

Efektívna liečba kardiovaskulárnych ochorení so silou originálu

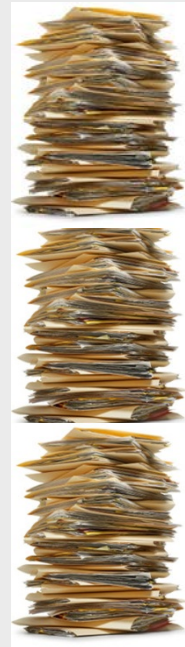


Vývoj originálneho vs generického lieku

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 – po registrácii**
(nové poznatky o liečebných účinkoch, nežiaducich účinkov, kontraindikácie, interakcie)

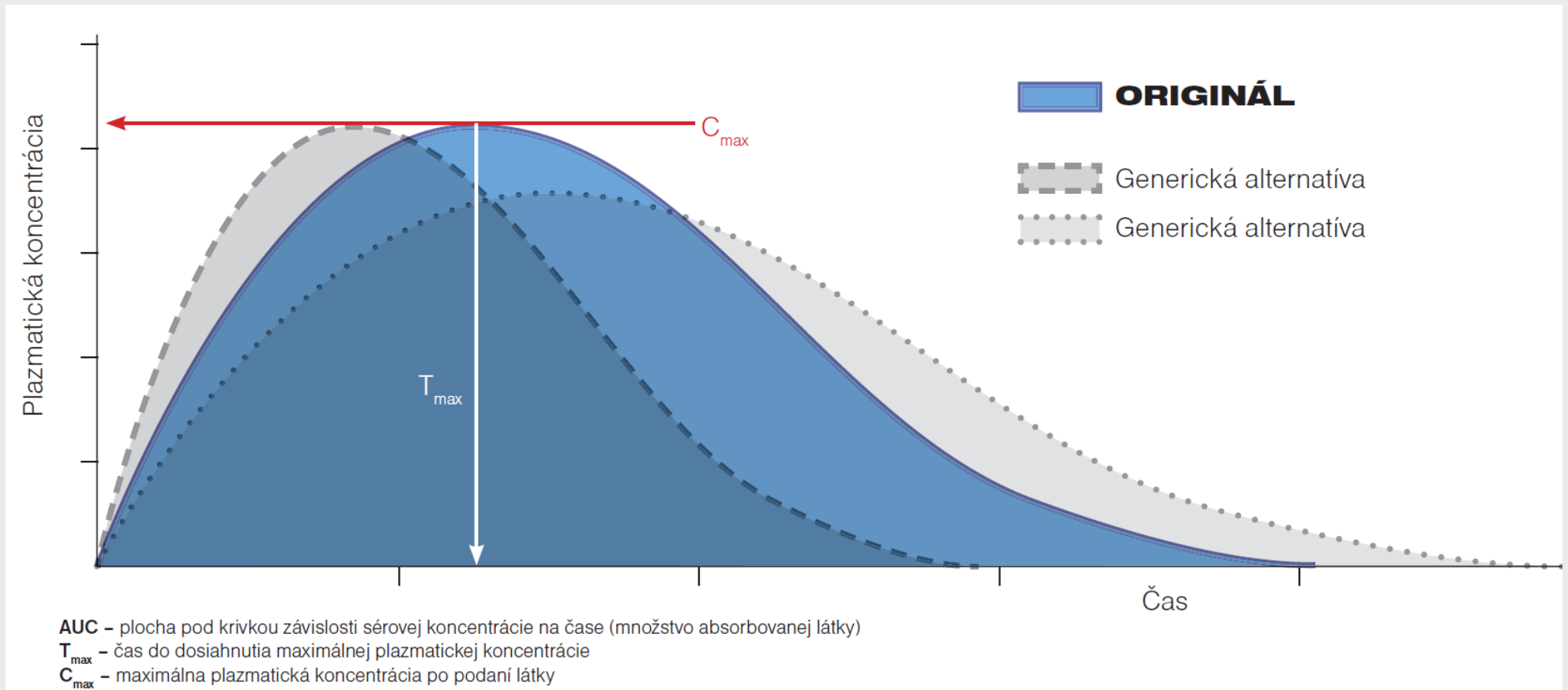


Generický liek

- 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

Obmedzenia bioekvivalenčných štúdií

Starší pacienti

V populácii starších pacientov množstvo faktorov vedie k rozdielom vo farmakokinetických vlastnostiach oproti normálnej a zdravej populácii

- fyziologické zmeny spojené s vekom
- polymedikácia (liekové interakcie)
- komorbidity

Jednorázové podanie lieku

- väčšina liekov vyžaduje viacnásobné podanie lieku 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

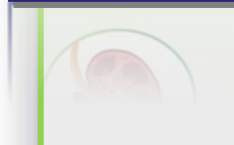
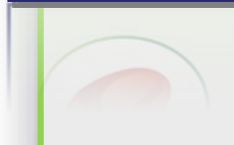
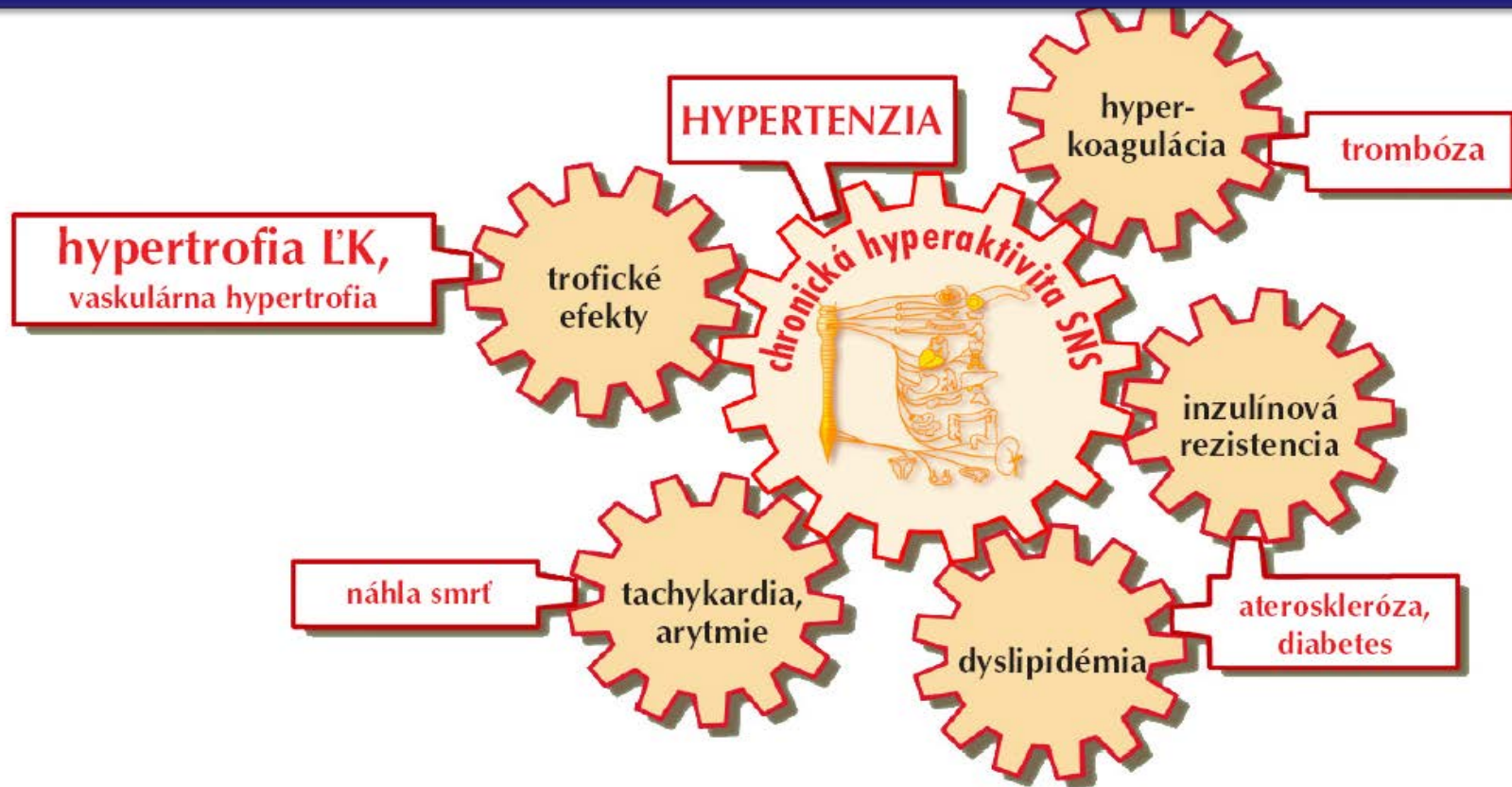
Obmedzenia bioekvivalenčných štúdií

Ďalšie otázky

- vnímanie rizika generického lieku pacientom
- rozdiely vo vzhľade a balení produktu
- 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 absorpčných parametrov lieku

Následky chronickej hyperaktivity SNS

Chronická dysregulácia SNS vedie ku kaskáde metabolických a orgánových dysfunkcií





Originálny a generické rilmenidíny

ORIGINÁLNY RILMENIDÍN

❖ **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}**

Účinnosť

Bezpečnosť

Overenosť

GENERICKÉ RILMENIDÍNY

○ **80 – 125% účinnosti odovodenej z koncentrácie účinnej látky v plazme (AUC, C_{max}, t_{max}) v protovnaní s originálom^{7,8}**

○ **Obsahuje vo vode nerozpustný krosppovidón^{10,11}**

○ **Jediná štúdia bioekvivalencie^{7,8}**

○ **Jedno podanie lieku max. 36 zdravým dobrovoľníkom^{7,8}**

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 Cariol. 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 Rilnex 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-Wocial 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.

Význam zavedenia 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 10% a produkty degradácie nie sú toxické¹.

Význam zavedenia perindopril arginínu

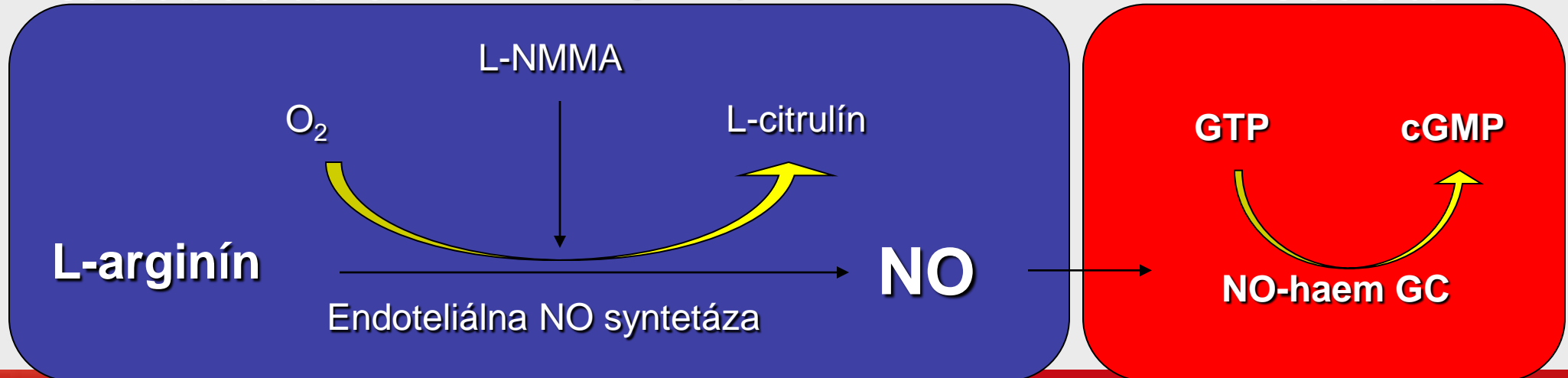
| | <i>Perindopril erbumín 4 mg (blister)</i> | <i>Perindopril arginín 5 mg (plastová liekovka)</i> |
|--|--|--|
| <i>Degradované produkty (%)</i> <ul style="list-style-type: none"> • 25°C, 60% vlhkosť, 12 mesiacov • 30°C, 60% vlhkosť, 12 mesiacov • 40°C, 75% vlhkosť, 6 mesiacov | <p>0,72</p> <p>1,54</p> <p>8,74</p> | <p>0,31</p> <p>0,46</p> <p>0,82</p> <p>10x menej</p> |
| <i>Zostatok liečiva (%)</i> <ul style="list-style-type: none"> • 100°C, 2 dni, otvorený obal | <p>< 1%</p> | <p>100%</p> |
| <i>Výskyt nežiaducich účinkov</i> | <p>16,7%</p> | <p>5,6%</p> <p>3x menej</p> |

L-ARGINÍN

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

Generátorová bunka

Cieľová bunka



Prečo lieky s riadeným uvoľňovaním (MR)?

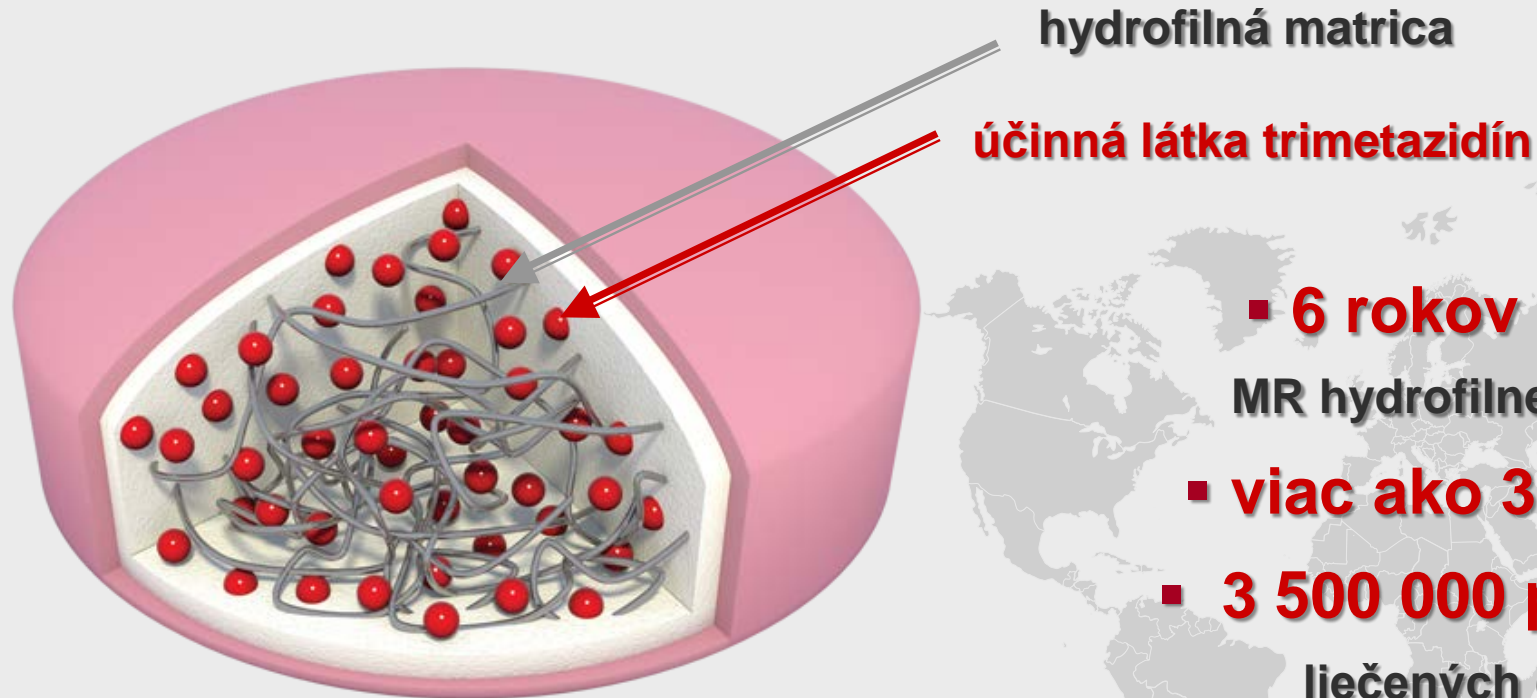
1. Lieky s riadeným uvoľňovaním sa vyvíjajú za účelom dosiahnutia špecifického terapeutického efektu (cieľa), ktorý sa nedá dosiahnuť s konvenčnými liekmi s okamžitým uvoľňovaním (IR) a podávanými rovnakým spôsobom.

Prečo lieky s riadeným uvoľňovaním (MR)?

1. zmeniť miesto uvoľňovania liečiva (kontrola miesta pre transport liečiva v črevnom trakte)
2. zmeniť rýchlosť uvoľňovania liečiva (zníženie fluktuácií /vrcholy a brázdy/ v koncentrácii liečiva v plazme s cieľom zníženia na koncentrácii závislých vedľajších účinkov alebo zlepšenia účinnosti)
3. znížiť frekvenciu podávania lieku a zvýšiť compliance pacienta

Vývoj originálneho trimetazidínu 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

ORIGINÁLNY GLIKLAZID MR 60mg

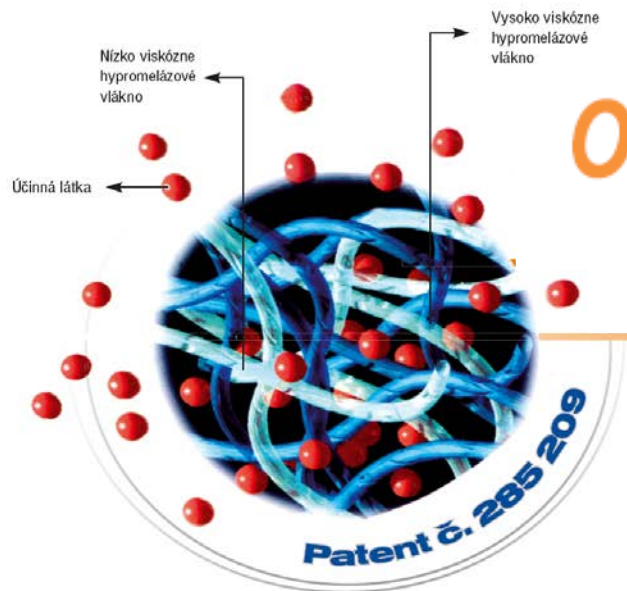
ADVANCE

ACTIVO BY QUANTUM ANI VYSOKÉ VÍSKÓZNE FIBRYLKY A JAK NÁMOMEROM VE DROBKOVANÍ TABLETY

ORIGINÁLNA PATENTOM
CHRÁNENÁ HYDROFILNÁ MATRICA



0mg

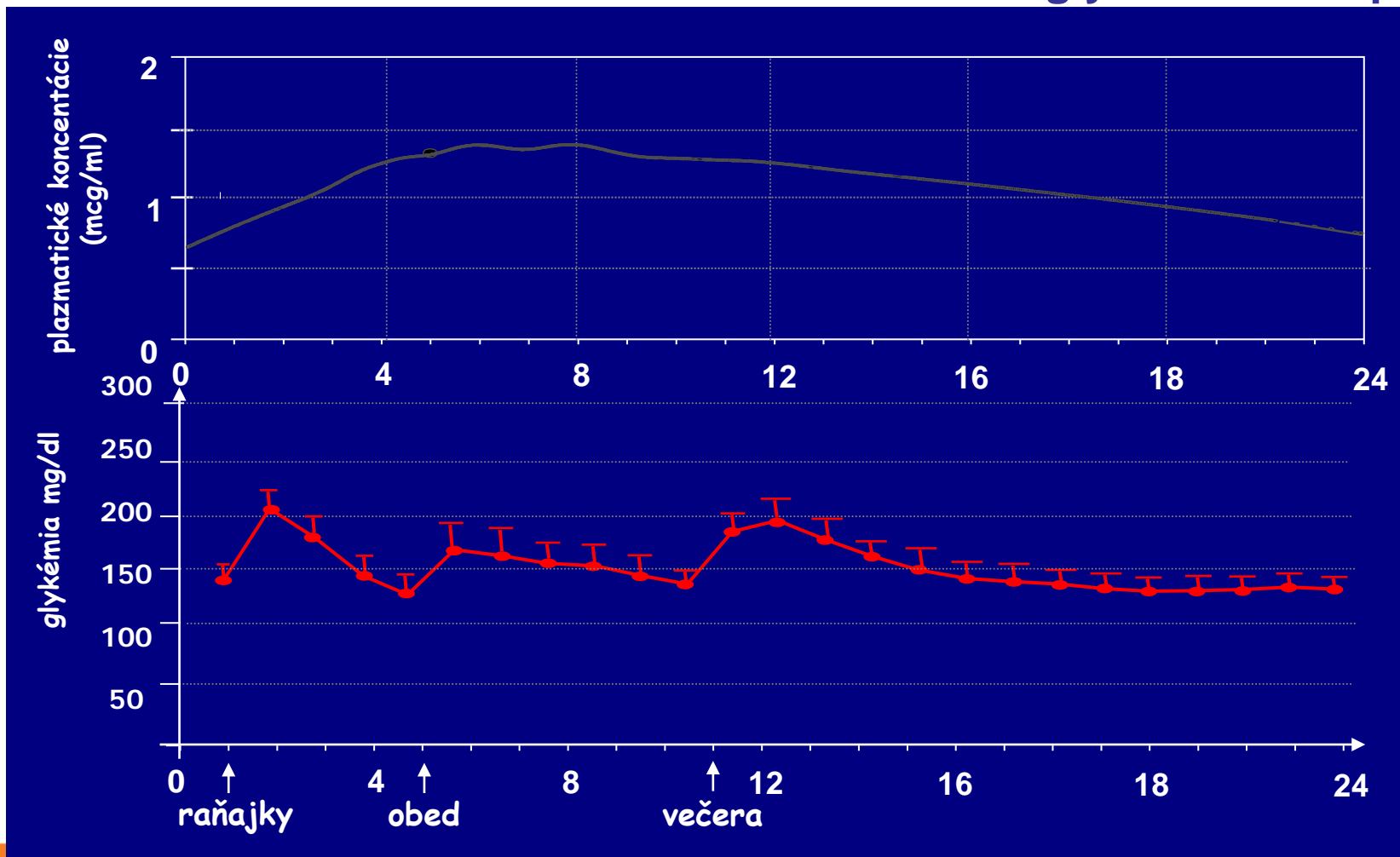


ORIGINÁLNY
GLIKLAZID MR 60mg

VLASTNOSTI MR FORMY
OSTANÚ ZACHOVANÉ AJ PO
ROZDELENÍ TABLETY



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?



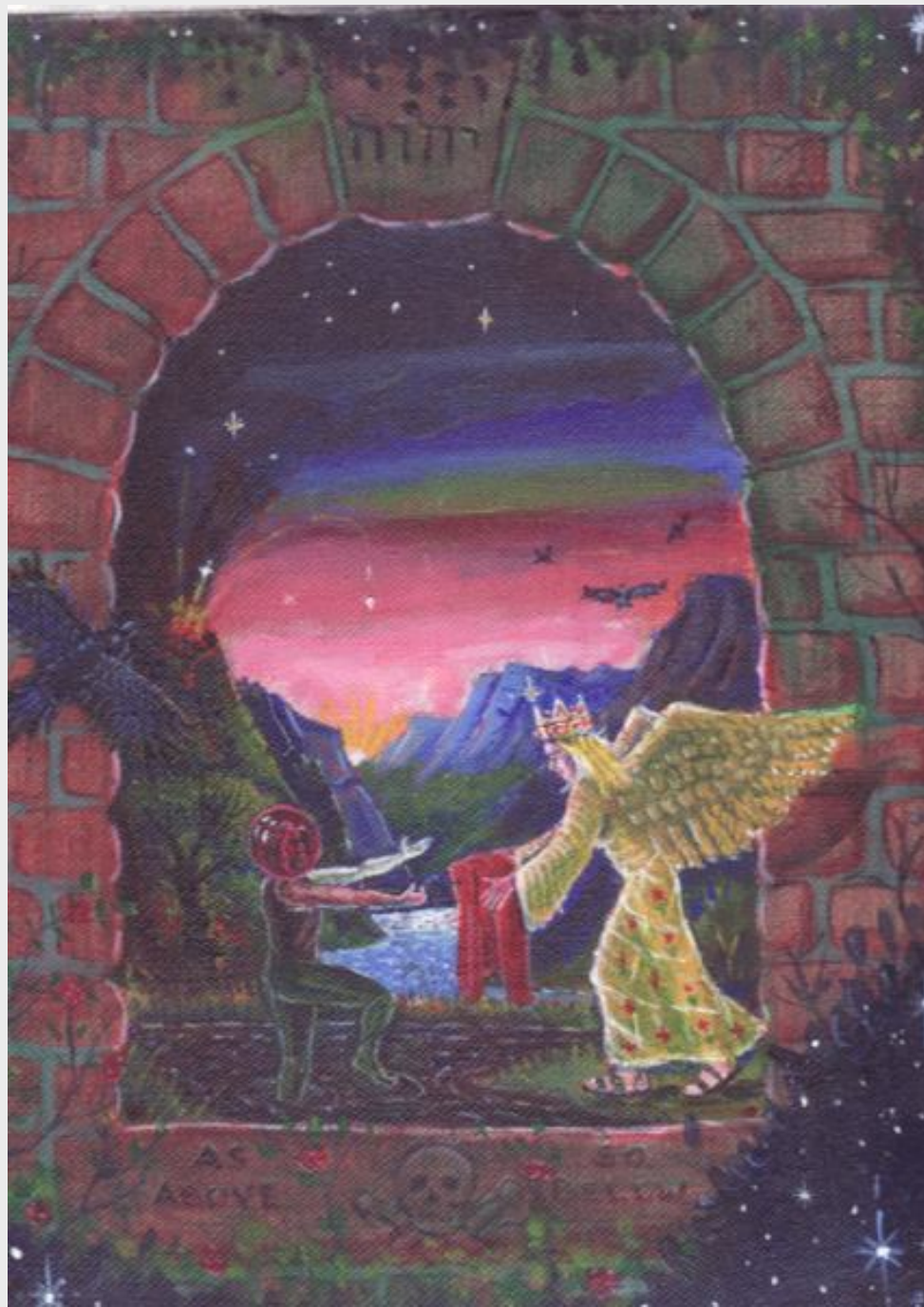












AS ABOVE
SO BELOW







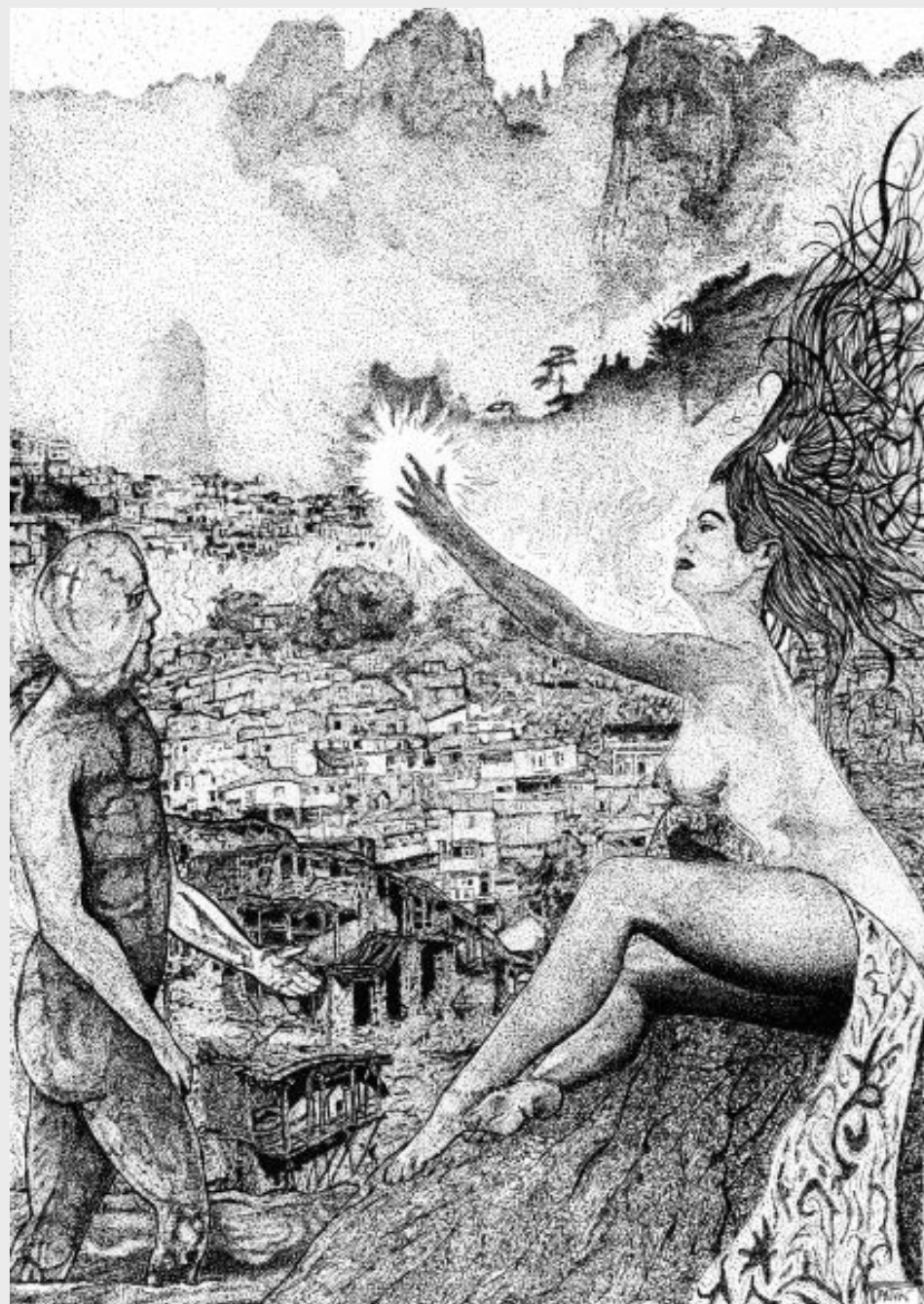


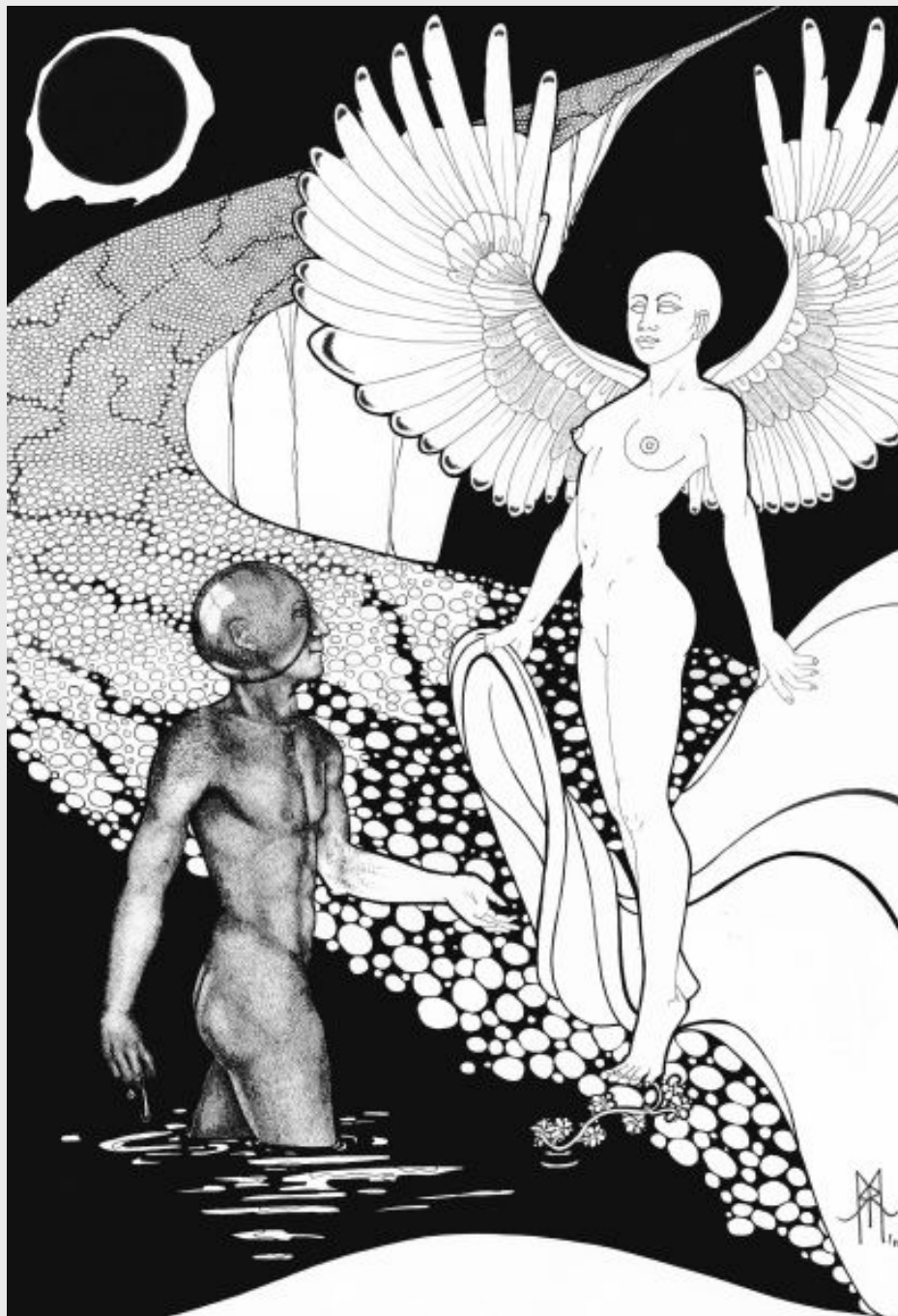


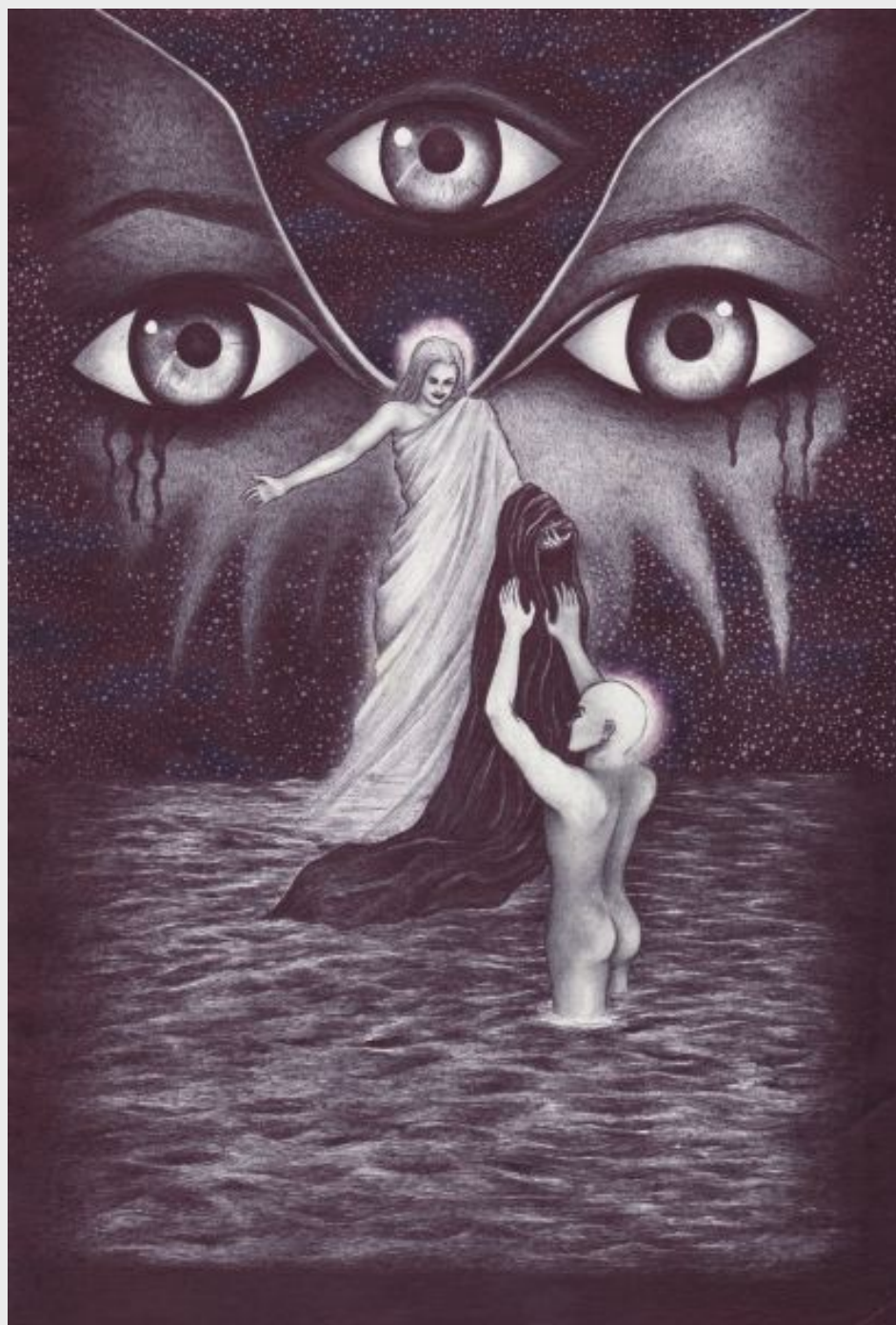












Ďakujem za pozornosť!

