

Originálne a generické lieky - bioekvivalencia, účinnosť a bezpečnosť v liečbe KV a metabolických ochorení



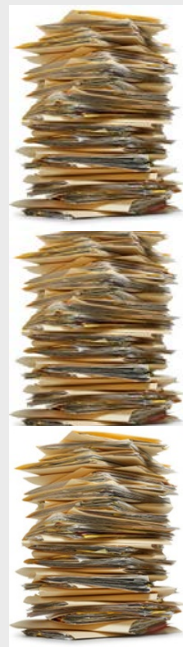
***Prof. MUDr. Viliam Bada, DrSc.
III. Interná klinika LF UK, Bratislava***

Vývoj originálneho vs generického lieku

Dokumentácia potrebná na zaregistrovanie lieku

Originálny liek

- **1. fáza – zdravý človek alebo zviera**
(dávka, **farmakokinetické a farmakodynamické** vlastnosti)
- **2. fáza – chorý človek alebo zviera**
(**terapeutická účinnosť a bezpečnosť**)
- **3. fáza – chorý človek alebo zviera**
(terapeutická účinnosť a bezpečnosť, spresnenie rozsahu **indikácii, kontraindikácii, interakcií, dávkovania a nežiaducich účinkov**)
- **4. fáza – chorý po registrácii**
(**nové poznatky o liečebných účinkoch**, nežiaducich účinkov, kontraindikácie, interakcie)

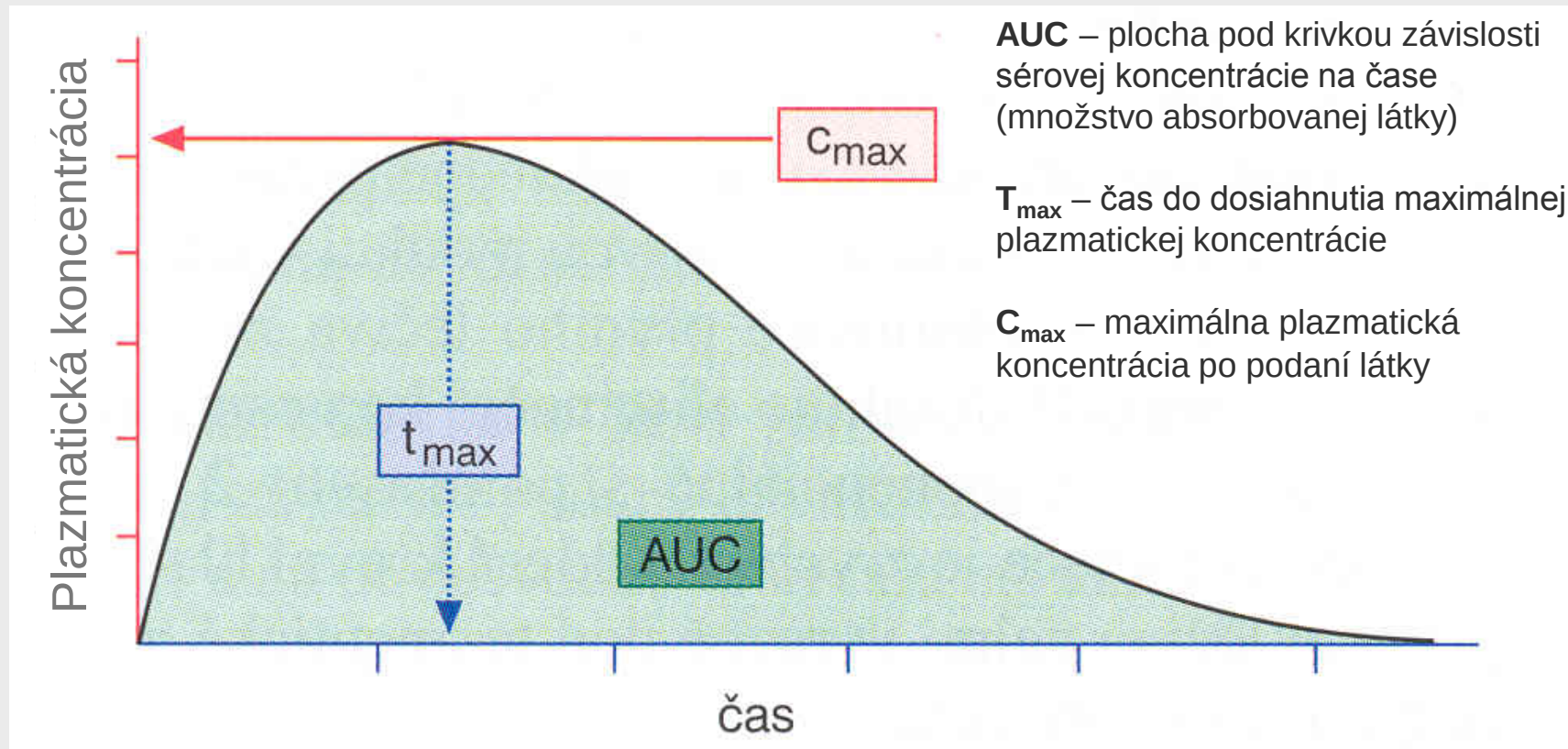


Generický liek

- **1 štúdia bioekvivalencie**
- odvolanie sa na publikované klinické dáta originálneho lieku

Parametre biologickej dostupnosti

Generiká sú definované ako ekvivalentné, ak sú ich farmakokinetické vlastnosti v 80-125% rozpätia originálneho produktu



Obmedzenia bioekvivalenčných štúdií

Zdraví dobrovoľníci

Predpokladá sa, že bioekvivalencia v populácii výlučne normálnych a zdravých dobrovoľníkov sa bude rovnať bioekvivalencii, účinnosti a tolerabilite v populácii pacientov

Populácia v **bioekvivalenčnej** štúdii:

- **18-24 zdravých dobrovoľníkov**, vek **18-55** rokov
- **bez inej medikácie**
- nefajčiari, normálna telesná hmotnosť a výška,
- **kontrolovaná diéta**

Populácia v reálnej klinickej praxi:

- pacienti s ICHS, AP
- polymedikácia
- rizikové faktory
- konkomitantné ochorenia

LIMITY bioekvivalenčných štúdií

Starší pacienti

Zmeny spojené s vekom - **Znížená detoxikačná a eliminačná kapacita**
(pečeň, obličky)

Komorbidity (DM,CHOCH,Artrózy,Depresie, Demencie, Poruchy zraku, Sluchu,
Polymedikácia , Polypragmázia, (liekové **interakcie**)

Jednorázové podanie lieku

- **väčšina liekov vyžaduje viacnásobné podanie na dosiahnutie ustáleného stavu**
- plazmatické koncentrácie dosiahnuté v takomto dávkovacom režime môžu byť vyššie ako po jednorázovom podaní lieku
- **žiadne údaje o možných následkoch nahromadenia aktívnych metabolitov**

Obmedzenia bioekvivalenčných štúdií

Ďalšie otázky

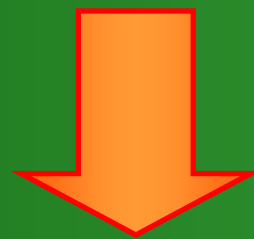
- rizika generického lieku **vnímané pacientom**
- **rozdiely vo vzhľade, veľkosti, farbe, a balení**
- rozdiely v obsahu pomocných látok
 - **neaktívne zložky** sa môžu odlišovať, ale musia sa vyskytovať v rovnakom pomere k aktívnej látke ako v originálnom lieku
 - **nie sú sledované v bioekvivalenčných štúdiách**
 - môžu viesť k rozdielnej klinickej účinnosti ovplyvnením **distribúcie, metabolizmu** a **absorbčných** parametrov lieku **rozdielna rozpustnosť**

AKÝ VÝZNAM MÁ ZAVEDENIE

PERINDOPRIL ARGINÍNU ?



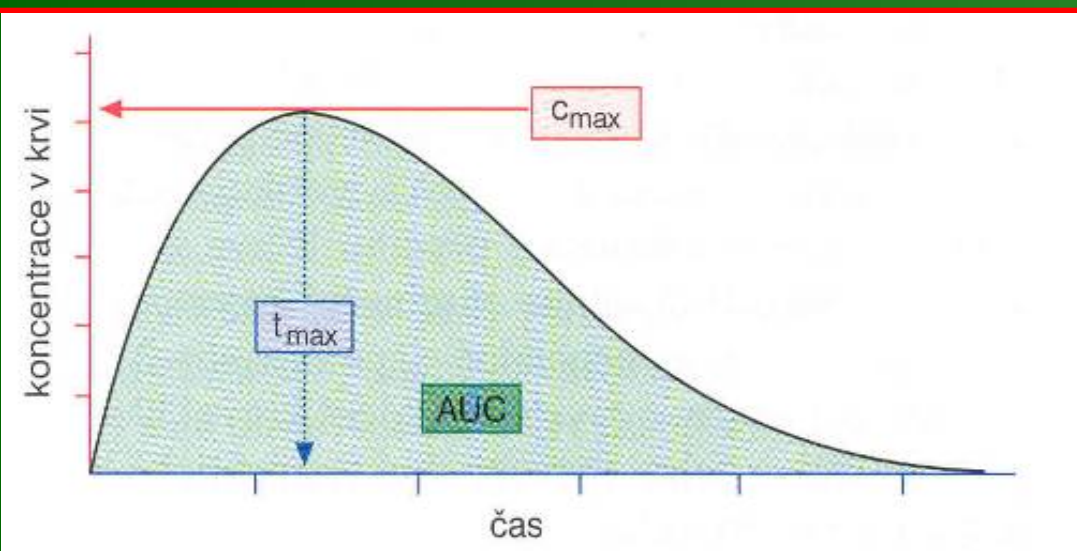
*Jedným z dôvodov je optimálna teplota
skladovania (shelf-life)*
perindopril erbumínu v rozpätí 20-25°C



**V prípade nedodržania týchto podmienok
dochádza k degradácii perindoprilu vo forme
erbumínu na neúčinnú látku**

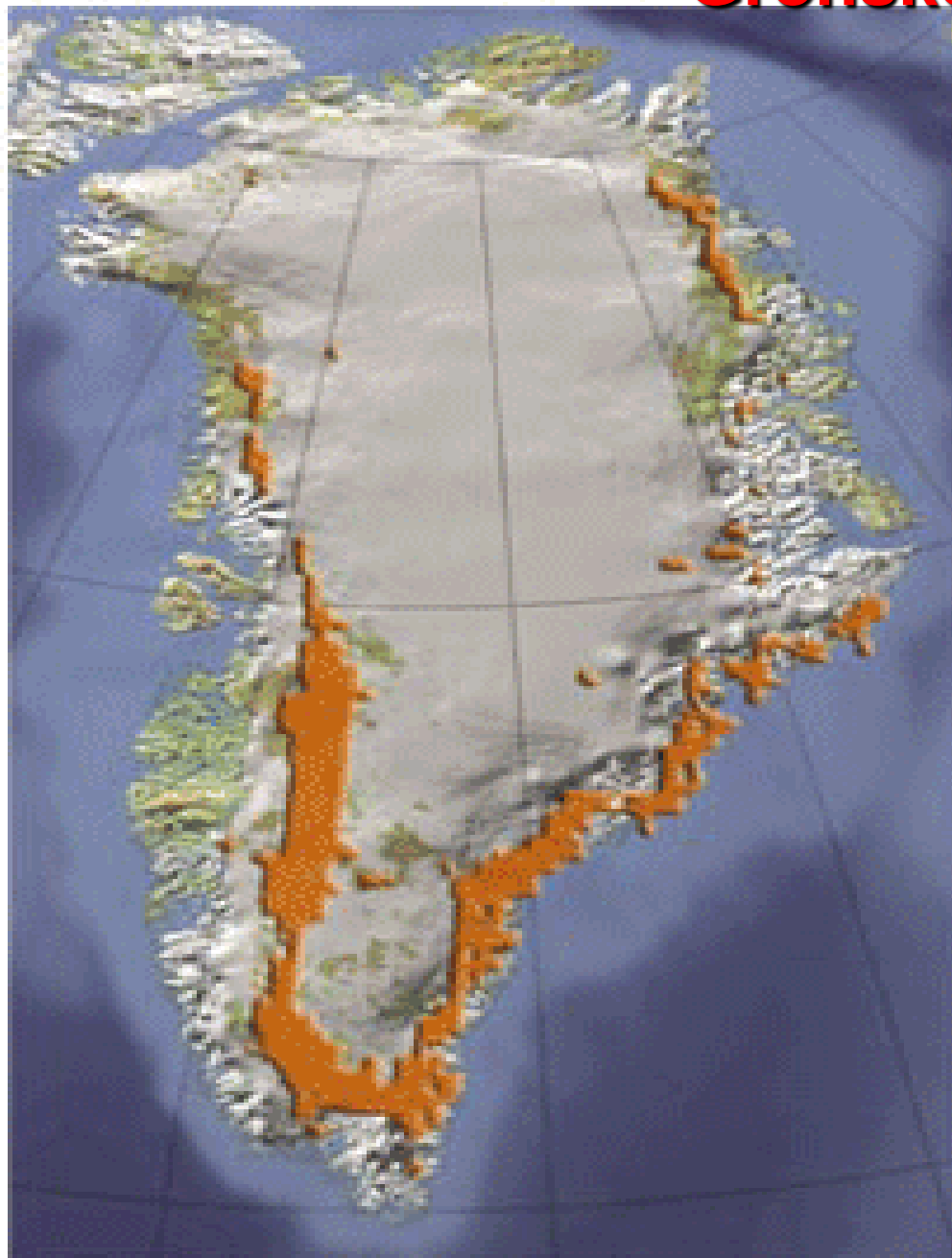
„Shelf life“ lieku je obdobie, počas ktorého farmakologická aktivita neklesne pod určenú hranicu. Liek je vhodný na použitie vtedy, ak **degradácia účinnej látky je nižšia ako 5%** a produkty degradácie nie sú toxické¹.

Generikum



stačí iba 80 % účinnosť
odvodená z koncentrácie
účinnej látky v plazme
(AUC, C_{max} , t_{max})
v porovnaní s originálom!

Grónsko v lete



1992



2002

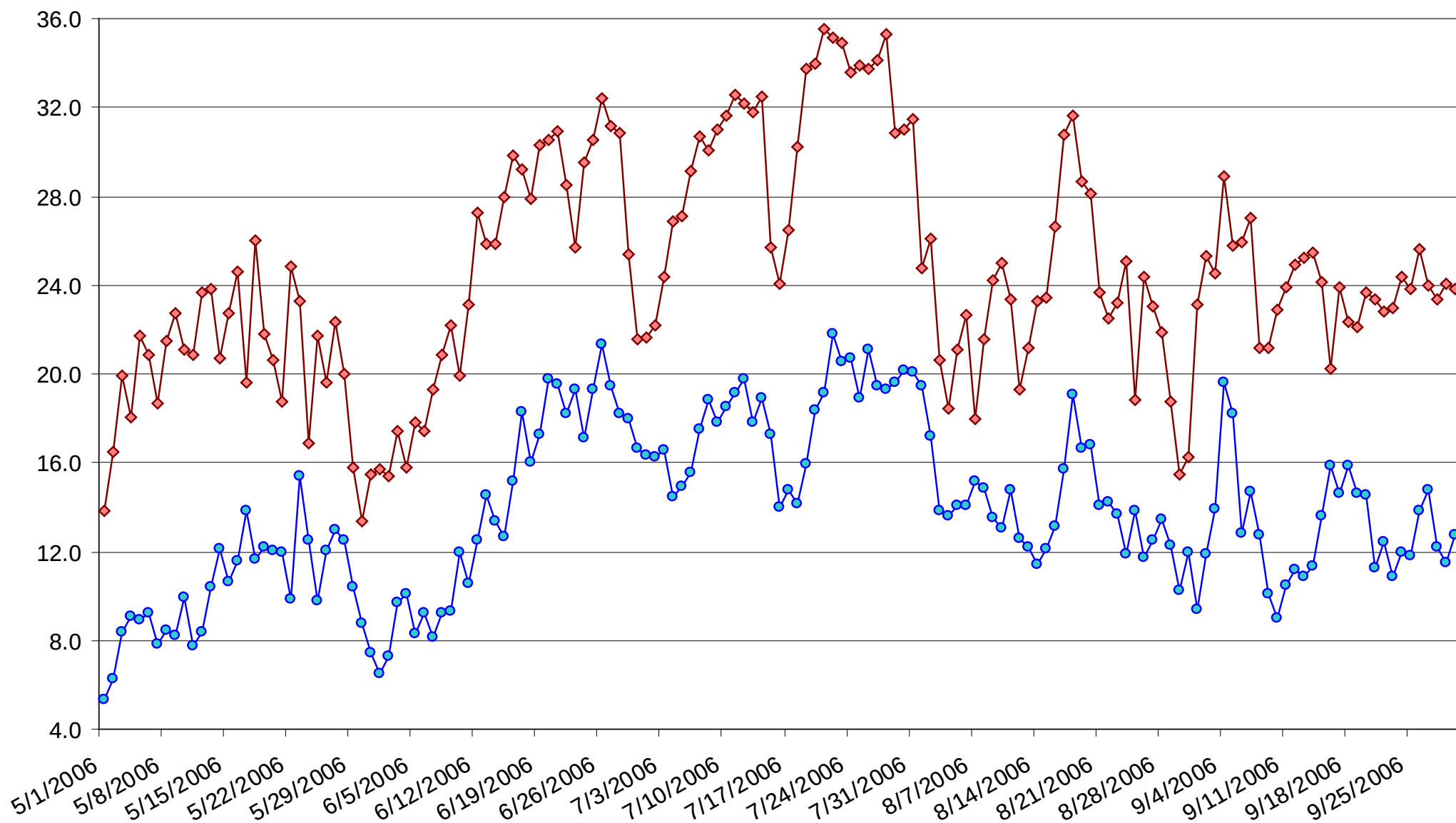
Hurikán Katrina nad Mexickým zálivom



Sea Surface Temperature



Maximálna a minimálna denná teplota vzduchu v Bratislave od 1.5. do 30.9. 2006



Domáce skladovanie liekov

- *väčšina bytov bez klimatizácie*
- *oblúbené skladovanie v kuchynskom kredenci*
- *vysoká teplota, vysoká vlhkosť*
v osobnom aute, počas státia môže teplota prekročiť 70°C



Význam zavedenia perindopril arginínu

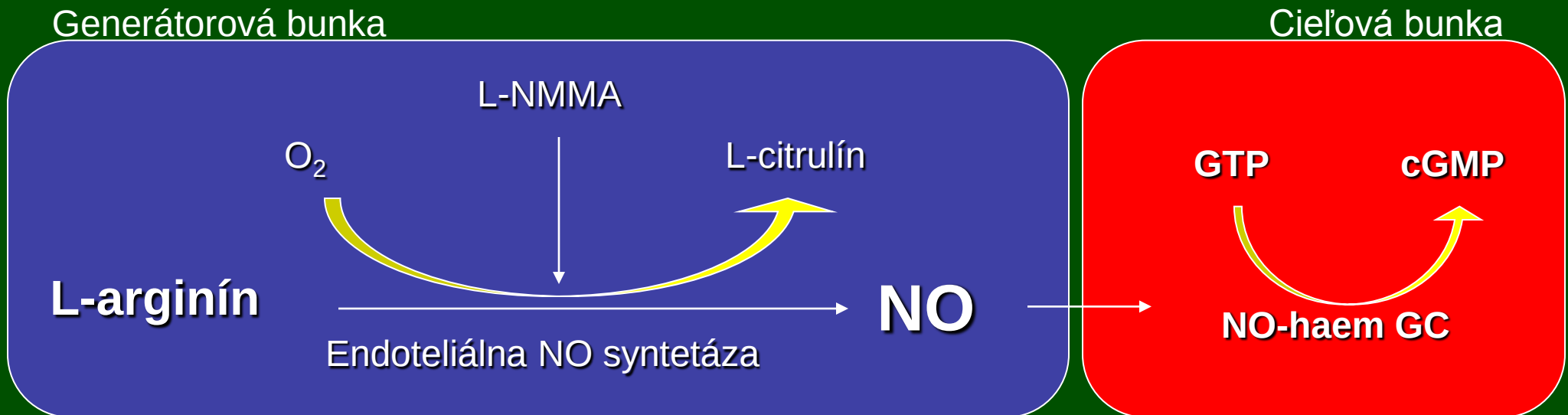
	Perindopril <i>erbumín</i> 4 mg (blister)	Perindopril <i>arginín</i> 5 mg (plastová liekovka)
Degradované produkty (%) • 25°C, 60% vlhkosť, 12 mesiacov • 30°C, 60% vlhkosť, 12 mesiacov • 40°C, 75% vlhkosť, 6 mesiacov	0,72 1,54 8,74	0,31 0,46 0,82
Zostatok liečiva (%) • 100°C, 2 dni, otvorený obal	< 1%	100%
Doba expirácie	2 roky	3 roky
Výskyt nežiaducich účinkov	16,7%	5,6%

10x menej

3x menej

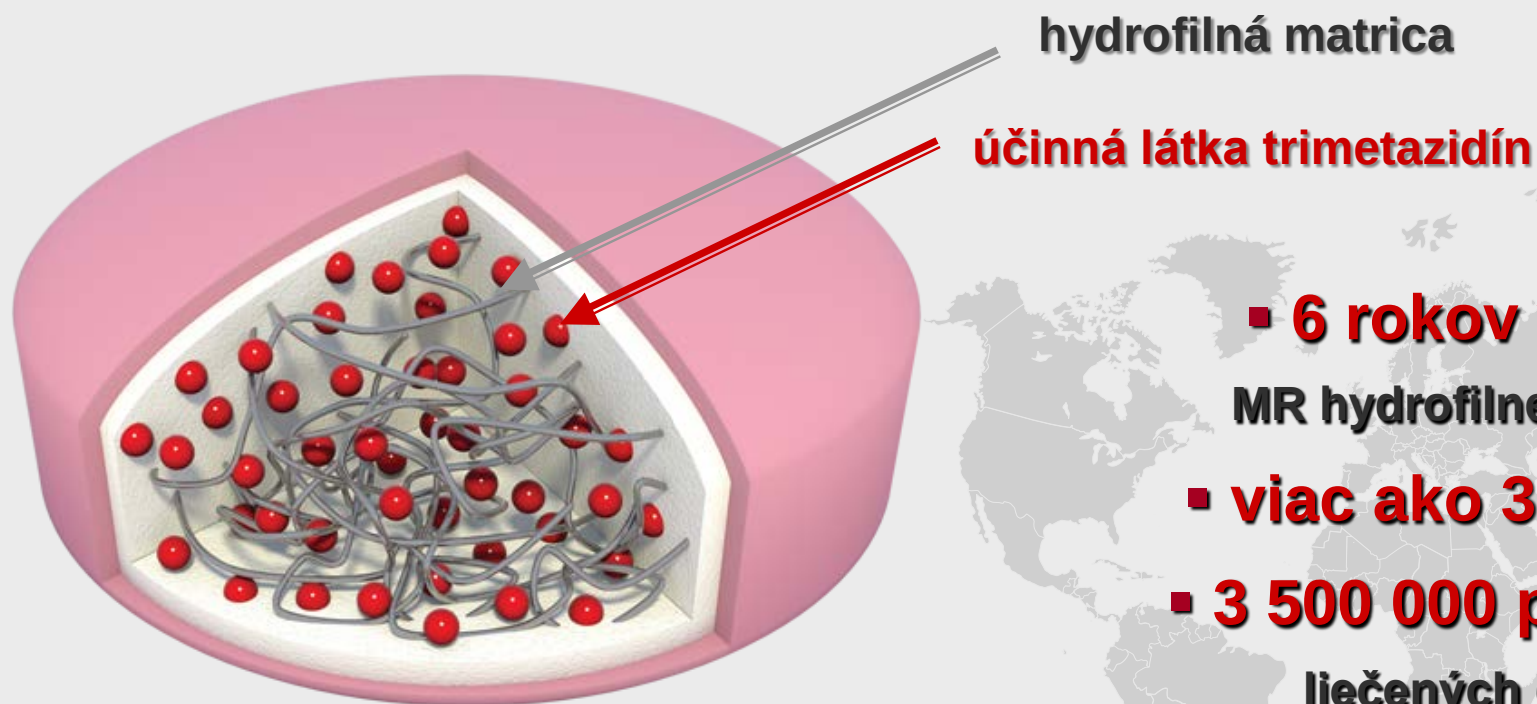
L-ARGINÍN

- *telu vlastná látka*
- *súčasť bielkovín všetkých foriem života*
- *za stresových situácií esenciálna aminokyselina*
- *neurotransmisia a imunomodulácia*
- *detoxikácia*
- *syntéza NO:*



Vývoj Preductalu MR

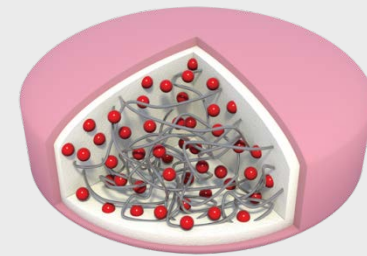
Patentom chránená matrica do roku 2029 => riadené uvoľňovanie



- **6 rokov vývoja**
MR hydrofilnej matrice
- **viac ako 300 štúdií**
- **3 500 000 pacientov**
liečených denne
vo viac ako 90 krajinách sveta

Predictal MR:

lepšia 24-hodinová kardiovaskulárna ochrana



4 x menej

záchvaty AP²

4 x viac

4 x menej

spotreba NTG²

4 x viac

2 tablety

dávkovanie

3 tablety

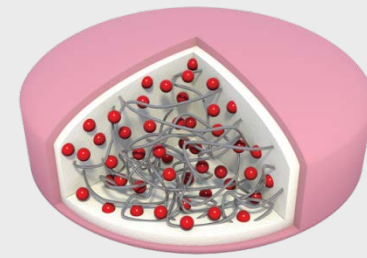


compliance

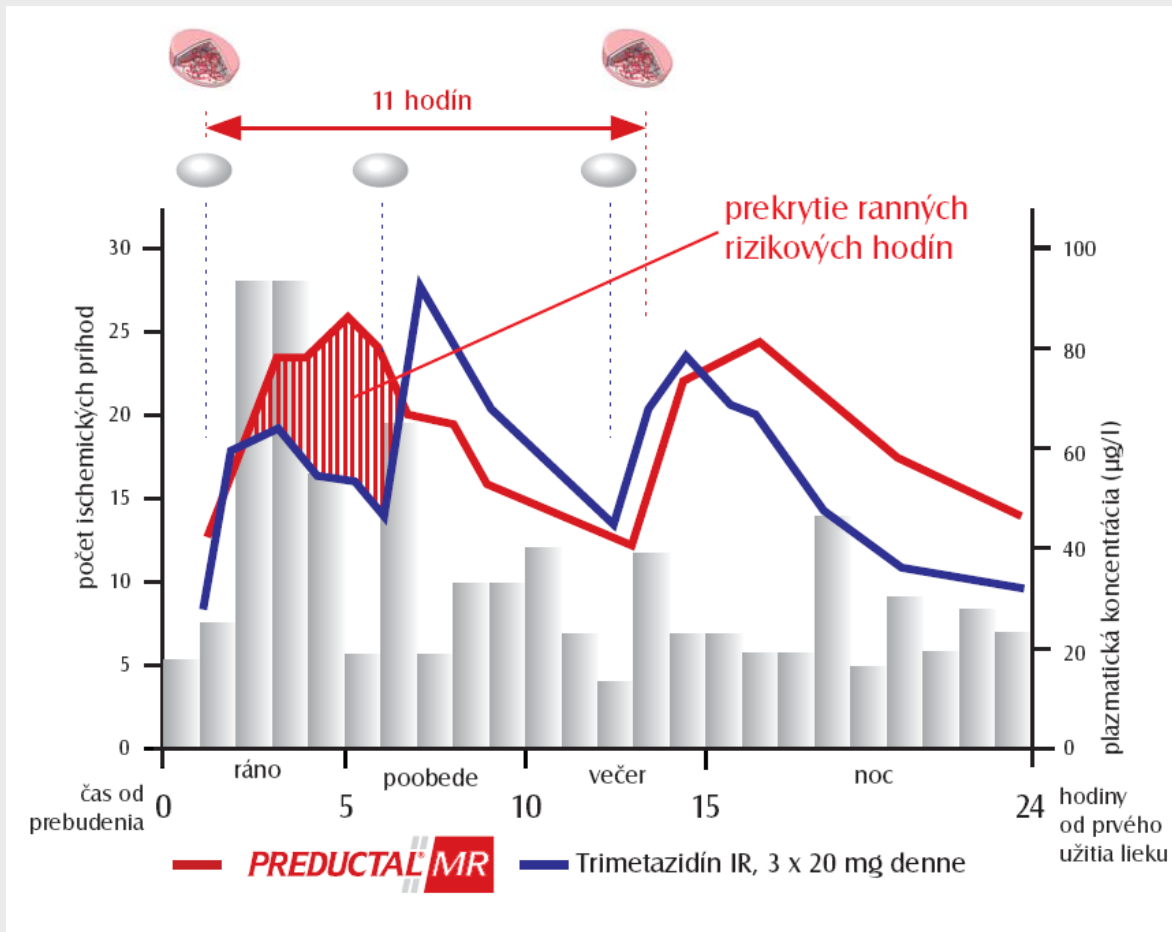


Preductal MR:

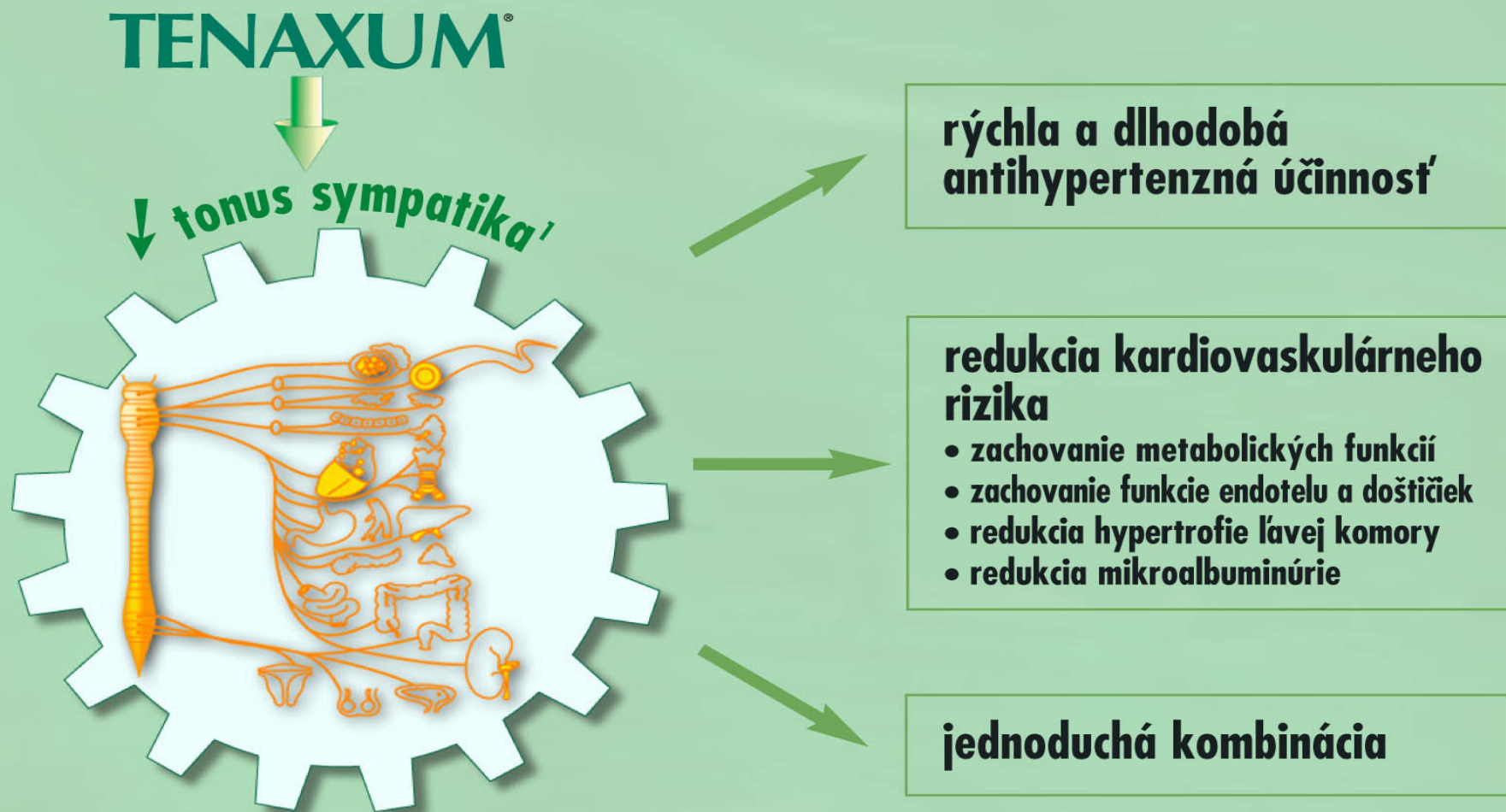
lepšia 24-hodinová kardiovaskulárna ochrana



Ustálená plazmatická koncentrácia 11 hod. vs 4 hod.



Tenaxum – ochrana pred škodlivým účinkom nadmernej aktivity sympatika





❖ **Potvrdená klinická účinnosť u pacientov s HT¹, DM², dyslipidémiou³, renálnou insuficienciou⁴, SZ¹, ICHS¹, MS⁵, HLK⁶**

❖ **Obsahuje vo vode rozpustný karboxymetylškrob sodný⁹**

❖ **Viac ako 20 000 pacientov v klinických štúdiách^{1,3,6,14-22}**

❖ **40 000 pacientov liečených v SR každý deň¹²**

Účinnosť

- 80 – 120% účinnosti odovodenej z koncentrácie účinnej látky v plazme (AUC, C_{max}, t_{max}) v protovnaní s originálom^{7,8}

Bezpečnosť

- Obsahuje vo vode nerozpustný krospovidón^{10,11}

Spoľahlivosť

- Jediná štúdia bioekvivalencie^{7,8}
- Jedno podanie lieku max. 36 zdravým dobrovoľníkom^{7,8}

NEOBSAHUJE KROSPVIDÓN

Literatúra: 1. Luccioni R, Presse Med. 1995; 24:1857-1864 2. Dupuy O, Bauduceau B, Mayandon H, J Cardiovasc Risk. 2000; 7: 57-61 3. Scemama M., Février B., Beucler I. et al., J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 26:S34-S39 4. Aparicio M, Dratwa M, El Espr N, a kol., Am J Cardiol. 1994; 74:43A-50A 5. Yildiz Gursel, Sargin Mehmet et al, Diabet Bilimi. 2003;1(2):71-76 6. Lengyel M., Farsang C., Current Medical Research and opinion, vol. 19, NO. 3, 2003, 205-217 7. Mayer O. Některá specifika problematiky generických kopií léčiv. Současná klinická praxe, 2004, 2:23-26. 8. Doležal T. Originální a generické léky. Medical Tribune, 2005, ročník 1, 8:6. 9. SPC Tenaxum 10. SPC Rilmex 11. SPC Rilmenidin Teva 12. IMS Dataview, 2011, Slovak Republic 13. Macdonald G. FDA finds excessive peroxide levels in Crospovidone batch. in-Pharma Technologist.com, 25-Oct-2010 14. Fillastre JP, Letac B, Galinier F, Am J Cardiol. 1988; 61:81D-85D 15. Beau B, Mahieux F, Paraire M. A kol., Am J Cardiol. 1988; 61:95D-102D 16. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M, Arch Mal Coeur Vaiss. 1989; 82:39-46 17. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Am J Cardiol. 1988; 61:76D-80D 18. Schwartz J, Chapuy P, Chignon JC, a kol; Expert report. 1986 19. Dallochio M., Gosse P. a kol., Presse Med. 1991; 20:1265-1271 20. Sadowski Z., Szwed H., Kuch-Wociał A., et al., J Hypertens. 1997 21. Galley P, Mandiet G, Michel JP, Am J Cardiol. 1988; 61:86D-90D 22. Pelemans W., Verhaeghe J., Greytens G. a kol. Am J Cardiol. 1994; 74:51A-57A.

Diaprel MR 60 mg

gliklazid



GLYKEMICKÁ KONTROLA
HbA_{1c} < 6,5%¹

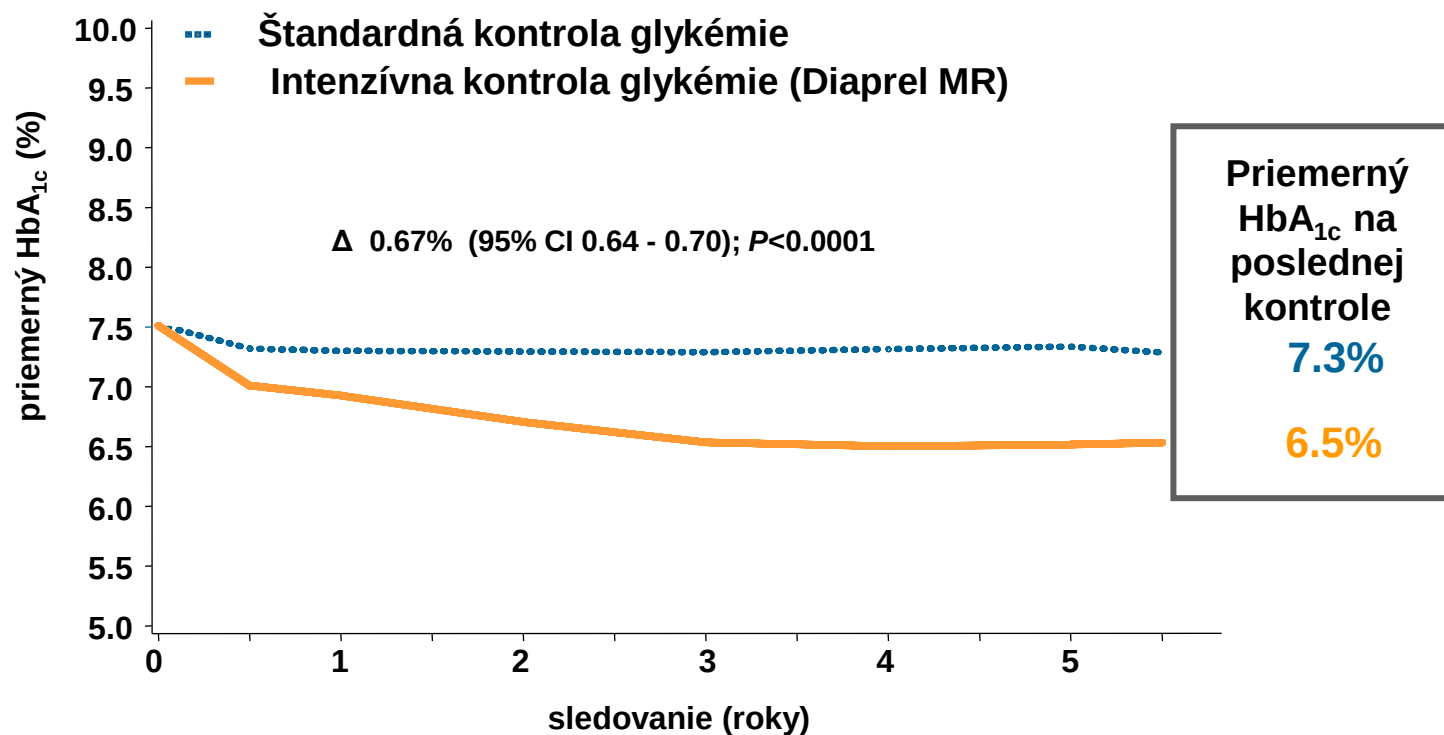
KARDIORENÁLNA
PROTEKCIA¹

BEZPEČNOSŤ¹

2x 60mg < 6,5%

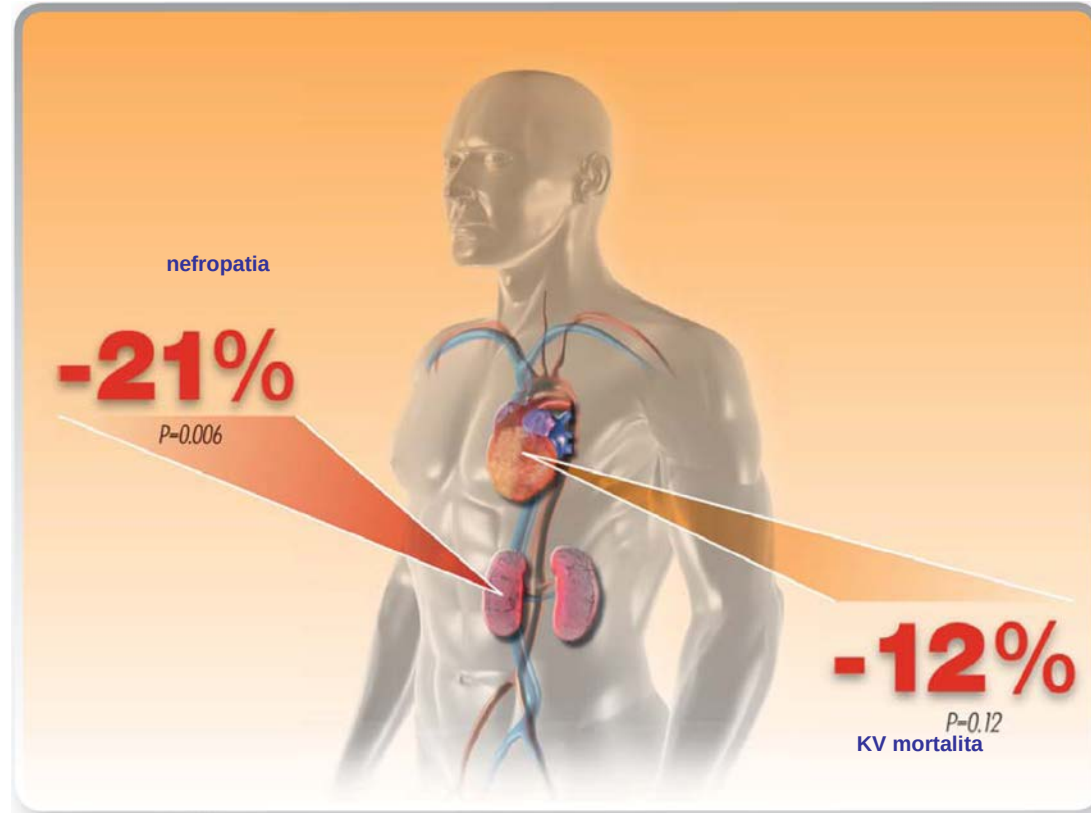
Intenzívna kontrola glykémie

Účinne a bezpečne dosiahnutá cieľová glykémia



Intenzívna kontrola glykémie postupnou titráciou Diaprelu MR

Závery štúdie Advance

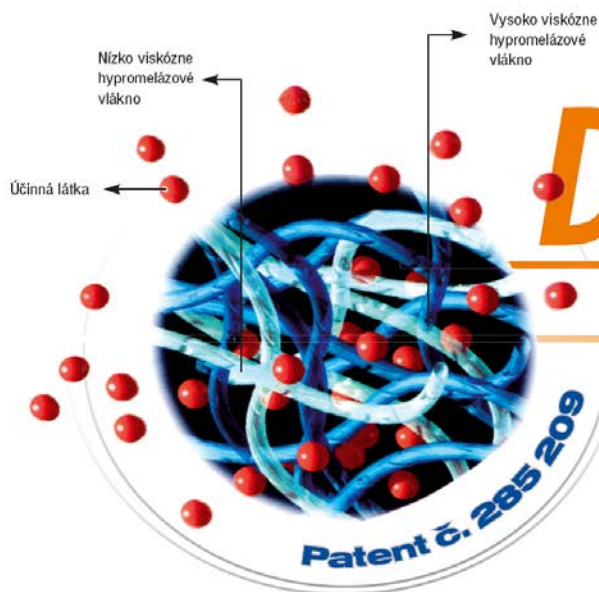


- 21% redukcia renálnych príhod ($P=0.006$)
- 9% redukcia mikroalbuminúrie ($P=0.018$)
- 30% redukcia makroalbuminúrie ($P<0.001$)

DIAPREL[®]MR 60mg

ADVANCE

**ORIGINÁLNA PATENTOM
CHRÁNENÁ HYDROFILNÁ MATRICA**



DIAPREL[®]MR
originálna matrica

**VLASTNOSTI MR FORMY
OSTANÚ ZACHOVANÉ AJ PO
ROZDELENÍ TABLETY**

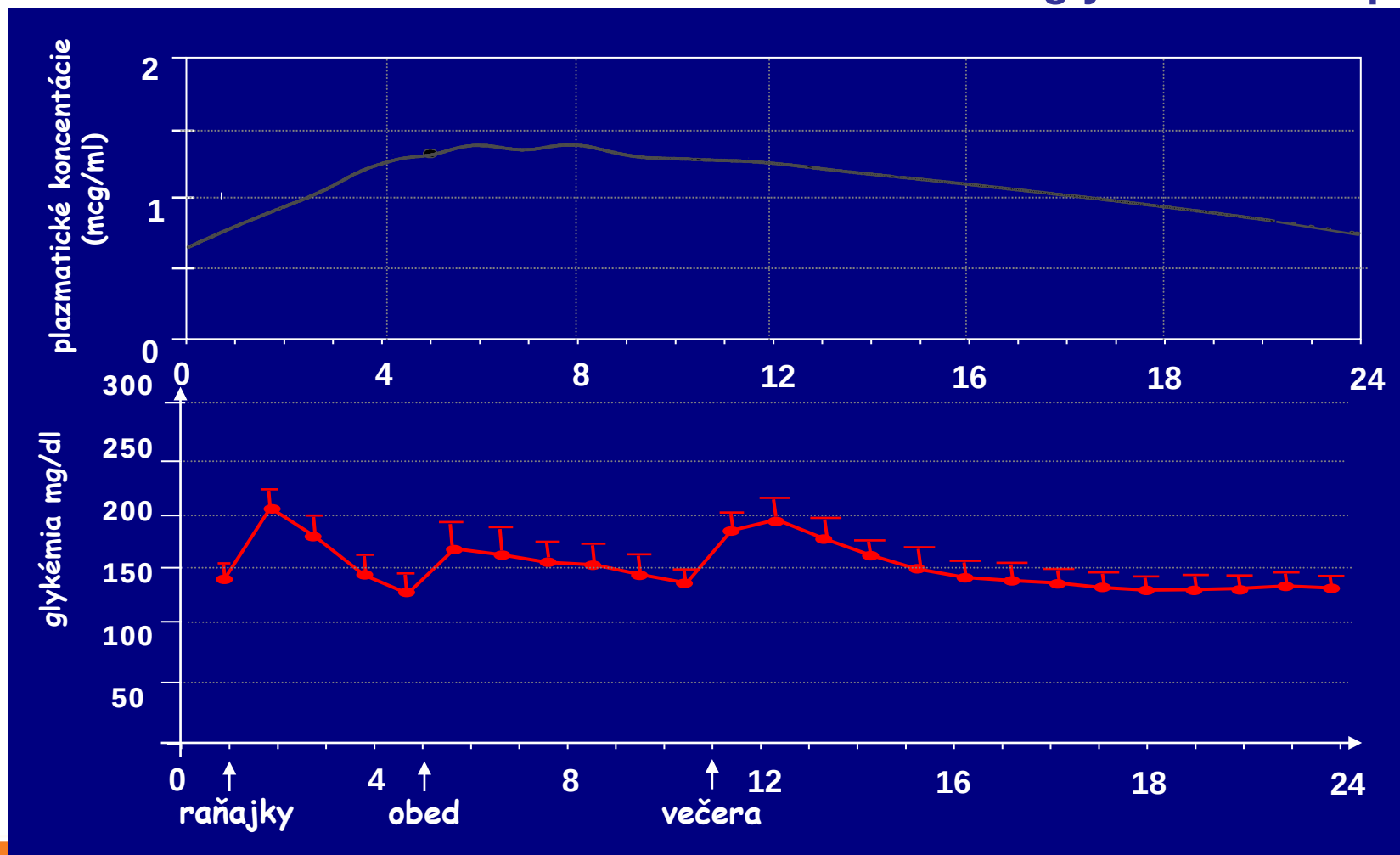
SEPARÁTNY RIADOK OD 1.10.2009 - ZÁKAZ GENERICKEJ SUBSTITÚCIE

2x60mg < 6,5%

DIAPREL[®]MR 60mg



Optimálna farmakokinetika prispôsobená 24-hod. glykemickému profilu diabetika¹



2x60mg < 6,5%

**Znaky spoločné s originálom:**

obsah účinnej látky

Znaky rozdielne:

1. Neidentická matrica
2. Výrobca generického lieku má k dispozícii len účinnú látku (vzorec), nie však presnú technológiu výroby originálneho lieku
3. Jediná štúdia bioekvivalencie
4. Stačí iba 80% účinnosť odvodená z koncentrácie účinnej látky v plazme v porovnaní s originálom?

ORIGINÁL vs GENERIKUM

