadkach najważniejsze jest udowodnienie takiego samego stopnia absorpcji substancji czynnej. Po przedostaniu się substancji czynnej do krążenia, jej pochodzenie – z leku oryginalnego lub generycznego, nie odgrywa żadnej roli („substancja czynna nie zna swojego pochodzenia”). Wykazanie u poszczególnych pacjentów różnic w stężeniu leku, związanych z jego odmiennym metabolizmem lub wydzielaniem, nie utrudnia stwierdzenia biorównoważności, ponieważ zjawiska te w równym stopniu dotyczą zarówno leków generycznych, jak i oryginalnych. Leki generyczne i oryginalne pozostają więc w tym wypadku terapeutycznie równoważne.

Kryteria biorównoważności obejmują również możliwość wystąpienia 56% wzrostu lub 36% spadku biodostępności przy zmianie jednej postaci leku generycznego na inną.<sup>4</sup> Sytuacja taka może być problemem szczególnie w odniesieniu do leków o wąskim zakresie terapeutycznym. Przy zastosowaniu ścisłych kryteriów statystycznych (90% przedział ufności pomiędzy 0,80 a 1,25), istnieje małe prawdopodobieństwo, aby spełniły je leki, których średnie arytmetyczne parametry biodostępności różnią się od wzorcowych o 10%. Nie jest to praktycznie możliwe w odniesieniu do leków, których parametry biodostępności wykazują różnice do 20%. Co więcej, według danych FDA, średnia różnica biorównoważności pomiędzy około 270 lekami generycznymi zarejestrowanymi w 1997 roku a ich oryginalnymi odpowiednikami wynosiła 3,5%.<sup>12</sup> Mimo że nie dokonano oficjalnych porównań, podobne dane dla Unii Europejskiej nie różnią się istotnie od publikowanych przez FDA. Dyskusyjny może być również arbitralny wybór 90%, a nie na przykład 85% lub 99% przedziału ufności. Pomimo arbitralności tej decyzji, długoterminowe doświadczenia w stosowaniu leków generycznych wskazują, że taki przedział ufności jest na ogół wystarczający dla osiągnięcia skutecznej i bezpiecznej substytucji leków oryginalnych. Zdarzają się reakcje nadwrażliwości na niektóre składniki,<sup>7</sup> ale są to sytuacje wyjątkowe.

Na uwagę zasługuje również kwestia zamiany leku generycznego na inny generyk. Ocena leków generycznych opiera się na porównaniu ich z produktem oryginalnym. Skutki częstych w praktyce klinicznej zmian jednego generyku na inny nie są szczegółowo badane i teoretycznie mogą wiązać się z istotnymi różnicami w biorównoważności. Biorąc jednak pod uwagę średnią różnicę biodostępności pomiędzy lekiem generycznym a oryginalnym rzędu 3,5%, możliwość taka jest mało prawdopodobna.<sup>12</sup> Anderson i wsp.<sup>13</sup> w doniesieniu poświęconym zamianie jednego generyku na inny, stwierdzają, że różnice w biodostępności teoretycznie są możliwe, gdy farmakokinetyka jednego z generyków znajduje się blisko jednej z granic dopuszczalnego zakresu (np. 0,90), a drugiego – blisko granicy przeciwnej (np. 1,10). Takie sytuacje zdarzają się jednak rzadko. Badania w tym zakresie prowadzone są obecnie przez Duńską Agencję Leków (Dutch Medicines Agency), która porównuje dane dotyczące ekspozycji różnych generycznych leków przeciwpadaczkowych (na przykład topiramatu i gabapentyny). Analizie podlegają wszystkie badania nad biorównoważnością, których skutkiem była akceptacja leku generycznego, a w których przedziały ufności wynosiły 90%. Dla topiramatu, na podstawie dziewięciu badań nad biorównoważnością, średni stosunek parametrów AUC i  $C_{max}$  wynosił odpowiednio  $1,014 \pm 0,014$  i  $1,000 \pm 0,042$ . Dla gabapentyny (800 mg) średni stosunek AUC w trzech badaniach wynosił  $0,988 \pm 0,018$ , a  $C_{max}$  –  $0,988 \pm 0,25$ . Wstępne wyniki badań nad różnymi lekami generycznymi wskazują, że w prawie wszystkich przypadkach 90% przedziały ufności zawierają się w zakresie 80-125 (doniesienia nie opublikowane).

Ze względu na mniejsze doświadczenie klinicystów w stosowaniu leków generycznych, są one często darzone mniejszym zaufaniem od produktów oryginalnych. Wpływ na to zjawisko mają także różnice w kształcie i kolorze postaci generycznych i oryginalnych, które mogą wzbudzać wątpliwości u pacjentów i przepisujących leki lekarzy. Częsta zmiana marki generyków, której przyczyną może być aktualna dostępność leków w aptekach oraz polityka refundacyjna prowadzona przez towarzystwa ubezpieczeniowe może okazać się niekorzystna, ponieważ brak zaufania pacjenta do prowadzonej farmakoterapii częścię wiąże się z niewypełnianiem zaleceń lekarza prowadzącego. W opinii autorów niniejszego artykułu problem ten zasługuje na szczególną uwagę ze strony farmaceutów zaopatrujących apteki.

Problem stosowania generycznych leków przeciwpadaczkowych nie jest nowy, ponieważ wiele z nich (np. karbamazepina i kwas walproinowy) jest na rynku od dłuższego czasu. Karbamazepina była pierwszym generycznym lekiem przeciwpadaczkowym wzbudzającym wiele wątpliwości,<sup>14</sup> dlatego, duńska instytucja regulująca obrót lekami (Dutch Regulatory Agency) przeprowadziła szczegółowe badania farmakokinetyczne i kliniczne, w których tzw. starsze generyki karbamazepiny porównano z oryginalnym Tegretolem.<sup>15,16</sup> Wyniki wykazały, że farmakokinetyka karbamazepiny i jej metabolitów nie różniła się istotnie w odniesieniu do Tegretolu i postaci generycznych. Co więcej, nie rejestrowano różnic w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości i zaburzeń funkcji poznawczych.

Od kwietnia 2008 roku holenderskie Centrum Nadzoru Farmakologicznego, LAREB, otrzymało 2103 zgłoszenia dotyczące problemów związanych ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jedynie w 23 przypadkach za możliwą przyczynę zgłoszenia uznano zamianę leku oryginalnego na generyczny. Uspokaja fakt, że w ciągu kilku lat liczba zgłoszeń dotyczących problemów z zamianą leku oryginalnego na generyczny była bardzo mała. Zaleca się, aby wszystkie działania niepożądane, których możliwą przyczyną jest substytucja generykami, były zgłaszane do narodowych ośrodków nadzoru farmakologicznego. Tylko wtedy możliwa będzie odpowiednia kontrola nad lekami generycznymi i identyfikacja problemów związanych z farmakoterapią.

Większość danych dotyczących substytucji leków przeciwpadaczkowych oparta jest na badaniach ankietowych. W jednym z nich, przeprowadzonym w Austrii, Niemczech i Szwajcarii, 50% neurologów zgłosiło co najmniej jeden problem związany z zamienianiem oryginalnych leków przeciwpadaczkowych. W badaniu tym nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem substytutów a zmianą częstości napadów padaczkowych.<sup>17</sup> Ocenie poddano również częstość powrotów do leków oryginalnych, po próbie zamiany na lek generyczny.<sup>18</sup> Wyniki tych badań wskazują, że do skutecznej zamiany leku oryginalnego na generyczny konieczna jest odpowiednia akceptacja ze strony pacjenta, lekarza i farmaceuty. Tylko w nielicznych przypadkach stwierdzono zmniejszenie stężenia substancji czynnej w surowicy krwi po włączeniu do leczenia ankiety. W wielu publikacjach przedstawiono wyniki badań ankietowych dotyczących problemów związanych z zastąpieniem leków oryginalnych generycznymi.<sup>17,19-21</sup> Badania te bez wątpienia pozwalają uzyskać informację na temat opinii pacjentów i lekarzy o preparatach generycznych. Nie wykazują natomiast rzeczywistych różnic i związków przyczynowo-skutkowych, na przykład między zastosowaniem zamienników a częstością występowania napadów padaczkowych. Autorzy niniejszego artykułu uważają, że badania ankietowe nie odzwierciedlają wszystkich problemów związanych z lekami generycznymi. Szczegółowa ocena różnic pomiędzy lekami oryginalnymi i generycznymi wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań. Niedawno Zachry i wsp.<sup>22</sup> w badaniu porównawczym wykazali na przykład, że pacjenci, u których napad padaczkowy wymagał hospitalizacji, pobytu w oddziale ratunkowym lub wezwania pogotowia, o 81% częściej leczeni byli lekami generycznymi, w porównaniu do chorych, u których nasilenie objawów wymagało jedynie wizyt ambulatoryjnych. W badaniu tym, większość (około 40% pacjentów) otrzymywała generyczne postacie zonisamidu, niedostępnego jeszcze na terenie Unii Europejskiej. Mimo że badanie porównawcze nie pozwala ocenić związku przyczynowo-skutkowego, wyniki te wskazują na konieczność prowadzenia dalszych szczegółowych badań. Próby takie powinny być prowadzone w sposób randomizowany i zaślepiony w celu dodatkowej oceny wpływu akceptacji leku generycznego na wynik kliniczny. Dlatego inicjatywa Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego dotycząca przeprowadzenia prospektywnych i zaślepionych badań tego typu spotkała się uznaniem.<sup>23,24</sup>



## Inne przyczyny napadów padaczkowych w trakcie farmakoterapii

Wzmocniona podatność na napady padaczkowe może być spowodowana interakcjami lekowymi lub odstawieniem innych leków dotąd stosowanych. Na przykład, karbamazepina jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4,<sup>25</sup> kwas walproinowy przez UDP-glukuronozylotransferazę (UGT) 2B7,<sup>26</sup> a fenytoina przez cytochrom P450 2C9.<sup>27</sup> Dlatego inhibicja lub indukcja tych enzymów przez inne leki może wpływać na skuteczność farmakoterapii przeciwpadaczkowej. Co więcej, większość leków przeciwpadaczkowych to induktory enzymów wątrobowych. Fakt ten w znacznym stopniu utrudnia przewidywanie interakcji lekowych, szczególnie w przypadku stosowania politerapii przeciwpadaczkowej (Patsalos i wsp.<sup>28</sup>).

Dobrym przykładem złożoności tych interakcji jest lamotrygina, która wpływa na estrogenowy komponent środków antykoncepcyjnych, w sposób zależny od cyklu.<sup>29,30</sup> Co więcej, farmakokinetyka leków przeciwpadaczkowych ulega znacznym zmianom w czasie ciąży,<sup>31-33</sup> co najlepiej ilustruje przykład lewetiracetamu.<sup>34</sup>

Poza kwestiami farmakologicznymi, ogromne znaczenie dla częstości występowania napadów padaczkowych ma wypełnianie przez chorych zaleceń lekarskich. Chorzy na padaczkę nie zawsze stosują się ściśle do zaleceń. Wydaje się, że w niektórych przypadkach może to być spowodowane brakiem zaufania do generycznych leków przeciwpadaczkowych.<sup>35</sup> Dlatego w celu ograniczenia niepokoju pacjentów, nie jest zalecana częsta zmiana marek stosowanych generyków.

Handoko i wsp.<sup>36</sup> wykazali, że pacjenci, którzy poza farmakoterapią przeciwpadaczkową przyjmują jeszcze inne leki, 5-krotnie częściej wymagają hospitalizacji związanych z padaczką. Choć ścisły związek przyczynowo-skutkowy wymaga dokładnego potwierdzenia, jest dobrą ilustracją złożoności problemu. W opinii autorów niniejszej publikacji, farmakologiczny związek przyczynowy pomiędzy zmianą leku oryginalnego na generyczny, lub generyku na inny a wzrostem częstości napadów padaczkowych jest mało prawdopodobny.

## Podsumowanie

Wymogi dotyczące biorównoważności są bardzo restrykcyjne i stanowią podstawę określenia równoważności terapeutycznej pomiędzy produktami oryginalnymi i generykami. Zmiana leku oryginalnego na generyczny wydaje się być bezpieczna i nie stanowi wytłumaczenia dla ewentualnej zmiany częstości lub wzorca napadów padaczkowych. Wpływ na częstość napadów padaczkowych mogą mieć inne przyczyny, takie jak farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne interakcje lekowe. Inną ważną przyczyną może być niewypełnianie zaleceń lekarskich z powodu ograniczonego zaufania do leku ge-

nerycznego. Należy unikać częstej zmiany leków generycznych ze względu na niekorzystny wpływ takiego postępowania na wypełnianie zaleceń.

Istnieją duże różnice między liczbą zgłaszanych działań niepożądanych związanych z substytucją generyczną, i powszechną opinią w tym zakresie. Zgłaszanie działań niepożądanych przez lekarzy i farmaceutów jest szczególnie istotne, ponieważ umożliwia sprawne podjęcie stosownych środków zapobiegawczych. Dzięki temu lekarz i farmaceuta przyczyniają się do właściwego nadzoru nad lekami generycznymi, co ułatwia optymalne prowadzenie pacjentów z padaczką.

© Antony 2009. Reprinted with kind permission from Springer Science + Business Media: Journal of Neurology, Requirements for generic anti-epileptic medicines: a regulatory perspective, Volume 256, December 2009, 1966-1971, Marc Maliepaard, Yechiel A. Hekster, Arnoud Kappelle, Eugène P. van Puijenbroek, André J. Elferink, Jan Welink, Christine C. Gispens-de Wied and Frits J.F. Lekkerkerker.

## PIŚMIENNICTWO

- Maliepaard M, Hekster YA, Kappelle A (2008) Eisen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen aan generieke anti-epileptica. Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 109: 34-40 (in Dutch)
- Welty TE (2007) Pharmacy and generic substitution of antiepileptic drugs: missing in action? Ann Pharmacother 41: 1065-1068
- Berg MJ (2007) What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. Neurology 68: 1245-1246
- Heany DC, Sander JW (2007) Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. Lancet Neurol 6: 465-468
- Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K et al (2004) Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. Neurology 63: 1494-1496
- Makus KG, McCormick J (2007) Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. Clin Ther 29: 334-341
- Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G (2006) Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 15: 165-176
- Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW (2007) Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Neurology 68: 1249-1250
- Epilepsy. Guideline for diagnostics and treatment. The Netherlands Society of Neurology and the Dutch League against Epilepsy, 2006 (in Dutch)
- Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. EMEA, London, 26 juli 2001. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>. Accessed 28 May 2009
- Note for Guidance on the investigation on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation). CPMP/EWP/280/96. EMEA, London, 28 juli 1999. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/028096en.pdf>. Accessed 28 May 2009
- Henney JE (1999) From the Food and Drug Administration. JAMA 282: 1995
- Anderson S, Hauck WW (1996) The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. Int J Clin Pharmacol Ther 34: 369-374
- For and against generic prescribing. Drug Ther Bull 1987; 25: 93-95
- Olling M, Mesinga TT, Barends DM et al (1999) Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. Biopharm Drug Dispos 20: 19-28
- Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J et al (1998) Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. Eur J Clin Pharmacol 54: 185-192
- Krämer GJ, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW (2007) Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. Epilepsia 48: 609-611
- Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE (2007) Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia 48: 464-469
- Wilner AN (2004) Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behav 5: 995-998

20. Berg MJ, Gross RA (2006) Physicians and patients perceive that generic drug substitution of anti-epileptic drugs can cause breakthrough seizures—results from a U.S. survey. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1–5; San Diego, CA. Abstract 2.105
21. Markus K (2006) Generic substitution of antiepileptic drugs—preliminary observational reports of lamotrigine switching in Canada. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1–5; San Diego, CA. Abstract 2.219
22. Zachry WM III et al (2008) Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 50: 493–500
23. AES calls for definitive study to examine antiepileptic drug substitution. *Cassels C. Medscape Medical News* 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/566840>. Accessed 28 May 2009
24. AES. The substitution of different formulations of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy. <http://www.aesnet.org/index.cfm?objectid=77B10758-E7FF-0F41-2C82BE234AB8CD24>. Accessed 28 May 2009
25. Kerr BM, Thummel KE, Würden CJ et al (1994) Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10, 11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 47: 1969–1979
26. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B (2003) The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 65: 1441–1449
27. Miners JO, Birkett DJ (1998) Cytochrome P450 2C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 45: 525–538
28. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM (2002) The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 43: 365–385
29. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL (2001) Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 47: 151–154
30. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T (2003) Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 61: 570–571
31. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rummel R (2002) Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 59: 251–255
32. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN et al (2004) The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 62: 292–295
33. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J et al (2004) Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 63: 571–573
34. Tomson T, Palm R, Källén K et al (2007) Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 48: 1111–1116
35. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V (2002) The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 3: 338–342
36. Handoko KB, Zwart-van Rijkom JE, Hermens WA, Souverein PC, Egberts TC (2007) Changes in medication associated with epilepsy-related hospitalisation: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16: 189–196

## Komentarz

Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

Tak się ostatnio składa, że na łamach *Neurologii po Dyplomie* powracamy do pewnych tematów, ale wydaje mi się, że właśnie do tych, które mają istotne znaczenie z punktu widzenia codziennej praktyki lekarskiej. Takim problemem jest stosowanie leków odtwórczych u pacjentów z padaczką. Punktem wyjścia do ponownej dyskusji jest artykuł grupy holenderskich autorów Maliepaarda i wsp., który omawia to zagadnienie z punktu widzenia biodostępności i zagadnień farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwpadaczkowych. Temat nie jest nowy i jak Państwo pamiętacie Fundacja Epileptologii i Polskie Towarzystwo Epileptologii od 2004 roku organizowało sesje poświęcone tej tematyce. Ukazało się wiele artykułów dotyczących stosowania i zasad, jakimi w tej kwestii powinniśmy się kierować. W Polsce z inicjatywy Fundacji Epileptologii powołana została grupa farmakologów, neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Grupa ta na podstawie przeglądu publikacji i doświadczeń własnych przygotowała obszerną publikację, poprzedzoną spotkaniem i dyskusją nad zagadnieniami zamiany leków oryginalnych na odtwórcze i odwrotnie w aspekcie biofarmaceutycznym, farmakologicznym, klinicznym i ekonomicznym. Wyniki zostały opublikowane (Majkowski i wsp., 2004) i stały się podstawą do szerszej dyskusji na konferencji „Ekonomiczne Aspekty Leczenia Padaczki”, która odbyła się w lutym 2005 roku.

Autorzy choć wskazują na istotność utrzymania ciągłości stosowania leku, zarówno oryginalnego, jak i odtwórczego, stawiają jednocześnie tezę, że nieznanomość tematu leków odtwórczych prowadzi do znanego zjawiska, jakim jest mniejsza wiara w skuteczność tych preparatów. Wskazują, że czas stosowania leków odtwórczych nowej generacji jest już długi, a nie ma istotnych danych zdecydowanie mówiących o ryzyku takiego postępowania.

Z punktu widzenia klinicysty istotna jest odpowiedź na pytanie, czy jeżeli lek odtwórczy i oryginalny są równoważne w zakresie biodostępności, to czy jednocześnie oznacza to, że wywierają taki sam efekt kliniczny. Nie wystarczy chyba jednak stwierdzenie o równoważnej biodostępności, ponieważ w badaniach tych biorą udział zdrowi ochotnicy i zakłada się, że dane uzyskane w ten sposób można ekstrapolować na populację osób z padaczką. A przecież istnieją

istotne różnice pomiędzy populacjami osób zdrowych i chorych. Pacjenci z padaczką przyjmują często liczne dodatkowe preparaty, mogące zaburzać metabolizm i dystrybucję podanego leku. Brakuje danych na temat równoważności biodostępności leków u pacjentów przyjmujących dodatkowe leki, jak również brakuje danych dotyczących dzieci i osób w podeszłym wieku. Ponadto badania biodostępności prowadzone są po zastosowaniu pojedynczych dawek leku. Tęgo rodzaju ocena różni się znacznie od praktyki klinicznej, w której celem jest osiągnięcie możliwie stałego stężenia w surowicy krwi. Ta trudność oceny stężenia leku w stanie stacjonarnym na podstawie jego farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki dotyczy głównie leków o farmakokinetyce nieliniowej (np. fenytoina), lub o farmakokinetyce zależnej od czasu stosowania leku (np. autoindukcja metabolizmu karbamazepiny). Mimo że większość produktów odtwórczych może być traktowana jako równoważne lekom oryginalnym, to jest jednak pewna grupa leków, która może stwarzać problemy w osiągnięciu biorównoważności. Leki te charakteryzują się małą rozpuszczalnością w wodzie, wąskim oknem terapeutycznym i nieliniową kinetyką. Do takiej grupy leków należą: karbamazepina, fenytoina i kwas walproinowy.

Wiadomo, że w przypadku leków generycznych nie można bezpośrednio powoływać się w działalności promocyjnej na wyniki badania klinicznego z preparatem oryginalnym. A zatem, aby twierdząco odpowiedzieć na tak postawione pytanie należałoby przeprowadzić podobne badanie kliniczne z lekiem generycznym. Jak zwykle powinny o tym decydować odpowiednie badania, których w opinii autorów nie ma, a być powinny. Istotne jest, co podkreślają autorzy, aby stworzyć centralne rejestry, do których lekarze i farmaceuci mogli by zgłaszać objawy niepożądane związane z przestawianiem pacjentów na inną postać leku.

Warto pamiętać, że czasami firmy farmaceutyczne produkują generyki własnych preparatów. W tym przypadku proces produkcyjny bywa wspólny i istnieje tożsamość substancji pomocniczych, postaci i okresu trwałości. W takim przypadku zamiana leku oryginalnego na produkowany przez tego samego wytwórcę odpowiednik nie stanowi problemu.

Myślę, że ten artykuł, poza znanymi Państwu informacjami dotyczącymi zasad uznawania biodostępności leków, podkreśla ważną rzecz, a mianowicie, że warto zawsze pamiętać o aspekcie psychologicznym, ponieważ niedoinformowanie, niepokoje i nieznanomość leków mogą prowadzić do przyjmowania ich niezgodnie z zaleceniami lekarza, a to jest czynnik bez żadnej wątpliwości wpływający na ryzyko pogorszenia kontroli napadów. W tym kontekście autorzy zwracają szczególną uwagę, że powinno unikać się częstego zmieniania leku odtwórczych. Kolejny punkt, który wyjaśniają autorzy tego artykułu to konieczność utrzymania

postaci (np. kontrolowane *vs* natychmiastowe uwalnianie) danego preparatu.

Poza rozważaniami czysto medycznymi warto na marginesie zwrócić uwagę, że w Polsce odsetek leków generycznych jest największy spośród krajów przestrzegających prawo patentowe. Około 65% rynku leków w Polsce stanowią leki odtwórcze. Wprowadzenie na rynki farmaceutyczne preparatów odtwórczych wiąże się z istotnym zmniejszeniem kosztów leczenia. Cena ich jest mniejsza, ponieważ producenci nie ponoszą olbrzymich kosztów badań klinicznych, stanowiących blisko 70% wydatków związanych z wprowadzeniem nowego leku na rynek. Należy jednak pamiętać, że większość leków, które wpływają na poprawienie komfortu życia pacjenta oferują innowacyjne firmy farmaceutyczne. Obie kategorie leków, odtwórcze i innowacyjne, są więc potrzebne.

W odniesieniu do chorych z nowo rozpoznaną padaczką leczenie można rozpocząć albo preparatem oryginalnym albo generycznym, dobranym stosownie do typu napadu. Lekarz może się kierować względami ekonomicznymi. Należy jednak podkreślić, że nie powinno się zmieniać preparatu, np. odtwórczego na inny odtwórczy, gdy nie ma ku temu istotnych przesłanek. Jeżeli zachodzi taka konieczność należy monitorować stan pacjenta i stężenie leku w surowicy krwi w przypadku leków konwencjonalnych. Myślę, że należy się zgodzić ze stanowiskiem Amerykańskiej Akademii Neurologii nie popierającej zamieniania leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z padaczką bez zgody lekarza prowadzącego. Przed zamianą leku należy poinformować o tym zarówno pacjenta, jak i lekarza oraz uzyskać ich zgodę niezależnie od tego, czy zamienia się lek oryginalny na generyk, czy jeden lek generyczny na inny.