

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА¹
усуває різні симптоми алергії



ПОТРІЙНА ДІЯ¹
протиалергійна, протизапальна, антигістамінна



ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ¹
активний протягом 27 годин

¹Реклама для медичного застосування препарату Еріус. Р.П.: таблетки – наказ МОЗ України від 15.02.2017 №UA/5827/01/01, сироп – наказ МОЗ України від 01.02.2013 №UA/5827/02/01. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. тел.: +38(044)220-33-00, www.bayer.ua L.UK.MKT.CC.03.2017.0235

Оригінальні й генеричні антигістамінні препарати: питання вибору

Сьогодні в усьому світі спостерігається тенденція до широкого використання генериків більшості оригінальних лікарських препаратів. Застосування якісних і при цьому дешевших за оригінальні бренди препаратів-генериків істотно скорочує витрати на охорону здоров'я й водночас сприяє більш широкому впровадженню сучасних міжнародних рекомендацій із використання медикаментозної терапії. Проте активне застосування в клінічній практиці генериків породило міф, поширений як серед лікарів, так і серед пацієнтів, нібито будь-який аналог оригінального препарату є його точною копією. На жаль, ця думка залишається міфом, адже довести свою біоеквівалентність брендовим препаратам може лише невеликий відсоток генериків. Не є виключенням і антигістамінні засоби, що традиційно користуються високим попитом. У цій статті мова піде про дезлоратадин – оригінальний препарат та його копії.

Загальні положення. Термінологія

У процесі реєстрації лікарського засобу (ЛЗ) залежно від обсягів даних доклінічних досліджень препарати поділяють на оригінальні й відтворені. У разі реєстрації відтворених ЛЗ заявник наводить докази ідентичності заявленої субстанції оригінальному препарату. Оригінальний ЛЗ – це вперше синтезований ЛЗ, що пройшов повний цикл доклінічних і клінічних досліджень. Виробники відтворених препаратів не мають юридичних підстав для реєстрації препарату, що перебуває під патентним захистом. Як правило, це 8–20 років від моменту реєстрації компанією-розробником оригінального препарату.

У вітчизняній фармакологічній літературі відтвореним називається ЛЗ, що містить таку саму фармацевтичну субстанцію або комбінацію таких самих фармацевтичних субстанцій у такій самій лікарській формі, що й оригінальний ЛЗ, і який надійшов в обіг після надходження в обіг оригінального препарату. Європейські експерти (European Medicines Agency, EMA) визначають генеричний ЛЗ як препарат із таким самим якісним і кількісним складом діючої речовини, такою самою фармацевтичною формою і доведеною під час проведення тестів на біодоступність біоеквівалентністю референтному (еталонному) ЛЗ. Експерти з Управління з нагляду за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) застосовують термін «багатоджерельні ЛЗ» (генеричні лікарські препарати) і визначають їх як «лікарські препарати, що містять однакову субстанцію або суміш діючих речовин і випускаються більш ніж одним виробником» (Orange book, FDA). Отже, основна відмінність оригінального препарату від його генеричної версії (відтвореного лікарського препарату) – наявність відомостей про терапевтичну ефективність та безпечність препарату, отриманих під час клінічних досліджень (D. Tschabitscher, 2008). Дозвіл на випуск і продаж генеричного лікарського препарату ґрунтується на припущенні, що його терапевтична ефективність і безпечність будуть відтворені у разі дотримання подібності оригінальному препарату за такими фармацевтичними та фармакокінетичними ознаками, як всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення активного компонента.

Дослідження еквівалентності генерика оригінальному препарату

Як відомо, процес взаємодії ЛЗ з організмом має 4 послідовні стадії.

1. Доставка і вивільнення активних речовин.

2. Всмоктування, абсорбція, потраплення в системний кровотік, розподіл, метаболізм і виведення. Як приклад розглянемо особливості фармакокінетики антигістамінних препаратів (АГП) II покоління. Серед них можна виділити активні похідні препаратів II покоління, які характеризуються поліпшеною фармакокінетикою. Фармакокінетичні параметри АГП впливають на міжіндивідуальні коливання, швидкість початку і тривалість ефектів.

3. Фармакологічна стадія. Молекули активної речовини знаходять мішені дії АГП – H_1 -рецептори – і міцно зв'язуються з ними, розвиваючи надалі антигістамінні, протизапальні й протиалергічні ефекти.

Селективність АГП є найважливішою їх фармакологічною характеристикою. Перше покоління H_1 -блокаторів має невисоку селективність стосовно H_1 -рецепторів; препарати II покоління вирізняються високою селективністю й міцністю зв'язування з H_1 -рецепторами. Так, дезлоратадин має в 60 разів більшу афінність до H_1 -рецепторів, ніж до H_2 -рецепторів. H_1 -блокатори II покоління загалом характеризуються досить високим ступенем афінності до H_1 -рецепторів і повільною дисоціацією зв'язку з ними. Дезлоратадин при цьому має найбільшу афінність серед інших АГП II покоління – у 200 разів більшу, ніж фексофенадин, у 50 разів більшу, ніж лоратадин і цетиризин, і в 3 рази більшу, ніж левоцетиризин. Причому дезлоратадин є найбільш потужним зворотним агоністом H_1 -рецепторів, ніж фексофенадин і цетиризин, що пов'язано з його високою афінністю (G.W. Canonica, M. Blaiss, 2011; M.B. Леонова, 2011).

4. Терапевтичний етап. Він відображає відповідь організму на фармакологічну дію ЛЗ, у тому числі його клінічні прояви (антиалергічну дію, протизапальний ефект у випадку АГП) і небажані ефекти (вплив на когнітивні функції, сухість у роті, затримка сечі, закреп, тахікардія тощо). Варто зазначити, що згаданих (здебільшого антихолінергічні) ефекти спостерігаються переважно під час прийому АГП I покоління. Афінність дезлоратадину до M-холінорецепторів у 50–100 разів менша, ніж до H_1 -рецепторів. Максимальна плазмова концентрація дезлоратадину при застосуванні терапевтичних доз у 10 разів менша за необхідну концентрацію для прояву M-холіноблокувальної дії (M.B. Леонова, 2011).

В Україні кожний зареєстрований генеричний засіб має відповідати оригінальному за такими показниками, як фармацевтична еквівалентність і фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність). За визначенням FDA, лікарські препарати вважають фармацевтичними еквівалентами, якщо вони не відрізняються за складом активних інгредієнтів, мають однаково лікарську форму і спосіб введення. Однак фармацевтичний еквівалент може відрізнитися від оригіналу за такими характеристиками, як просторова конфігурація, механізм виведення, за складом допоміжних речовин, терміном зберігання тощо. Один із головних методів підтвердження фармацевтичної еквівалентності – тест на розчинність (Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997). Оцінка біоеквівалентності препарату – основний вид медико-біологічного контролю генеричних ЛЗ, які не відрізняються за лікарською формою і складом діючих речовин від відповідних оригінальних ЛЗ. Біоеквівалентність – це еквівалентність відтвореного ЛЗ оригінальному ЛЗ за фармакокінетичними параметрами. Тобто біоеквівалентними визнають два препарати, якщо в рівних експериментальних умовах вони мають однакові ступінь і швидкість всмоктування, розподілу й виведення з організму. Дослідження біоеквівалентності зазвичай проводять на 18–24 здорових добровольцях за допомогою рандомізованого перехресного методу (О.С. Духанін, 2011). Дослідження ЛЗ найчастіше здійснюються за відкритою, рандомізованою й перехресною збалансованою схемою – кожен учасник випробування послідовно отримує досліджуваний препарат (Т) і препарат порівняння (R) або навпаки (схема «RT/TR»). Вважається, що 90% значень, отриманих щодо генеричного

препарату, не повинні виходити за межі 80–125% щодо таких самих показників для оригінального препарату.

Слабкі місця дослідження біоеквівалентності (J.A. Reffel, P.R. Kowey, 2000; С.І. Дроздецький, 2005; Orange book, 2015):

- дослідження біоеквівалентності проводять на здорових людях, організм яких може суттєво відрізнитися від такого у хворих, що, у свою чергу, може істотно впливати на фармакокінетику;
- дослідження біоеквівалентності дає змогу оцінити дію разової дози ЛЗ, тоді як курсовий прийом здатний суттєво впливати на фармакокінетичні параметри ЛЗ;
- у процесі вивчення біоеквівалентності далеко не завжди є можливість визначити метаболіти ЛЗ, багато з яких можуть мати власну фармакологічну активність;
- під час дослідження біоеквівалентності, як правило, не визначають наявність наповнювачів і домішок, уміст яких може бути різним в оригінальному препараті й у генеріку. Проте ці домішки можуть визначати деякі побічні ефекти ЛЗ.

Які є гарантії того, що генерик так само ефективний і безпечний, як і оригінальний ЛЗ?

FDA щорічно публікує оновлюваний список усіх безрецептурних і рецептурних препаратів, що отримали дозвіл на маркетинг (Orange book). FDA визнає терапевтично еквівалентними препарати тільки за умови відповідності таким критеріям:

- дозвіл до застосування як ефективних і безпечних;
- фармацевтична еквівалентність, тобто ідентичність якісного й кількісного складу, а також сили дії, дозування й способів введення;
- біоеквівалентність;
- наявність належного маркування;
- виробництво відповідно до вимог GMP.

В Orange book для позначення рівня терапевтичної еквівалентності використовується система буквених кодів, яка дає змогу швидко дізнатися, чи встановлено біоеквівалентність для конкретного генерика (перша буква коду), та загальну оцінку FDA (друга буква). Дві основні категорії, до яких можуть бути віднесені генеричні ЛЗ, позначають буквами А або В. До категорії А відносять препарати, терапевтично еквівалентні іншим фармацевтичним еквівалентним продуктам. Їх існуючі чи потенційні проблеми з біоеквівалентністю були вирішені шляхом проведення досліджень *in vivo* і/або *in vitro*. Якщо фармакологічні й фармацевтичні властивості препаратів дають можливість припустити проблеми з біоеквівалентністю, таким препаратам присвоюють код АВ. Висновок про терапевтичну еквівалентність може бути зроблений, тільки якщо заявка містить адекватні наукові докази, отримані в ході дослідження біоеквівалентності *in vivo* і/або *in vitro*. Якщо ЛЗ не визнають терапевтично еквівалентними, їм присвоюють код В. Так позначають препарати, які FDA на сьогодні вважає терапевтично нееквівалентними, тобто є реальні або потенційні проблеми з доведенням біоеквівалентності цих ЛЗ. Часто проблема полягає у певній лікарській формі, а не в діючій речовині. У таких випадках використовують коди: ВС, ВD, ВЕ, ВN, ВР, ВR, ВS, ВТ, ВХ. Код В застосовують також, якщо препарат потребує подальшого вивчення FDA.

Для реалізації можливості створення якісного генеричного ЛЗ мають бути дотримані 4 умови:

- відносна простота хімічної природи діючої/активної речовини препарату – відносно невелика молекулярна маса активної молекули;
- простота і прозорість фармакокінетики ЛЗ. Це підвищує валідність даних із вивчення еквівалентності оригінального/референтного і генеричного препаратів;
- сертифікація допоміжних компонентів і всіх стадій виробничого процесу. Вибір допоміжного компонента

Оригінальні й генеричні антигістамінні препарати: питання вибору

Продовження. Початок на стор. 53.

визначається технологічним рівнем виробництва, хімічною природою активної речовини (має бути виключена несумісність активного компонента й допоміжних інгредієнтів). У підсумку це визначає якість лікарського препарату і його собівартість. Застосування несертифікованих допоміжних речовин значно знижує витрати на виробництво препарату, проте створює передумови для його непрогнозованої фармакокінетики, а отже, ефективності та безпеки. Сертифікатом якості допоміжних речовин є їх відповідність європейській фармакопеї, британській фармакопеї або фармакопеї США. Таку докладну інформацію, а також дані про відповідність виробництва засобу критеріям GMP, як правило, важко або неможливо знайти у відкритому доступі. Інструкція до ЛЗ такої інформації не містить. В умовах закритої інформації про препарат важливим критерієм оцінки його якості й технологічного рівня виробництва є вказівка на країну-виробника. У країнах Європейського Союзу, США, Японії виробництво лікарської продукції завжди відповідає стандартам GMP. Не може бути й мови про якість аналога інноваційного ЛЗ, якщо підприємство-виробник не має сертифіката GMP;

- відкритий діалог із виробником: доступ до даних щодо біоеквівалентності та нормативних документів (наприклад, на офіційному сайті виробника чи фармацевтичної компанії-представника).

У наявних довідниках лікарських препаратів немає даних ні про біоеквівалентність окремих генериків, ні про їхні фармацевтичні властивості. Згідно з даними цих довідників різні генерики того самого препарату можуть мати відмінності в максимально допустимих дозах, побічних діях і протипоказаннях. Це створює хибне уявлення, що кожен з генериків проходив окреме

клінічне випробування (А.В. Соколов, 2004; С.Ю. Марцевич і співавт., 2005). На жаль, далеко не всі виробники генериків відстежують небажані побічні ефекти своїх препаратів, більш того, не поспішають зазначити в інструкції з їх застосування всі виявлені в результаті клінічних досліджень оригінального препарату небажані явища, а відповідальність за небажані реакції, що виникли під час прийому, покладають на оригінальний препарат. Як показує досвід, лікарі-практики далеко не завжди орієнтуються в питанні генеричної заміни. За результатами проведеного в Росії опитування, про існування на фармацевтичному ринку оригінальних препаратів і генериків знають 60% лікарів, 75% провізорів і 20% споживачів (О. Максимкіна, 2010), при цьому обізнаність щодо оригінальних засобів, як правило, є вищою за таку стосовно генериків.

Приклади аналізу оригінального й генеричного дезлоратадину

Дезлоратадин має безперечні ознаки препарату зі складною фармакокінетикою: значний питомий обсяг розподілу (>100 л/кг), тривалий період напіввиведення (27 год). Отже, дослідження біоеквівалентності препаратів-генериків дезлоратадину за спрощеною схемою наразі неприйнятні. На сьогодні в Україні зареєстровано більш як 10 генериків препарату Еріус® (оригінальний препарат дезлоратадину), реєстраційний номер UA/5827/01/01. Усі стадії виробництва препарату здійснюються в Бельгії. Заявник на реєстрацію в Україні – фармацевтична компанія Байер Консьюмер Кер АГ, Швейцарія (інформація – офіційний сайт Державного реєстру лікарських засобів України <http://www.drlez.com.ua>).

На жаль, в Україні наразі немає аналога Orange book, хоча спроби створити її є. Інформація щодо

випробувань біоеквівалентності генериків дезлоратадину на сайті Державного реєстру лікарських засобів України наразі також недоступна. З цієї причини звернемося до Orange book США. У ній представлено 9 генериків оригінального дезлоратадину, який продається в США під торговою назвою Clarinex. Генеричні засоби представлені як у вигляді сиропу, так і у вигляді таблеток по 2,5 та 5 мг. Категорію AA за кодом FDA в США наразі має лише один генерик дезлоратадину. З огляду на те, що дезлоратадин був синтезований ще в 1998 році й наразі є одним із найважливіших медикаментів сучасності, видається дивним, що підтвердити біоеквівалентність засобу в FDA зміг лише один виробник. І це в США, де існує найжорсткіше у світі законодавство стосовно фармацевтичної промисловості й широкі можливості для виробників ЛЗ.

На жаль, вітчизняні лікарі та провізори не мають інформації із джерел на зразок Orange book про генерики дезлоратадину, представлені на українському фармацевтичному ринку. Безумовно, ситуацію дещо полегшує той факт, що наразі в Україні на полицях аптек відповідно до законодавства представлені лише ЛЗ, вироблені за стандартом GMP. Проте за відсутності іншої достовірної інформації використання генериків є своєрідною лотереєю. Тож оскільки на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено оригінальний препарат Еріус®, у лікуванні алергічної патології перевагу варто віддавати саме йому, особливо коли йдеться про здоров'я дитини.

Отже, підтвердження біоеквівалентності генерика оригінальному ЛЗ є дуже складним і затратним процесом. Зрозуміло, що далеко не всі виробники можуть собі дозволити таку розкіш. Зважаючи на те, що інформація про біоеквівалентність того чи іншого препарату в Україні є недостатньо прозорою, варто рекомендувати використання оригінального засобу замість сумнівних генериків. Ця рекомендація повною мірою стосується оригінального препарату дезлоратадину Еріус®.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олена Риженко**



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Пульмонология, алергология,
риноларингология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Пульмонология, алергология, риноларингология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Хірургія, ортопедія, травматологія»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?