

Потенциални проблеми при генерична замяна: биеквивалентност спрямо терапевтична еквивалентност при различни соли на амлодипин

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Вера Байчева

Национална кардиологична болница

Дали генеричните лекарствени продукти са наистина терапевтично идентични и взаимнозаменяеми със съответните оригинални лекарства продължава да бъде въпрос на дебат.

По дефиниция генерикът е лекарствен продукт, чието активно вещество не е защитено от патент. Тъй като продуктът се приема за взаимнозаменяем, той трябва да демонстрира биеквивалентност с оригиналния медикамент.^{1,2} Обаче, въпреки изискванията за биеквивалентност, генеричните продукти могат да се различават от оригинала в много други аспекти. Този обзор дискутира противоречията, свързани с критериите за биеквивалентност и терапевтична еквивалентност, и ги илюстрира чрез калциевия антагонист амлодипин, регистриран за терапия на сърдечно-съдови заболявания като хипертония и стенокардия, предлагащ се в няколко соли форми – амлодипин безилат, амлодипин малеат (някои генерични форми), амлодипин мезилат.

Еквивалентност и подобност

Въпреки леката разлика във формулировката, Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) и Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) дефинират термините „фармацевтични алтернативи“ и „фармацевтични еквиваленти“ по един и същи начин (табл. 1). Независимо дали са алтернативи или еквиваленти, генеричните лекарства трябва да съдържат същото активно вещество, както оригиналния медикамент. Те обаче могат да се различават по други характеристики като форма, размер, цвят, конфигурация (например разделителна линия по лицевата страна на таблетката), механизми на освобождаване (незабавно, модифицирано и т.н.), помощни вещества (оцветители, аромати, свързващи вещества, пълнители, лубриканти и др.), начин на производство, срок на годност, опаковка и в известни граници – информация в кратката характеристика на продукта.³

Въпреки че могат да се използват различни типове мощни вещества, те трябва да бъдат в сходно на оригиналния продукт съотношение с активното вещество.¹

Според дефиницията биеквивалентност означава липса на сигнификантна разлика в скоростта и степента на абсорбция (т.е. в бионаличността) при приложение на еквимоларни дози (табл. 1).^{4,5} Когато две лекарства са биеквивалентни, се предполага „есенци-

ално сходство“ и това е осигурено в действителност от FDA. Есенциално сходство се дефинира като FDA изисква „удовлетворяване на критериите за еднакъв качествен и количествен състав по отношение на активните вещества, еднаква фармацевтична форма и биеквивалентност, ако не е явно в светлината на научното познание, че лекарственият продукт се различава от оригиналния по отношение на безопасност и ефективност“.^{4,6} Препоръките на ЕМЕА включват две становища за терапевтична еквивалентност,⁴ според които фармацевтично еквивалентни продукти могат да бъдат приети за терапевтично еквивалентни само въз основа на проучванията за биеквивалентност, докато за фармацевтичните алтернативи могат да са необходими допълнителни (пред)клинични данни за да се приемат за терапевтично еквивалентни.⁷

Тези дефиниции са отразени в регулаторните изисквания за издаване на разрешение за употреба на генерични лекарства. Производителят на генеричен продукт трябва да представи информация за биеквивалентност на фармацевтично еквивалентния генеричен препарат спрямо референтния продукт (фиг. 1), което според дефиницията означава и терапевтична еквивалентност.⁸ За разлика от оригиналния продукт, представянето на информация за (пред)клиничната безопасност и ефективност не е задължително (фиг. 1).^{8,9}

Лекарствени продукти	EMA ⁴	FDA ⁵
Фармацевтични алтернативи	Медицински продукти, които съдържат едно и също активно вещество, но се различават по химичната форма на това активно вещество (сол, естер и т. н.) или по лекарствената форма или количество активно вещество	Лекарствени продукти, които съдържат едно и също терапевтично вещество, но се различават по вида на солта, естерите или комплексите на това активно вещество или по лекарствената форма или количество активно вещество в дозирацията форма
Фармацевтични еквиваленти	Едно и също активно вещество Едно и също количество Една и съща лекарствена форма, която отговаря на същите или сходни стандарти за количество, качество, чистота и идентичност	Едно и също активно вещество Идентично количество или концентрация Една и съща лекарствена форма Един и същи начин на приложение
Биоеквиваленти	Фармацевтични еквиваленти/алтернативи със сходна бионаличност* след приложение в еднаква моларна доза в степен, в която ефектите им по отношение на ефективност и безопасност ще бъдат по същество еднакви и същи	Фармацевтични еквиваленти/алтернативи без сигнификантна разлика по отношение на скоростта и степента, в която активното вещество става налично в мястото на лекарствено действие при приложение на една и съща моларна доза при подобни условия
Терапевтични еквиваленти	Фармацевтични еквиваленти/алтернативи с демонстрирана биоеквивалентност и съдържащи помощни вещества, за които е известно, че не повлияват безопасността и ефикасността и отговарят на лекарствената характеристика Продукти, съдържащи едно и също терапевтично вещество или активна субстанция и които клинично показват една и съща безопасност и ефикасност	Фармацевтични еквиваленти, за които се очаква да имат същия клиничен ефект и профил на безопасност, когато се прилагат на пациенти в съответствие с официално одобрената характеристика на продукта

Табл. 1. Дефиниции на международни регулаторни органи за термините, свързани с взаимозаменяемост или заместване на оригиналните продукти с генерични^{4,5}

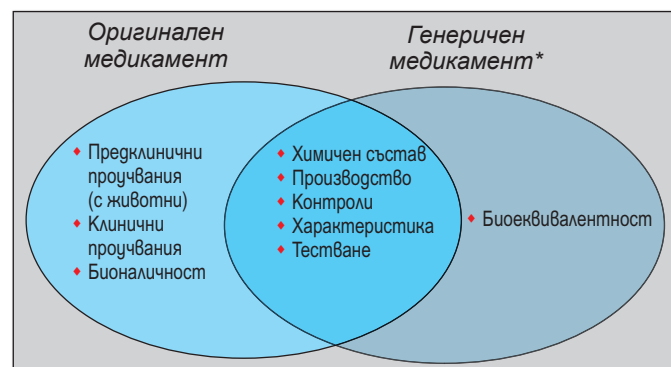
* Дефинирана като скоростта и степента, в която активното вещество се абсорбира от фармацевтичната форма и става налично в мястото на действие/в системната циркулация

Определяне и критерии за биоеквивалентност

Въпреки различията в методите за оценка на биоеквивалентност в различните страни, препоръките на Световната здравна организация (СЗО) постановяват включването на минимум 12 здрави доброволци на възраст 18–55 години и нормално телесно тегло в кръстосано проучване.² В практиката проучванията за оценка на биоеквивалентността обикновено се провеждат като рангомизирани, дву-фазови кръстосани проучвания при 18–24 здрави и относително млади доброволци. Обикновено се прилага единична доза от генеричния или оригиналния лекарствен продукт (съобразена с хранителния режим, приема на течности, физическата активност и интервала на приложение на медикамента). Използва се стандартизирана популация и протокол за осигуряване на ниска интериндивидуална вариабилност, за да бъде установено по-лесно всяко отклонение на биоеквивалентността от въд статистическата вариация, дължащо се на разлики във формата, а не на разлики във фактори, свързани с участниците.¹⁰ Опитът показва, че проучванията с единична доза са по-чувствителни в сравнение с проучванията с множествени дози по отношение на оценката на системното освобождаване на активния компонент.¹⁰ Тъй като приемът на храна с медикаментите може да

повлияе биоеквивалентността,^{6, 10} е препоръчително⁵ (например за формите с удължено освобождаване) или задължително⁴ (в случаи на взаимодействие с храната) провеждането на допълнителни тестове с прием на медикамента със стандартизирана храна.

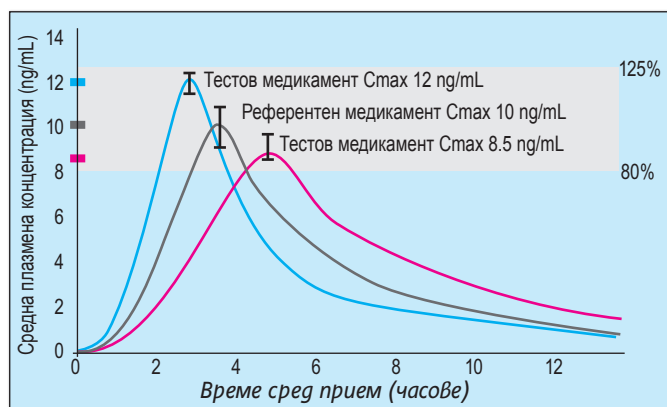
Фармакокинетичните ефекти на медикаментите се оценяват и подлагат на статистически анализи, използващи основно площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация (C_{max}).^{4, 5} Смята се, че тези променливи предоставят по-точна информация за степента и скоростта на абсорбция на медикамента (бионалич-



Фиг. 1. Сравнение между регулаторните изисквания за получаване на разрешение за употреба на оригинален и генеричен (съкратена процедура) лекарствен продукт; * фармацевтичен еквивалент

ността) и експозицията.^{4,5} Допълнителни променливи, които могат да бъдат полезни, са времето до достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}),^{4,5} времето на полуживот ($t_{1/2}$),^{4,5} константата на скоростта на елиминиране (λ_2)⁵ и в отделни случаи скоростта на екскреция с урината (A_e).⁴ Регулаторните органи признават биоеквивалентност, ако 90%-те доверителни интервали на съотношението генеричен/оригинален медикамент за AUC и C_{max} попадат в рамките на допустимия интервал 0.80–1.254.⁵ Тъй като е асиметричен, логаритмично трансформирани данни се използват в сравнението¹¹ и се означава като „правило -20%/+25%“.¹² По-стриктни граници са необходими при лекарства,⁴ които имат тесен терапевтичен индекс (напр. малка разлика между минимална ефективна концентрация и минимална токсична концентрация); такива са имunosупресивните и антиепилептичните медикаменти, сърдечните гликозиди, като дигоксин, и антикоагулантите, като варфарин.¹¹ Относително малка промяна в системната концентрация на тези медикаменти може да доведе до значителни промени във фармакодинамичния отговор поради понижаване на ефективността или настъпване на сърдечни ефекти.¹⁰ Обратно, ЕМЕА (но не и FDA) позволява проспективно дефинирано разширение на 90% доверителен интервал до 0.75–1.33 за C_{max} само в случай на лекарства с голяма вариабилност и липса на токсичност, асоциирана с C_{max} .^{13,14}

Необходимостта от оценка на t_{max} за установяване на биоеквивалентността се различава в препоръките на различните регулаторни органи. Това отчасти е свързано с липсата на стандартизиран статистически подход за анализ на t_{max} , която, за разлика от променливите AUC и C_{max} , е дискретна променлива, зависи от плана на взимане на пробите, дефиниран в протокола. За разлика от FDA, ЕМЕА изисква статистика за t_{max} само в случай на клинично значимо твърдение за бързо освобождаване/действие или симптоми на нежелани ефекти.⁴



Фиг. 2. Приемлив обхват^{4,5} за фармакокинетичните показатели (C_{max}) на лекарствените продукти

Взаимозаменяемост

ЕМЕА няма ясно становище по проблема за взаимозаменяемостта на биоеквивалентни лекарства. По данни на FDA около 20% от оригиналните и генеричните медикаменти в САЩ не могат да бъдат приети за биоеквивалентни и не са взаимозаменяеми.¹⁰ В този смисъл някак парадоксално е изявлението на FDA, че не са документирани примери за одобрен генеричен продукт, отговарящ на одобрените условия, който да не може да бъде използван взаимозаменяемо със съответния оригинален медикамент.¹⁵ Това показва, че лекарите не би трябвало да се притесняват от замяната на оригиналния медикамент с генеричен или между генерични продукти.

Съществуват обаче основания за притеснения, свързани с взаимозаменяемостта на лекарствата, поради разлика между концепцията и оценката за биоеквивалентност и критериите за терапевтична еквивалентност на регулаторните органи, което поставя под въпрос съответното качество на терапията.¹⁶

Солевата форма на едно лекарство като критичен фактор

Алтернативните соли на одобрени лекарствени вещества се считат за нови химични вещества от ЕМЕА и FDA.⁷ Въпреки това процедурата за регистрация за тези лекарствени продукти може да бъде улеснена чрез използване на предходен (клиничен) опит при определени условия – т.н. съкратена („хибридна“) процедура за получаване на разрешение за нов лекарствен продукт.⁷

Около половината от всички активни вещества, използвани в терапията, се прилагат под формата на соли (вместо свободни основи или киселини).⁷ Синтезата на алтернативни солеви форми на едно лекарство е добре известен метод за оптимизиране на негови физико-химични качества като разтворимост, хигроскопичност, температурна стабилност, разтворимост, течливост, деградиционни пътища и др., без да се модифицира неговата структура.⁷ Но тъй като тези характеристики определят начина, по който лекарството взаимодейства с организма, трябва да се подчертае, че солта може също да промени и биологичните (фармакокинетични и фармакодинамични) характеристики и по такъв начин и клиничните ефекти на лекарството.¹⁷ До днес все още няма достоверен начин за точно прогнозиране на ефектите от промяната на солевата форма на активното вещество.¹⁷

Производителите на генерични продукти често разработват различна сол на оригиналното активно вещество, за да представят данни за биоеквивалентност и да получат разрешение за пускане на генерично

лекарство на пазара още преди изтичането на патента на оригиналния медикамент.¹⁸ Трябва да се има предвид, че тези генерични медикаменти не трябва да се приемат автоматично за фармацевтични еквиваленти на оригиналния продукт, а като фармацевтични алтернативи – тоест, като различни химични форми на една и съща химично вещество. Логично следва, че терапевтична еквивалентност на тези генерични медикаменти не може да бъде установена единствено въз основа на данните за биоеквивалентността и са необходими допълнителни предклинични и клинични данни преди приложението им в клиничната практика.⁷

Влияние на химичните примеси върху биологичната активност

Химични примеси, свързани с процеса на синтезиране на определена солева форма или в резултат на нестабилност, могат да причинят собствени токсични ефекти при употребата на лекарството.⁷ Следователно концентрацията на химични примеси в лекарствените продукти трябва да остава под границите на безопасност според Международната конференция по хармонизация (ICH).^{19, 20}

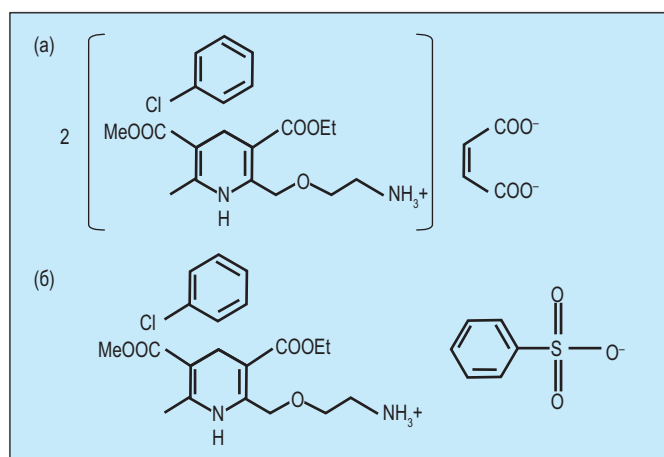
Потенциално токсични химични примеси, образувани по време на производството на специфична сол на активно вещество, могат да обяснят разлики в токсичните профили на различните соли на една лекарствена молекула. Следователно е необходимо да се оцени токсичният потенциал на всички примеси, образувани при синтезата на специфична солева форма.⁷

Например при синтезата на мезилатни соли на редица активни лекарствени молекули, включително амлодипин, се използва метан сулфонова киселина. Наскоро вниманието на здравните власти беше привлечено от потенциални рискове за здравето от следи от

мезилатни естери, включващи метил- етил- и изопропил-метансулфонати. Тези химични примеси могат да се получат от реакцията на метан сулфоновата киселина с разтворители като метанол, етанол и изопропилов алкохол по време на синтезата на мезилатните соли. Известно е, че тези мезилатни естери са мощни мутагенни, карциногенни и тератогенни съединения. Най-общо може да се направи заключението, че когато синтезата на алтернативни соли на едно и също активно вещество е свързана с образуването на различни странични продукти, токсичният потенциал на тези примеси трябва да се оценява с предклинични изследвания при всяка солева форма.

Пример за нестабилност, свързана с промяната на солевата форма на едно лекарство, е амлодипин малеат (фиг. 3).¹⁰ За разлика от безилатната сол (фиг. 3), амлодипин малеат претърпява деградация, която води до формирането на химични примеси.⁷ Един от тях се образува от взаимодействието на ненаситената малеинова киселина с първичната амино-група на амлодипин.⁷ Тази реакция протича във фазата на синтеза на солта на активното вещество, а така също и по време на производството и съхранението на лекарствения продукт.²¹ Експериментални изследвания за стабилност показват, че се формират до 2% от този примес.²¹ Въпреки че клиничната значимост на този факт не е известна, химичните примеси са показали биологична активност, различна от тази на амлодипин.^{34, 21} Експериментални тестове с чистия (>99%) разпаден продукт (при 100 nM) показват множество молекулни и тъканни ефекти, включително потискане на контрактилитета на изолирана сърдечна тъкан.²¹

Химичните примеси и разпадни продукти, които могат да се образуват в резултат на промяната на солевата форма, могат да имат и потенциални генотоксични качества. Комитетът за медицински продукти за употреба при хора към ЕМЕА наскоро публикува препоръки за ограничение на генотоксичните примеси.²² Тези препоръки описват общия подход и практическите стъпки за недопускане на генотоксични примеси в новите активни вещества. Докато темата за промяната на солевата форма на съществуващо химично вещество/патентован продукт не е изрично засегната, то препоръките разглеждат въпроса за нови приложения на съществуващи активни вещества (където оценката на синтетичния метод, контролът и профилът на химическите примеси не осигуряват необходимата гаранция, че нови или по-високи количества от генотоксичните химични примеси няма да бъдат включени в продукта в сравнение с одобрените в Европейския съюз продукти, съдържащи същата активна субстанция) и вариациите на одобрените понастоящем продукти на пазара.



Фиг. 3. Химична структура на амлодипин малеат (а) и амлодипин безилат (б)

Амлодипин безилат спрямо амлодипин малеат

Клинични данни за амлодипин безилат

Като калциев антагонист от дихидропиридинов тип, амлодипин безилат оказва ефекта си чрез релаксация на съдовата гладка мускулатура, като понижава периферната съдова резистентност и по такъв начин редуцира системното артериално налягане.²³ Освен действието си като периферен и коронарен вазодилататор,²³ амлодипин облекчава симптоматиката на ангината по все още частично изяснен механизъм, включващ понижаване на кислородните нужди на миокарда и повлияване на коронарния тонус/спазъм, което води до възстановяване на миокардния кръвоток.²³

Амлодипин е разработен от Pfizer и е пуснат на пазара като безилатна сол под формата на таблетка 2.5–5–10 mg с търговското име Norvasc (в САЩ и повечето европейски страни) през 1992 г.

Norvasc е показан за лечение на артериална хипертония, хроничната стабилна ангина и вазоспастичната ангина на Принцметал.²⁴ Клиничният профил на амлодипин е мащабно проучен по отношение на фармакологичните му качества, дългосрочна безопасност и ефикасност, включително сериозни крайни цели. Базата данни за безопасността и ефективността на амлодипин е свързана почти изключително с амлодипин безилат и относително слабо представяне на другите солеви форми на амлодипин. Скорошен мета-анализ показва предимството на амлодипин безилат пред други антихипертензивни медикаменти и placebo в сърдечно-съдовата протекцията по отношение на инсульта (съответно OR 0.81, $p < 0.0001$ и OR 0.63, $p = 0.06$).²⁵ Сигнификантна редукция на риска при терапия с амлодипин безилат е установена и за миокардния инфаркт.²⁵ Резултатите имат висока стойност, тъй като са базирани на повече от 78 000 пациенти и включват двете най-големи проучвания при хипертония – ALLHAT и ASCOT.²⁵ Базата данни, документираща клиничния опит при приложението на амлодипин безилат, включва повече от 600 000 рандомизирани пациенти в близо 800 клинични проучвания.

Сравнение на амлодипин малеат с амлодипин безилат

Патентът на амлодипин изтече през 2004 г. в повечето европейски страни, а в САЩ – през 2007 г. Въпреки протекцията на патента, в Европа (Германия, Швеция, Великобритания и др.),^{26, 27} Корея²⁸ и Южна Африка,²⁹ но не и в САЩ, се появиха много генерични продукти, съдържащи амлодипин малеат. От 2007 г. генеричните форми на амлодипин се появиха навсякъде по света.

Разработката на оригиналното лекарство амло-

дипин започва с малеатната сол, която обаче е нестабилна поради редица съображения, включително нестабилност на продукта^{7, 21} и проблеми при производството на таблетката (адхезия към таблетирещите машини).^{21, 30} Взети са предвид и данните от публикувани съобщения за нефротоксичността на малеиновата киселина при гризачи.^{31, 32} Токсичността след това е потвърдена и при животински проучвания с малеат и праваголин малеат.^{33, 34} Тези данни в исторически аспект значимо подкрепят загрижеността по отношение на очакваната безопасност на амлодипин малеат при хора и необходимостта от задълбочени клинични изследвания на терапевтичното приложение на тази сол.

Само ограничен брой проучвания за биоеквивалентност са проведени с малеатната сол, като е публикувано само едно.⁷ Има и две клинични публикации за ефективността и безопасността на амлодипин малеат при пациенти с есенциална хипертония,^{28, 35} но няма и еквивалентни проучвания при стабилна коронарна болест.

Едно отворено, рандомизирано, двуетапно, кръстосано проучване изследва биоеквивалентността на единична доза амлодипин малеат 10 mg (генеричен) спрямо амлодипин безилат (Norvasc, Pfizer) при 24 здрави доброволци на възраст 24–45 години за 144-часов период.³⁶ Липсата на статистически сигнификантна разлика между стойностите за AUC и C_{max} между двете формули и ограниченията на доверителния интервал за амлодипин малеат попадат в приемливата зона за биоеквивалентност на EMEA (прилагаща по-широки граници за C_{max} – 0.75–1.33) спрямо Norvasc. Авторите на проучването смятат, че двете соли могат да бъдат използвани като взаимозаменяеми в клиничната практика, тъй като плазмената кинетика на амлодипин зависи от качествата на самата молекула. Трябва да бъде отбелязано обаче, че двете солеви форми не се смятат за биоеквивалентни в САЩ, където използваният в това проучване по-широк обхват за C_{max} (0.75–1.33), прилаган за медикаменти с висока вариабилност, не се приема.^{13, 14}

Освен това, плазмената концентрация на амлодипин е много по-висока при стабилни условия³⁷ и тъй като високото артериално налягане често се среща при възрастни индивиди (при които бе установено, че фармакокинетиката на амлодипин се променя),^{38, 39} има убедителни аргументи в полза на това, че биоаквивалентността трябва да бъде изследвана в проучване с множествени дози при възрастни пациенти.

Ефективността и безопасността на амлодипин безилат и амлодипин малеат са изследвани в две мултицентрови, рандомизирани, контролирани проучвания. Едното е 8-седмично, двойно-сляпо проучване при корейска популация (118 пациенти) на Park et al.²⁸ с амлодипин малеат. Друго 6-месечно, отворено, не-срав-

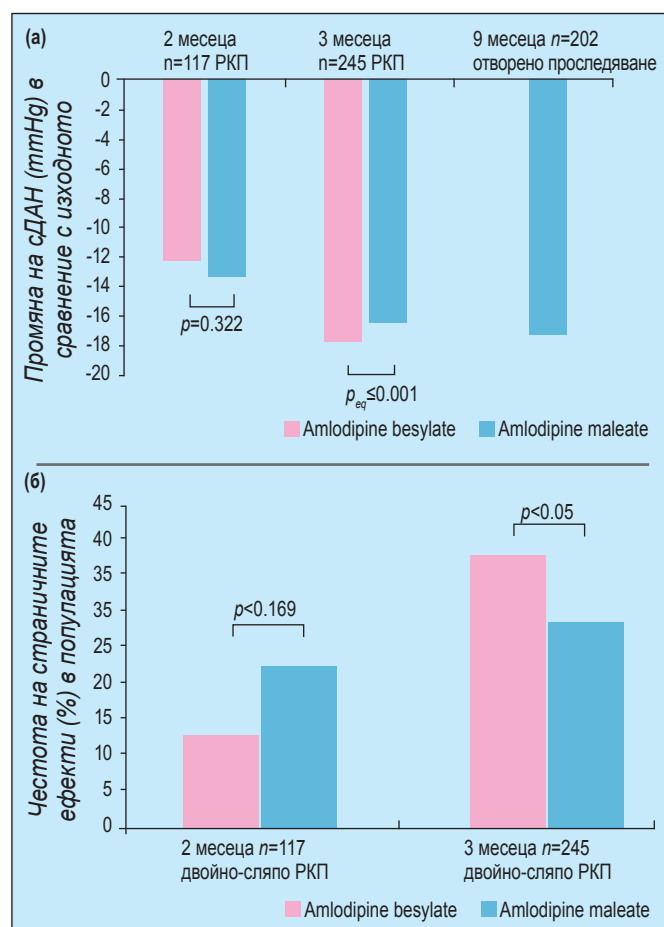
нително проследяване след 3-месечна, двойно-сляпа фаза в полска популация (250 пациенти) на Makowiecka-Ciesla et al.³⁵ изследва Norvasc (Pfizer) и Tenox (Krka d.d., Slovenia). И двете проучвания включват пациенти с лека до умерена хипертония, изчистващ период от 2 седмици (с или без плацебо) и ефективен терапевтичен период, през който пациентите получават амлодипин безилат или амлодипин малеат 5-10 mg веднъж дневно.^{28, 35} В проучването на Park et al.²⁸ амлодипин малеат има сходна ефективност с тази на амлодипин безилат по отношение на диастолното артериално налягане в седнало положение (фиг. 4). Мета-анализ на 61 кохортни проучвания, подкрепен от мета-анализ на 147 рандомизирани проучвания, посочва, че разлика от 4 mmHg за диастолното артериално налягане се свързва с разлика в честотата на коронарните инциденти от 20% и разлика в честотата на инсултите от 29%.⁴⁰ Въпреки че не се установява статистическа сигнификантност, по-голям процент от пациентите на терапия с амлодипин безилат постигат оптимален контрол на артериалното налягане (92%) в сравнение с пациентите на амлодипин малеат (86%). Съпоставя

вима антихипертензивна ефективност на двете формули е установена след 3 месец в проучването на Makowiecka-Ciesla et al. (фиг. 4a).³⁵ Въпреки статистически значимото повишение на артериалното налягане с 0.9 mmHg, наблюдавано през последните 6-месеца терапия с амлодипин малеат ($p < 0.01$ за диастолното и $p < 0.05$ за систолното артериално налягане), не е установено значимо повишение на налягането спрямо изходните стойности (фиг. 4a).³⁵ Сравнителните анализи на безопасността в двете проучвания не разкриват сигнификантни разлики между групите на амлодипин безилат и амлодипин малеат (фиг. 4b).^{28, 35}

Липсата на статистически разлики в двете проучвания е причина авторите да заключат, че амлодипин малеат може да се прилага като алтернатива на амлодипин безилат.^{28, 35} Стриктни критерии за включване и изключване, ограниченият брой пациенти и липсата на дългосрочна оценка (43 месеца) поставят под въпрос заключението за взаимозаменяемост на амлодипин. За потвърждаването на терапевтичната еквивалентност на двата медикамента по отношение на антихипертензивния им ефект е необходимо провеждане на паралелно-групово проучване с поне 600 пациенти и продължителност поне 6 месеца. Тъй като въздействието на антихипертензивната терапия върху редукцията на тежките инциденти (инсулт и миокарден инфаркт) е най-важната терапевтична цел, терапевтичната еквивалентност на медикаментите при тези изходи трябва да бъде изследвана в големи, дългосрочни клинични проучвания. Едно такова рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, продължило 4.4 години, изследва терапията с амлодипин малеат в комбинация с хранителни и хигиенни интервенции.⁴¹ Необходимо е изследване, което да установи дали амлодипин малеат е терапевтично еквивалентен на амлодипин безилат и като антиангинозен медикамент.

Заключение

Въпреки, че от десетилетия съществуват регулаторни критерии за биоеквивалентност и терапевтична еквивалентност, продължават да възникват противоречия по отношение на взаимозаменяемостта на генеричните и оригиналните лекарства въз основа на критерия за „есенциално сходство“. Биоеквивалентността, така, както е дефинирана от европейските и американските регулаторни органи, предполага, но не гарантира задължително терапевтична еквивалентност. Това може да се свърже с определен брой фактори, включително диапозона на бионаличност, позволен за генеричните лекарства и краткосрочната оценка в малки популации от млади, здрави хора. От най-съществено значение е фактът, че не се



Фиг. 4. Сравнение на краткосрочната ефективност (а) и безопасност (б) на амлодипин малеат и амлодипин безилат (5–10 mg) в две мултицентрови, двойно-сляпи, рандомизирани, контролирани проучвания;^{28, 35} ИТТ – intention-to-treat; РСТ – рандомизирано клинично проучване; сДАН – диастолно налягане в седнало положение

изискват данни за клинична ефективност или за доказване на дългосрочна безопасност, което поставя въпрос относно валидността на настоящите критерии и може да постави пациентите в риск.

Известно е, че някои от повдигнатите проблеми не са приложими за всички генерични продукти. Въпреки това трябва да се има предвид също, че по дефиниция единственото предимство на един генеричен продукт е цената. Докато това е от главно значение за осигуряването на здравни услуги в световен мащаб, то не е основание да не бъде взето предвид приложението на допълнителни подходи,⁴² като използване на популационна фармакокинетика в таргетната популация за осигуряване на допълнително потвърждение за полезността на алтернативните генерични продукти.

Въпреки че генеричните лекарства и съответните им оригиналните медикаменти трябва да съдържат еднакво количество активно вещество при един и същи път на приложение, както и да отговорят на едни и същи стандарти по отношение на качество,

чистота и идентичност, те могат да се различават помежду си, например по съдържанието на помощни вещества, за които се предполага, но не е доказано, че са неактивни. Промяната на солевата форма може да промени продуктивния профил, както показват множество примери от практиката, какъвто е случаят с амлодипин безилат (оригинален медикамент) спрямо амлодипин малеат (генеричен медикамент). Въпреки че двете форми се приемат за биоеквивалентни (по дефиниция) в някои проучвания, все още не са проведени дългосрочни клинични сравнителни изследвания по този въпрос. Нещо повече, поради (потенциалната) нефротоксичност на малеиновата киселина и/или биологичната активност на химичните примеси в резултат на деградация или други процеси, трябва да се имат предвид нежелани последици на продуктите на амлодипин малеат. Необходими са повече изследвания, които да установят истинската терапевтична съизмеримост и да оправдаят превключването на пациентите от амлодипин безилат към амлодипин малеат.

Книгопис

1. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs R D* 2008; 9:65–72.
2. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/index.html>
3. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Orange Book – Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 28th edn, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf>.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, July 2001.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations, March 2003.
6. Meredith PA, The Unique Adalat Story – Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System. *European Cardiovascular Disease 2007*; Issue 1, July 2007. Available at: <http://www.touchbriefings.com/cdps/cditem.cfm?nidj2744&cidj5#Hypertension>
7. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci* 2006; 28:1–6.
8. Basak AK, Raw AS, Al Hakim AH, et al. Pharmaceutical impurities: regulatory perspective for Abbreviated New Drug Applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:64–72.
9. Chen ML, Shah V, Patnaik R, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res* 2001; 18:1645–50.
10. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003; 25:2875–90.
11. Birkett DJ. Generics – equal or not? *Austr Prescr* 2003; 26:85–7.
12. Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000; 23:173–82.
13. European Medicines Agency (EMA), CPMP Efficacy Working Party Therapeutic Subgroup on Pharmacokinetics (EWP-PK), July 2006. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/4032606en.pdf>.
14. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43:485–98.
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Therapeutic equivalence of generic drugs: Letter to health practitioners, January 1998. Available at: <http://www.fda.gov/cder/news/nightgenlett.htm>.
16. Nakai K, Fujita M, Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi* 2000; 120:1193–200.
17. Davies G. Changing the salt, changing the drug. *Pharm J* 2001; 266:322–3.
18. Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs. *N Engl J Med* 2007; 357:1993–6.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.