

LEKI ORYGINALNE I GENERYCZNE W LECZENIU PADACZKI

ORIGINAL AND GENERIC ANTIEPILEPTIC DRUGS IN EPILEPSY TREATMENT

Barbara Błaszczuk^{1, 2}

¹ Zakład Profilaktyki Chorób Układu Nerwowego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Janusz Wendorff

² Oddział Neurologii WSZON Kielce
Ordynator Oddziału: dr n. med. Barbara Błaszczuk

STRESZCZENIE

Padaczka jest przewlekłym, często występującym schorzeniem neurologicznym, wymagającym długotrwałego stosowania leków przeciwpadaczkowych. Wiąże się to z wysokimi kosztami leczenia. W celu zmniejszenia wydatków na opiekę zdrowotną postuluje się wprowadzanie tańszych leków odtwórczych (generycznych). W przypadku padaczki niewłaściwa zamiana leków przeciwpadaczkowych może się wiązać z licznymi komplikacjami i zagrożeniami, dotyczącymi nawet życia chorego.

Słowa kluczowe: padaczka, leki przeciwpadaczkowe, generyki.

SUMMARY

Epilepsy is a chronic, frequently encountered neurological disease, demanding long-term treatment with antiepileptic drugs (AEDs). It involves high treatment expenses. To decrease health care expenditures, generic substitutions are encouraged. However, wrong conversion of antiepileptic drugs may lead to many complications and hazards.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, generic drugs.

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym dotyczącym ok. 1% populacji, wymagającym długotrwałego stosowania leków przeciwpadaczkowych. W związku ze starzeniem się społeczeństwa wzrasta liczba nowych zachorowań na padaczkę po 65 r.ż. Liczba ta w tej grupie wiekowej wynosi wg Hausera 1,5% [1]. Długotrwała terapia wiąże się z dużymi nakładami finansowymi.

W celu zmniejszenia wydatków na opiekę zdrowotną płatnicy państwowi i inni nalegają na stosowanie leków generycznych. Od 1980 roku Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) publikuje „Pomarańczową Księgę”, wyjaśniającą politykę FDA dotyczącą leków odtwórczych [2]. W księdze tej wymienione są leki dopuszczone przez FDA do stosowania, w tym preparaty generyczne. FDA określa preparat generyczny jako równoważny terapeutycznie związkowi referencyjnemu (odpowiadającemu zwykle preparatowi oryginalnemu), jeżeli zawiera tę samą ilość substancji czynnej w tej samej postaci dawkowania i spełnia te same standardy dotyczące siły działania, jakości, czystości i tożsamości [2].

Pojawienie się nowych leków generycznych jest nieuchronne i ekonomicznie uzasadnione. Istnieją jednak liczne publikacje wskazujące na możliwość wystąpienia poważnego ryzyka pogorszenia stanu chorego przy zamianie preparatu oryginalnego na preparat generyczny (i odwrotnie) lub jednego preparatu generycznego na inny preparat generyczny [1–3]. Problem kliniczny z lekami generycznymi sprowadza się głównie do biodostępności i terapeutycznej równoważności [1]. Liczne badania przynoszą sprzeczne wyniki, z tym że większa liczba badań wskazuje na nierównoważność zamiany leku niż na równoważność.

Istnieją 3 czynniki ryzyka niebezpieczeństwa terapeutycznej nierównoważności w odniesieniu do leków generycznych: 1) słaba rozpuszczalność w wodzie, 2) nieliniowa farmakokinetyka, 3) wąski przedział terapeutyczny stężenia w osoczu [1, 4].

Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują, że zamiana preparatu oryginalnego na generyczny może w niektórych przypadkach powodować nawrót napadów padaczkowych lub pojawienie się objawów toksycznych. Wynika stąd, że biodostępność oraz zwią-

zana z nią biorównoważność preparatów generycznych jest odmienna i (lub) ich ocena nie jest dokonywana dostatecznie dokładnie lub prawidłowo [5, 6, 7].

Zasadnicze problemy pojawiają się już w zakresie terminologii biorównoważności. Zgodnie z definicją biofarmaceutyczną, równoważnik biologiczny jest to równoważnik farmaceutyczny (preparat zawierający tę samą ilość tej samej substancji leczniczej w tej samej postaci leku), który po podaniu tej samej osobie według tego samego schematu dawkowania wykaże porównywalną dostępność biologiczną [1, 7]. Z kolei równoważnik terapeutyczny jest to równoważnik farmaceutyczny, który po podaniu tej samej osobie, przy zachowaniu tego samego schematu dawkowania, wykaże analogiczne działanie, skuteczność lub toksyczność.

Dwa preparaty są biorównoważne, jeśli uzyskują podobne profile stężenia leku w czasie. Jednakże prawdziwa biorównoważność oznacza, że dwa różne leki wywierają ten sam wpływ na indywidualnego pacjenta, ale to zwykle nie jest mierzone [1, 7, 8]. W pewnych przypadkach dwa produkty mogą być równoważne w zakresie biodostępności, lecz nie w zakresie skutku terapeutycznego [1].

Definicja FDA określa biorównoważność jako niewystępowanie znaczącej różnicy w dostępności czynnych składników leku w miejscu ich działania – po podaniu leków w tej samej molarnej dawce, w podobnych warunkach i odpowiednio zaprojektowanych badaniach. Zgodnie z dyrektywą Unii Europejskiej, producent leku odtwórczego musi wykazać jego zasadnicze podobieństwo do leku już dostępnego komercyjnie, a więc lek odtwórczy musi mieć tę samą ilość i rodzaj czynnego składnika, tę samą drogę podania i tę samą skuteczność terapeutyczną, wykazaną biodostępnością, jak lek oryginalny [1]. FDA zatwierdza, w celach prawno-regulacyjnych, nowe leki odtwórcze na podstawie standardowego badania biorównoważności z udziałem 24–36 zdrowych dorosłych ochotników (w Kanadzie akceptuje się już 12), Budzi to wątpliwości co do słuszności przenoszenia tych wyników na chorych, którzy mają stosownie do wieku i stanu ich zdrowia lub w okresie ciąży inną farmakokinetykę [1–3, 8].

Biodostępność jest ustalana na podstawie pomiaru pola pod krzywą zmian stężenia w czasie (AUC), maksymalnego stężenia (C_{max}) i czasu osiągnięcia C_{max} (t_{max}), przy czym akceptowane są odchylenia przedziału ufności w granicach od 20 do 25% [1, 7, 8].

Taka rozpiętość stężenia leku w osoczu być może jest do zaakceptowania w przypadku innych schorzeń niż padaczka, ale dla niektórych grup chorych z napadami padaczkowymi jest zbyt duża. Wymogi te są znacznie łagodniejsze niż w odniesieniu do standardów obowiązujących lek oryginalny, gdzie odchylenia nie

mogą przekraczać + 5% [1]. Ponadto według Bialera i wsp. [1] w ocenie biodostępności należy mierzyć też inne parametry farmakokinetyczne, np. średni czas przebywania leku w organizmie, czas plateau, procent fluktuacji i spłaszczenie krzywej zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym.

Na biodostępność i biorównoważność mają wpływ nie tylko fizykochemiczne właściwości substancji leczniczej i postaci leku, ale także stan fizjologiczny pacjenta, w tym wiek, czynniki farmakogenetyczne, współistniejące zaburzenia czynności układu pokarmowego, nerek, wątroby, zaburzenia hormonalne i interakcja z innymi lekami [1]. Odmienność biodostępności danego leku oryginalnego i generycznego, wynikająca z różnic szybkości i stopnia wchłaniania z przewodu pokarmowego, jest w dużej mierze związaną ze słabą rozpuszczalnością leku w roztworach wodnych (np. fenytoina i karbamazepina) oraz technologią jego postaci (stosowanie wolnego leku lub soli, wielkość cząstek leku, różnice stereochemiczne czynnej substancji, np. enancjomeria, ciśnienie i inne warunki formowania postaci leku) [1].

Ważną rolę odgrywają też substancje pomocnicze, tj. wiążące, wypełniające czy też ułatwiające rozpuszczanie leku. Chociaż skład substancji pomocniczych może być taki sam jak w leku oryginalnym, to obecność np. laktozy lub glutenu może zaburzać motorykę jelit i wchłanianie leku u niektórych pacjentów (nietolerancja laktozy) [1].

Znanym przykładem skutków tego rodzaju zamiany substancji pomocniczych jest zatrucie na skalę krajową w Australii preparatem generycznym fenytoiny, co spowodowało jego natychmiastowe wycofanie [1, 4].

Technologia postaci leku warunkuje z jednej strony szybkość jego uwalniania się z tabletki lub kapsułki i jego wchłaniania, a z drugiej – odporność na warunki przechowywania i szybkość procesu starzenia się leku. Zatem lek odtwórczy może cechować inną odporność na warunki przechowywania (temperatura, wilgotność) niż lek oryginalny. Np. przechowywanie tabletek karbamazepiny w warunkach zwiększonej wilgotności spowodowało duży spadek biodostępności i napady padaczkowe. Szczególnie trudno jest uzyskać podobną biodostępność leku odtwórczego w przypadku postaci o kontrolowanym uwalnianiu. Różnice w kształcie, kolorze i innych cechach zewnętrznych leku mogą też wpływać niekorzystnie na nastrój pacjenta i jego stosunek do leczenia, co w konsekwencji może prowadzić do nieprzyjmowania leku zgodnie z zaleceniami [1–3, 8].

Ocenę biodostępności leku dokonuje się po podaniu pojedynczej dawki, co wprawdzie ułatwia ocenę różnic w szybkości i stopniu absorpcji leku, ale nie daje pełnej możliwości oceny jego stężenia po podaniu

wielokrotnym. Podanie jednorazowe nie uwzględnia kumulowania się czynnych metabolitów leku.

Obserwacje kliniczne związane z zamianą preparatów, oceniające skutki i koszty leczenia, przedstawił Wilner [1]. Na podstawie analizy ankiet, na które odpowiedziało 301 neurologów, stwierdził, że w wyniku zamiany leku oryginalnego na lek odtwórczy ogółem 81,4% neurologów obserwowało wzrost liczby napadów (67,8%) lub objawów toksycznych (56%). W razie zamiany jednego leku odtwórczego na inny odtwórczy odsetki te wynosiły odpowiednio 32,5% i 26,6%. Spowodowało to dodatkowe konsultacje, wizyty w gabinecie i pogotowiu oraz hospitalizacje. Wyliczony koszt z tego tytułu wyniósł 675 004\$ – głównie z powodu dodatkowych hospitalizacji [1]. Autor uważa, że wynik ten podważa oczekiwania, że zastępowanie oryginalnych preparatów preparatami generycznymi jest opłacalne.

Bez wątplenia zamiana preparatu oryginalnego na odtwórczy nie może wynikać tylko z porównania różnic w ich cenach, gdyż w odniesieniu do pewnych grup chorych, ze zwiększonym ryzykiem skutków zamiany preparatów, koszty odległe mogą znacznie przewyższać oszczędności poczynione przy zmianie preparatu oryginalnego na odtwórczy.

Zalecenia dotyczące stosowania i zamiany preparatów oryginalnych i preparatów generycznych [1–3, 8]:

1. Biorąc pod uwagę omówione różnice biodostępności preparatów oryginalnych i generycznych, a zatem różnice równoważności terapeutycznej, zamiana jednego preparatu LPP na inny jest przeciwwskazana w następujących podgrupach chorych:
 - a) Chorzy z przewlekłą padaczką, z optymalnie kontrolowanymi napadami, bez objawów niepożądanych, którzy otrzymują maksymalne dawki leku lub leków albo bliskie górnej granicy.
 - b) Chorzy z długotrwałą remisją napadów – zarówno z padaczką przewlekłą jak i nowo zdiagnozowaną – w okresie stosowania niewielkiej dawki LPP lub w okresie jej zmniejszania.
2. U chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką można leczenie rozpocząć preparatem oryginalnym lub właściwie dobranym generykiem.
3. Można przyjąć możliwość zamiany preparatu oryginalnego na preparat generyczny, jeśli nie jest zagrożone bezpieczeństwo lub terapeutyczna skuteczność dotychczasowego leczenia (należy unikać zamian leków, gdy nie ma szczególnych powodów ku temu).
4. Lekarz powinien znać informacje o każdym preparacie generycznym dotyczące biodostępności (pole pod krzywą AUC), czasu stężenia maksymalnego i innych cech farmakokinetycznych.

5. Farmaceuci nie powinni zamieniać jednego preparatu na inny bez zgody lekarza.

Istnieją farmakokinetyczne i biofarmaceutyczne podstawy dla przewidywalnego ryzyka zastępowania jednego preparatu drugim – w określonej grupie chorych z przewlekłą padaczką oraz u osób ze zmienioną farmakokinetyką w stosunku do osób dorosłych (noworodki, dzieci, osoby po 65 r.ż., kobiety w ciąży i w okresie przedmiesiączkowym, chorzy niezależnie od wieku – z zaburzeniami absorpcji, metabolizmu i wydalania) [1, 7].

Specjaliści leczący padaczkę podkreślają konieczność utrzymywania stałego, niezmiennego sposobu leczenia, zalecenia tego nie przestrzega wielu lekarzy i farmaceutów. Znalazło to odzwierciedlenie w angielsko-walijskich standardach NICE (National Institute for Clinical Excellence – Narodowego Instytutu Doskonałości Klinicznej), dotyczących stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych u dorosłych. W punkcie 4.3.11 stwierdzono, że nie ma ewidentnych danych, aby rekomendować stosowanie leków odtwórczych w leczeniu chorych na padaczkę [3].

W procesie zamiany leku oryginalnego na odtwórczy niezwykle istotną rolę może odgrywać farmaceuta [2–4, 8]. Potwierdzeniem ich roli są badania amerykańskie. Bazę danych stanowiło 6380 recept wystawionych przez amerykańskich lekarzy. W przypadku recept, na których podstawie można było zamienić lek oryginalny na odtwórczy, farmaceuci wykorzystali ten fakt w 83,8% przypadków [2, 3].

W Polsce znowelizowane przepisy nałożyły na aptekarzy obowiązek informowania pacjentów o możliwości nabycia tańszego odpowiednika przepisane leku (art.60 ust. 5 Ustawy z dnia 23 stycznia 2003 r. o powszechnym ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia). Farmaceuci nie powinni zamieniać jednego preparatu na inny bez uzgodnienia tego z lekarzem. Lekarz zaś powinien powiadomić chorego o możliwych skutkach zamiany [2, 8].

AAN sprzeciwia się zamianie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu padaczki na preparaty odtwórcze bez akceptacji lekarza prowadzącego leczenie [4]. AAN opowiada się za stosowaniem w leczeniu padaczki leków przeciwdrgawkowych nowej generacji. Choć takie leki mogą być droższe, działania niepożądane, jakie powodują, są na ogół mniej liczne i słabsze. Czynniki ekonomiczne nie powinny być jedynym kryterium decydującym o przepisywaniu leków chorym na padaczkę.

Zapewnienie właściwej dostępności leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu padaczki jest jednym ze składników opieki neurologicznej, spełniającej wymogi etyczne i wysokie standardy jakości.

PIŚMIENICTWO

[1] Majkowski J i in. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki – problemy biofarmaceutyczne, farmakokinetyczne, farmakologiczne, kliniczne i ekonomiczne. *Epileptologia* 2004; 12: 365–389.

[2] Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? *Neurology* 2007; 68: 1245–1246.

[3] Liow K, Barkley GI, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Stanowisko dotyczące refundacji leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu padaczki. *Neurology* 2007; 3(23): 21–22.

[4] Jędrzejczak J. Jak i kiedy stosować leki odtwórcze u chorych z padaczką? *Neurologia praktyczna* 2006; 1, 28: 9–15.

[5] Zaremba PD, Białek M, Błaszczyk B, Cioczek P, Czuczwar SJ. Non-epilepsy uses of antiepileptic drugs. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 1–12.

[6] www.epilepsyfoundation.org/advocacy/care/genedrev.cfm Statement on substitution generic antiepileptic drugs.

[7] Daniel WA, Lasoń W. Problem biorównoważności generycznych i oryginalnych leków przeciwpadaczkowych. *Epileptologia* 2006; 14: 313–319.

[8] Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165–176.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Barbara Błaszczyk
Zakład Profilaktyki Chorób Układu Nerwowego
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: barbarablaszczyk@op.pl