

А.Е. Дубенко, д.м.н., ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України», г. Харків

# Оценка биоэквивалентности брендовых и генерических препаратов в практике эпилептолога

**В Украине регистрируется большое количество новых препаратов для лечения эпилепсии, что расширяет возможность терапии. Помимо оригинальных лекарственных средств (ЛС) существенно увеличивается количество генериков, что имеет как положительные, так и отрицательные моменты. С одной стороны, увеличение числа генерических препаратов имеет безусловные преимущества, поскольку делает терапию более доступной для большего количества больных. С другой – несовершенство законодательной базы оборота генериков в Украине делает применение их для лечения пациентов эпилепсией в достаточной степени рискованным.**

Вопрос идентичности действия на организм генериков и оригинальных препаратов – важный и для врачей, и для пациентов. В клинической практике врачи обращают внимание на то, что одно и то же химическое вещество, произведенное в виде лекарства различными фармацевтическими компаниями, проявляет себя по-разному. Врачи из личных наблюдений формируют мнение об эффективности существующих на фармацевтическом рынке препаратов, частоте побочных действий при их приеме. Некоторые больные особенно чувствительны к копиям. Так как очень немногие из производителей генериков отслеживают нежелательные эффекты своих препаратов, ответственность за побочные реакции автоматически возлагается и на оригинальный препарат.

Бренд (от англ. brand – торговая марка) – инновационный (оригинальный) препарат – новая активная субстанция или уже известный фармакологический продукт при новом показании к его применению. Брендные ЛС проходят полный цикл доклинических и клинических исследований; активные ингредиенты брендного препарата защищены патентом на определенный срок.

Генерик – препарат, который является терапевтическим эквивалентом бренда и выпускается только после истечения срока действия патента на оригинальный препарат. Требования ЕС к качеству и безопасности генериков очень строгие. Их регистрация длится в течение 1-3 лет до появления препарата на рынке. Правила регистрации генериков в Европе включают обязательное информирование о полном составе препарата (активном и вспомогательном веществах), методах производства и контроля, используемых производителем, результатах фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта, сертификации GMP на всех звеньях производства. Доказательство биоэквивалентности (эквивалентности скорости и степени абсорбции активного вещества) для генерических препаратов обязательно.

Остановимся подробнее на критериях соответствия генерика бренду. Препараты считаются эквивалентными в фармакологическом отношении (фармакологически эквиваленты), если:

- содержат одинаковое количество субстанции одинаковой силы действия в одинаковой лекарственной форме;
- соответствуют одинаковым или сопоставимым стандартам;
- имеют одинаковый путь введения (ВОЗ, 2004) [1].

Однако лекарственные препараты могут соответствовать указанным требованиям, но отличаться, например, по содержанию вспомогательных веществ (наполнителей). Поэтому замена оригинального препарата генерическим без подтвержденной биологической эквивалентности может быть причиной возникновения побочных эффектов.

Считается, что эти ЛС, «повторяющие» оригинальные с истекшим сроком патентной защиты, существенно (в связи с отсутствием затрат на научные исследования; экономией на производстве, маркетинговых технологиях, включая рекламу), дешевле, доступнее для здравоохранения.

В то же время они сохраняют все полезные свойства препаратов-брендов. Поручкой этому служат достаточно жесткие требования соответствия брендному ЛС, которые включают три важнейших компонента, обозначаемых как фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность [2]. Первый из них (фармацевтическая эквивалентность) предполагает, что оригинальное и воспроизведенное ЛС содержат одну и ту же активную субстанцию в одинаковом количестве и в одинаковой форме. Допускаются лишь отличия по использованному вспомогательным средствам (наполнителям, красителям, особенностям покрытия). Второй (фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность) предусматривает, что биодоступность (скорость и степень всасывания) и метаболизм оригинального и воспроизведенного ЛС после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, что их эффективность и безопасность не могут не быть одинаковы. Наконец, последний компонент (терапевтическая эквивалентность) предполагает, что брендный препарат и генерик, по результатам клинических исследований, обладают равной эффективностью и безопасностью. Казалось бы, эти требования являются всеобъемлющими, не допускающими двойного толкования. Несмотря на это, множится число сообщений о том, что большинство врачей, равно как и их пациенты, зачастую сомневаются в идентичности оригинальных препаратов и генериков [2].

Так, в недавно проведенном исследовании, охватившем Германию, Великобританию, Испанию, Канаду, Францию, проведен соответствующий опрос основных участников лечебного процесса (больные и их доктора) относительно воспроизведенных препаратов. При этом установлено, что большинство пациентов сомневаются в переносимости генериков (66%), их эффективности (69%) и согласны с утверждением о том, что даже небольшие биохимические отличия между брендными и генерическими ЛС могут существенным образом сказаться на результатах и эффективности лечения (88%). С аналогичными положениями согласны 44, 45 и 89% врачей соответственно. Более того, от 14 до 54% пациентов вообще сомневаются в полезных свойствах воспроизведенных препаратов [2], а организаторы здравоохранения – в значимости их положительного влияния на стоимость лечения больных [2]. Эти данные свидетельствуют об актуальности тщательного анализа проблемы клинического использования генериков.

Биоэквивалентность, основанная на одинаковой биодоступности генерического и эталонного (оригинального) лекарственного препарата для внутрисосудистого (не парентерального) введения (прием перорально или сублингвально, кожная аппликация и др.), может быть установлена только при помощи проведения контролируемых перекрестных клинических исследований.

На фармакотерапевтическое действие препарата оказывают влияние многие факторы. Особенно трудно бывает предсказать возможную концентрацию ЛС в плазме крови в следующих случаях:

- наличие сопутствующих заболеваний;
- применение препаратов, взаимодействующих между собой;
- нарушение всасывания и низкая биодоступность;
- заболевание печени и почек;
- нарушение связывания лекарственных веществ с белками;
- генетически обусловленные особенности метаболизма препаратов.

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что изучение биоэквивалентности – это клинические испытания, где субъектом исследования является человек, как правило, здоровый доброволец. Поэтому к таким исследованиям предъявляются все те же официальные требования и положения, что и ко всем другим клиническим испытаниям. Генерические препараты сравнивают с оригинальными в исследовании биоэквивалентности. Оно основано на том, что фармакологический эффект ЛС зависит от его концентрации в зоне воздействия. Однако эту концентрацию определить достаточно сложно. В то же время количество препарата, необходимого для осуществления фармакологического эффекта, в большинстве случаев коррелирует с его содержанием в плазме крови. Учитывая, что воспроизведенные ЛС отличаются от оригинальных составом вспомогательных веществ и технологией производства, для оценки эффективности и безопасности генериков необходимо определить, высвобождаются ли они из лекарственной формы и всасываются в количестве и со скоростью, аналогичной оригинальному препарату, обеспечивая тождественные уровни концентрации в плазме крови. Только в этом случае можно предполагать, что эффективность и безопасность воспроизведенного ЛС и бренда могут быть сопоставимы (рис. 1). Следует сразу же отметить, что тест на биоэквивалентность имеет существенные ограничения. Объектом исследования являются только воспроизведенные ЛС, предназначенные для внутрисосудистого введения, действие которых опосредовано появлением ЛС в системном кровотоке: таблетки, капсулы, суспензии, суппозитории, пластыри. Соответственно, тест на биоэквивалентность невозможно



А.Е. Дубенко

выполнить для ЛС местного действия, предназначенных для ингаляций, инъекционного введения.

Фармакокинетическая эквивалентность на практике – это определение скорости и степени всасывания оригинального лекарства и генерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма (биодоступность). Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. Относительная биодоступность – это относительное количество ЛС, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). После введения двух лекарственных веществ в одинаковой молярной дозе биодоступность их сходна в такой степени, что эффективность и безопасность данных препаратов в основном одинаковы. Исследования биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) – это не альтернатива испытанию фармацевтической эквивалентности – эквивалентности воспроизведенных препаратов по качественному и количественному составу ЛС, оцениваемому по фармакопейным тестам, поскольку фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. При исследовании биоэквивалентности генериков в качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат.

Несмотря на некоторые различия в формулировке, эксперты как Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), так и Управления по контролю над продуктами и лекарствами США (FDA) определяют понятия «фармацевтическая альтернатива» и «фармацевтическая эквивалентность» сходным образом (табл.). Генерические препараты – альтернативные или эквивалентные – имеют такой же состав активных ингредиентов, как и оригинальное ЛС. Однако они могут отличаться от него по форме, размеру, цвету, конфигурации насечек (рисок) на плоской поверхности,

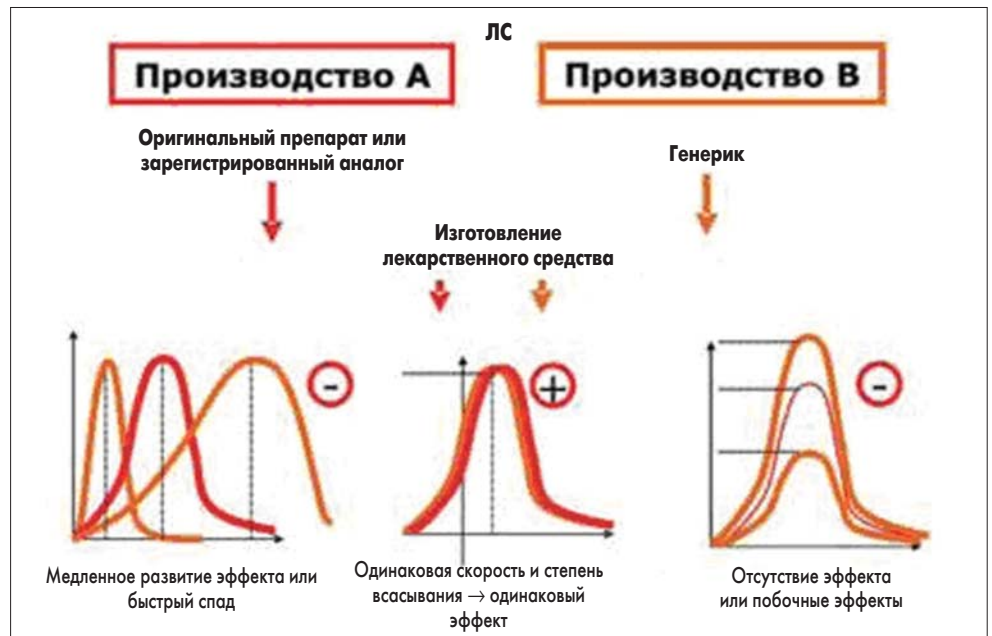


Рис. 1. Биоэквивалентность – необходимое условие сопоставимости оригинального и воспроизведенного ЛС по эффективности и безопасности

механизму высвобождения (немедленное, модифицированное и т.д.), вспомогательным веществам (красителям, отдушкам, консервантам, связующим веществам, наполнителям, смазочным материалам, дезинтегрирующим агентам и т.д.), способу производства, сроку годности, виду упаковки и, с некоторыми ограничениями, маркировке [3]. Допускается различный состав наполнителей, которые, как предполагается, должны быть инертными, однако генерик должен иметь такое же соотношение действующих и вспомогательных компонентов, как и оригинальный препарат [4].

Согласно определению под биоэквивалентностью подразумевают отсутствие между препаратами достоверной разницы по скорости и степени всасывания (то есть биодоступности) при их использовании в одной и той же молярной дозе (табл.) [5, 6]. Биоэквивалентные препараты считаются «сушественно однородными», что признано FDA [7]. Как это ни парадоксально, но в руководстве ЕМА встречаются две трактовки терапевтической эквивалентности (табл.) [5]: фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты считаются терапевтически эквивалентными при наличии доказанной биоэквивалентности, но в случае фармацевтически альтернативных ЛС могут потребоваться дополнительные (до)клинические данные, которые позволяли бы говорить о их терапевтической эквивалентности [8]. Все эти термины отражены в законодательных требованиях к использованию генерических ЛС.

Несмотря на то что в разных странах используются различные методы оценки биоэквивалентности [9], в руководствах

ВОЗ приводится общая рекомендация – включать в перекрестное исследование как минимум 12 клинически здоровых взрослых добровольцев в возрасте 18-55 лет с нормальной массой тела [1]. На практике биоэквивалентность изучают в рандомизированных перекрестных двухэтапных исследованиях в группах из 18-24 клинически здоровых и относительно молодых добровольцев. Обычно однократную дозу генерического или оригинального препарата принимают, соблюдая стандартные условия (с учетом характера питания, количества потребляемой жидкости, уровня физической нагрузки и времени приема препарата). Чтобы минимизировать вариабельность между субъектами, формируют стандартные выборки и используют стандартизированные протоколы, в результате чего любые возникающие отклонения, выходящие за рамки статистически допустимых, можно отнести за счет разницы прописей, а не индивидуальных особенностей испытуемых [10]. Более того, полученные данные позволяют предполагать, что оценка системного высвобождения активного компонента оказывается более чувствительной, если проводится исследование с однократной дозой, а не многократными [10]. Поскольку одновременный прием пищи и пероральных лекарственных препаратов может повлиять на биоэквивалентность [7, 10], рекомендуется (в случае ЛС с пролонгированным действием) [6] или даже требуется (в случае взаимодействия ЛС и компонентов пищи) [5] осуществлять дополнительное тестирование ингредиентов, входящих в состав стандартизированного набора продуктов питания.

Фармакокинетические эффекты лекарственных препаратов оцениваются и статистически анализируются по таким параметрам, как площадь под кривой концентрации в плазме крови в зависимости от времени (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) [4, 5]. Эти показатели позволяют наиболее точно определить степень и скорость всасывания препарата (то есть биодоступность) и его экспозицию [5, 6], конечный период полураспада ( $t_{1/2}$ ) [5, 6], константу скорости элиминации ( $\lambda_z$ ) [5] и – в специфических обстоятельствах – скорость экскреции с мочой (AC) [5]. О биоэквивалентности можно говорить в том случае, если 90% доверительный интервал (ДИ) AUC и  $C_{max}$  для соотношения генерик/оригинальный препарат находится в границах значений от 0,80 до 1,25 [5, 6]. Поскольку для сравнения данные логарифмируются, возникает асимметрия, получившая название «правило -20%/+25%» [11] (рис. 2). Однако для лекарственных препаратов с критической дозой, которые имеют узкий терапевтический индекс (то есть небольшую разницу между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрациями), – иммунодепрессантов, противосудорожных препаратов (ПЭП), сердечных гликозидов (дигоксин), антикоагулянтов (варфарин) [12] – пределы этих величин сужаются [5]. Это связано с тем, что даже относительно небольшие колебания системного уровня таких лекарственных веществ могут спровоцировать заметное изменение фармакодинамики, а именно – их эффективности или частоты встречаемости побочного действия [10].

Как правило, результаты исследований по биоэквивалентности используются организациями здравоохранения для разработки регулирующих положений, однако публикуются крайне редко [13]. Обычно эти данные находятся в свободном доступе на соответствующих веб-сайтах или могут быть получены благодаря Закону о свободе информации (если это данные американских исследований), но частично ограниченный доступ все же исключает возможность их легкого анализа и проверки широкой научной общественностью.

Выводы о биоэквивалентности тех или иных лекарств базируются в основном на результатах относительно небольших испытаний с приемом фиксированных доз препаратов, к которым привлекаются клинически здоровые добровольцы. Следовательно, в ходе таких исследований не достигается равновесная концентрация ЛС. Но в случае большинства хронических заболеваний для достижения терапевтического эффекта необходимо не только достигать такой концентрации препарата, но и длительно поддерживать ее [9]. Если пациент находится на поддерживающей терапии, то уровень лекарства в его крови обычно выше, чем после приема однократной дозы (порой в несколько раз) [14]. Таким образом, в ходе проведения исследований с привлечением клинически здоровых добровольцев получаемые данные не отражают реальных ситуаций, наблюдаемых в клинической практике. Это может вызвать определенные сложности, поскольку не исключено, что в процессе поддерживающей терапии фармакокинетика препарата меняется под действием гипотетически инертных вспомогательных веществ (наполнителей) и примесей и/или в результате накопления активных метаболитов [10]. Кроме того, характеристики однородной группы клинически здоровых добровольцев и выборки больных, скорее всего, будут различаться (в последнем случае это лица более пожилого возраста с разными сопутствующими заболеваниями, принимающие разнообразные ЛС), поэтому экстраполировать данные нельзя [10]. Фармакокинетика препарата также может меняться на фоне физиологических процессов старения, в результате взаимодействия с используемыми одновременно лекарствами и/или из-за наличия сопутствующих заболеваний. Следовательно, нельзя сравнивать воздействие лекарственного вещества на здорового человека и эффекты того же

самого препарата в повседневной клинической практике [10, 15].

Существующие справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности конкретных генериков, ни по их фармацевтическим свойствам. Интересно, однако, что в этих справочниках между разными генериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, побочных действиях, противопоказаниях. Источники этих различий нам не известны, однако важно, что они создают абсолютно ложное впечатление о том, что каждый из этих генериков прошел клинические испытания. Наличие многочисленных генериков создает достаточно острую конкуренцию между ними, причем для доказательства того, какой из этих генериков лучше, далеко не всегда используют методически строгие подходы. Очевидно, что сравнение разных генериков должно начинаться именно с рассмотрения данных об их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату. Врач, назначающий тот или иной препарат, должен знать не только сам факт, что препарат разрешен к применению и, значит, чему-то биоэквивалентен, но и каков уровень этой эквивалентности, насколько грамотно и тщательно выполнено исследование. В заключение отметим, что в условиях существующей системы регистрации генериков проведение их ограниченных клинических испытаний с использованием унифицированного и методически строгого подхода нам представляется совершенно необходимым. Однако такие испытания должны проводиться только после знакомства с данными биоэквивалентности (именно с данными, а не с заключением, что препараты биоэквивалентны), и эти данные должны быть «отправным пунктом» в принятии решения о судьбе конкретного генерика [16].

Применение генерических препаратов в эпилептологической практике существенно отличается от применения лекарственных препаратов других классов.

Далее мы приводим отношение Американской неврологической академии (AAN) к применению генерических ПЭП, которое наиболее полно отражает эту простую проблему.

- ПЭП являются особым классом препаратов, и это создает особые проблемы в переводе на генерик.

- Небольшие отличия в концентрации ПЭП между препаратами могут вызывать токсические реакции и приступы.

- AAN против законов, которые ограничивают свободу врача в выборе препарата.

- AAN считает, что политика в отношении различных форм препаратов должна обеспечивать полную свободу врача в назначении и большого в получении всего спектра ПЭП.

- AAN против политики «насильственного» перехода от одного препарата к другому.

- AAN поддерживает закон, согласно которому необходимо информированное согласие врача и больного перед тем, как в качестве замены ПЭП больному будет продан генерик.

- AAN считает, что применение генериков при эпилепсии должно отличаться от их применения при других заболеваниях.

- В отличие от других болезней всего лишь один приступ при переводе с одной формы на другую (с одного препарата на другой) может вызвать катастрофические последствия [17-19].

Таким образом, применение генериков при эпилепсии значительно отличается от применения генериков при других заболеваниях, даже от их применения при длительно текущих хронических состояниях, требующих длительного непрерывного приема лекарственных препаратов. Согласно требованиям к производству генерического препарата его наиболее важный показатель – биоэквивалентность (соответствие) может колебаться в границах между 80 и 125% в сравнении с оригинальным

Таблица. Терминология, касающаяся взаимозаменяемости или замены оригинальных лекарственных препаратов на генерические (в соответствии с существующими международными нормативными документами) [4,5]

Понятие	ЕАЛС [4]	FDA [5]
Фармацевтическая альтернатива	Медикаменты, содержащие один и тот же активный компонент, но в различной химической форме (соль, эфир и т.д.), дозировке или по силе	Медикаменты, содержащие одно и то же действующее вещество, но в различных формах солей/эфиров/комплексных соединений, дозировке или по силе
Фармацевтический эквивалент	Один и тот же активный ингредиент, одно и то же количество, одна и та же дозировка лекарственной формы такой же или сравнимой силы, качества, чистоты и принадлежности	Один и тот же активный ингредиент(ы), идентичность по силе или концентрации, одна и та же дозировка, один и тот же путь введения
Биоэквивалент	Препараты с одинаковой биодоступностью* после введения в одной и той же молярной дозе, профили эффективности и безопасности полностью идентичны	Препараты без достоверной разницы по скорости и степени доступности в зоне действия при введении в одной и той же молярной дозе в одинаковых условиях
Терапевтический эквивалент	Фармацевтически эквивалентные или альтернативные препараты, примеси в которых не влияют на эффективность и безопасность, удовлетворяющие нормативным требованиям Препараты, содержащие одно и то же действующее вещество или активный компонент, имеющие одинаковую эффективность и безопасность в клинике	Фармацевтически эквивалентные препараты, имеющие одинаковый профиль клинической эффективности и безопасности при использовании согласно инструкции

\* Скорость и степень, с которыми активный компонент или действующее вещество всасывается из лекарственной формы и становится доступным в зоне действия, попадает в системный кровоток

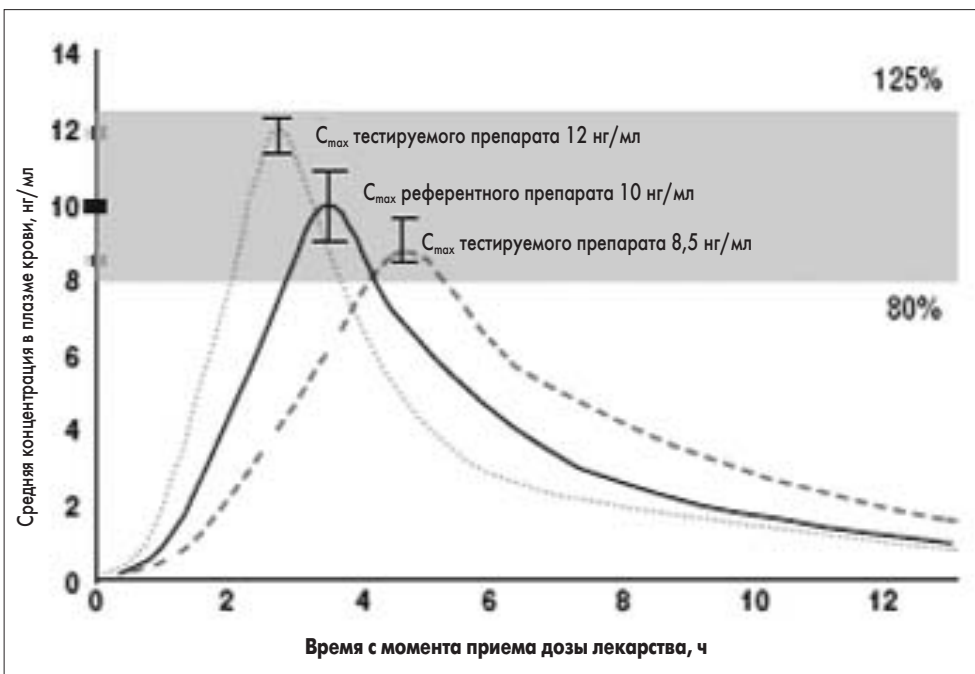


Рис. 2. Допустимые границы вариабельности фармакокинетических показателей ( $C_{max}$ ) для тестируемого лекарственного препарата

Продолжение на стр. 46.

А.Е. Дубенко, д.м.н., ГУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», г. Харків

## Оценка биоэквивалентности брендовых и генерических препаратов в практике эпилептолога

Продолжение. Начало на стр. 44.

препаратом. Достаточно сложно поверить, что такой размах биодоступности в 45% не влияет на эффективность и переносимость даже качественного генерического ПЭП. Применение же некачественных генериков в эпилептологической практике имеет более серьезные негативные последствия, чем при других заболеваниях. Это обуславливает особые требования к генерикам ПЭП, которые, к сожалению, законодательство Украины не позволяет воплотить в клиническую практику. Поэтому, на наш взгляд, при эпилепсии возможно применение только таких генерических препаратов, которые могут считаться генериками не по наименованию, а согласно требованиям международных регуляторных организаций [17-19].

При назначении генерического ПЭП клиницист должен четко представлять, насколько качественный лекарственный препарат назначается больному. Необходимо назначать генерический препарат с доказанной биоэквивалентностью. При этом крайне желательно, чтобы клиницист, по возможности, сам был ознакомлен с кратким отчетом о проведении исследования на биоэквивалентность генерического ПЭП брендовому препарату.

При ознакомлении с этим отчетом необходимо обратить внимание на следующую информацию.

1. С каким лекарственным препаратом сравнивается генерический препарат. Нередко представленные отчеты содержат данные о сравнении генерического препарата с тем или иным действующим веществом без указания торгового названия бренда и производителя этого действующего вещества. Такие отчеты адекватны для сравнения субстанции, из которой готовится препарат, с другой субстанцией, а не для сравнения показателей генерического препарата с брендовым. Но даже при сравнении субстанции обязательно указание производителя.

2. Насколько протокол исследования биоэквивалентности сопоставим с требованиями FDA или EMA. На этих требованиях мы подробно останавливались выше. Безусловно, клиницист не может и не должен быть экспертом по проведению исследований клинической биоэквивалентности, но дизайн исследования должен соответствовать вышеописанным требованиям и все необходимые показатели, подтверждающие биоэквивалентность, должны быть указаны в отчете. Нередко производители генериков при общении с клиницистами делают акцент на каком-либо показателе, который наиболее «выигрышно» показывает генерический препарат, при этом на основные показатели внимание не акцентируется.

3. Необходимо обращать внимание, для какой лекарственной формы или для какой дозировки препарата было проведено исследование биоэквивалентности. Нельзя экстраполировать исследование биоэквивалентности одной лекарственной формы на другие (например, таблетированной на сироп или суспензию) и исследование таблетированной формы в определенной дозе — на таблетки других дозировок, что нередко делается представителями ряда генерических фармацевтических компаний. При получении отчета о биоэквивалентности только для одной лекарственной формы брендовому препарату можно считать только ее эквивалентной соответствующей дозе или лекарственной форме бренда.

4. При оценке данных отчета биоэквивалентности необходимо обращать внимание, насколько отличаются фармакокинетические показатели генерика и бренда. Учет этих данных особенно важен в практике

клинициста-эпилептолога, поскольку позволяет судить об изменении плазмоконтентации препарата и других фармакокинетических параметров при переходе с бренда на генерик, с генерика на бренд, а косвенно — с генерика на генерик. Например, если при назначении одного генерика, в отчете о биоэквивалентности которого показано, что при его назначении плазмоконтентация выше, чем у бренда, на 20%, а у другого она ниже на 15%, можно предположить, что переход с одного генерика на другой приведет либо к срыву компенсации эпилепсии, либо к явлениям непереносимости препарата в силу его высокой концентрации в плазме крови. При назначении генерического ПЭП также следует обратить внимание на динамические фармакокинетические показатели — площадь под кривой, период полувыведения и т. д., что отчасти дает возможность оценить клиническое действие того или иного генерического ПЭП.

Акцент, сделанный клиницистами на этих вопросах, позволит адекватно оценить назначенный генерический препарат, сделать его применение более эффективным и безопасным для пациента.

Для примера оценки отчета о биоэквивалентности генерического препарата брендовому рассмотрим отчет, предоставленный компанией Тева об исследовании биоэквивалентности препарата Эпирамат оригинальному препарату Топамакс производства компании Janssen-Cilag, Великобритания (BE-049-ТОПИ-2003).

Исследование проводилось для всех доз, имеющихся в производстве компании Тева (на момент исследования — компании Pliva) таблеток препарата. Исследовалась биоэквивалентность оригинальному препарату для доз 25, 50, 100 и 200 мг.

Как видно из представленных графиков (рис. 3), все дозы Эпирамата имеют те же фармакокинетические характеристики, что и оригинального топирамата. Оба ЛС в одно и то же время достигают пика концентрации, и их дальнейшее выведение тоже эквивалентно. Обращает на себя внимание то, что разница в плазмоконтентации обоих препаратов не превышает 10%, а во многих временных промежутках совпадает. При этом необходимо отметить, что у исследуемого препарата Эпирамат фармакокинетические характеристики аналогичны таковым ЛС сравнения (т.е. отсутствует колебание концентрации, когда в различные временные интервалы концентрация исследуемого препарата то выше, то ниже сравниваемого).

Фармакокинетические кривые Эпирамата и оригинального топирамата имеют одинаковую форму, что свидетельствует об

эквивалентности фармакокинетических характеристик. Показатель  $C_{max}$  с 90% доверительным интервалом для соотношения Эпирамат/оригинальный топирамат (test/reference) находится в интервале от 93,14% до 104,05%.

Соотношение показателей AUC0 с 90% доверительным интервалом для исследуемых препаратов Эпирамат/оригинальный топирамат (test/reference) на протяжении всего исследования составляло от 88,4% до 100,16% при анализе результатов всех исследований.

В отчете компании Тева представлен протокол, согласно которому осуществлялось исследование. Из дизайна исследования понятно, что оно проводилось согласно требованиям ICH GCP и Хельсинской декларации и полностью соответствовало требованиям FDA и EMA. Особенно необходимо отметить, что отчет содержит не только статистические выкладки всего исследования, но и данные по каждому добровольцу, который принимал участие в исследовании. Это позволяет, с одной стороны, еще раз убедиться в достоверности представленных данных, а с другой — дает интересную информацию о концентрации топирамата при приеме оригинального топирамата и Эпирамата у одного и того же добровольца. При этом обращает на себя внимание, что данные плазмоконтентации практически у всех добровольцев не отличались при приеме оригинального топирамата и Эпирамата.

Особый интерес представляет отчет о безопасности при проведении исследования биоэквивалентности оригинального топирамата и Эпирамата производства компании Тева. В отчете описаны все побочные явления, которые отмечались у добровольцев в период проведения исследования. Помимо этого, отчет содержит детальное описание не только дизайна исследования, но и добровольцев, на которых исследование проводилось — указаны все данные, касающиеся их возраста, веса, роста, сопутствующей патологии, диетологических особенностей, общего состояния здоровья и т.п. В процессе исследования оценивалось наличие тех или иных побочных явлений, при этом в отчете представлены данные по каждому добровольцу отдельно.

Среди побочных эффектов наиболее часто встречались симптомы со стороны ЦНС: нарушение счета, памяти, внимания; несколько реже добровольцы отмечали умеренную атаксию. Необходимо отметить, что частота этих нарушений была одинакова при приеме оригинального топирамата и Эпирамата.

В проведенном исследовании также встречались побочные явления, степень тяжести которых расценивалась как легкая: легкое головокружение, некоторое затруднение засыпания, сонливость, чувство тяжести в голове. Эти проявления также встречались с одинаковой частотой при приеме обоих ЛС и у одних и тех же добровольцев.

Таким образом, при анализе отчета о биоэквивалентности, представленной компанией Тева, клиницисту становится понятно,

что для препарата Эпирамат проведено адекватное исследование биоэквивалентности брендовому препарату во всех имеющихся таблетированных формах. Все таблетированные формы Эпирамата (25, 50, 100 и 200 мг) биоэквивалентны аналогичным дозам оригинального топирамата. У всех форм Эпирамата имеются те же фармакокинетические характеристики, что и у аналогичных форм оригинального топирамата. Побочные эффекты у обоих препаратов аналогичны и встречаются у одних и тех же субъектов.

Таким образом, можно сделать вывод, что генерический препарат Эпирамат эквивалентен брендовому препарату и может считаться генериком, возможным для использования у больных эпилепсией. Более того, фармакокинетические характеристики обоих препаратов в значительной мере совпадают, что не требует существенной коррекции дозы. Безопасность применения (по данным исследования с участием здоровых добровольцев) у обоих препаратов аналогична. Анализ представленного отчета биоэквивалентности Эпирамата и оригинального топирамата достоверно обосновывает возможность применения таблеток Эпирамата во всех зарегистрированных дозах в эпилептологической клинической практике.

### Литература

- World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/index.html>.
- Дробижев М.Ю. Бренды и генерики: аргументы и факты. Психиатрия и психофармакотерапия. Том 09, № 3, 2007 г.
- 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>.
- Genazzani A.A., Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs R&D* 2008; 9: 65-72.
- 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.
- 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.
- Meredith P.A., 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?nid?2744&cid?5#Hypertension>
- Verbeeck R.K., Kanfer I., Walker R.B. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci* 2006; 28: 1-6.
- Nakai K., Fujita M., Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi* 2000; 120: 1193-200.
- Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003; 25: 2875-2890.
- Besag F.M. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000; 23: 173-182.
- Birkett D.J. Generics — equal or not? *Austr Prescr* 2003; 26: 85-87.
- Mignini F., Tomassoni D., Traini E. et al. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29: 539-552.
- Donnelly R., Meredith P.A., Miller S.H. et al. Pharmacodynamic modeling of the antihypertensive response to amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 303-310.
- Meredith P.A., Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Current Medical Research and Opinion* 2009; Vol. 25, № 9: 2179-2189.
- Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3: 103-104.
- Дубенко А.Е. Применение брендовых и генерических противосудорожных препаратов. *НейроNEWS*, №3(7), 2008. С. 13-18.
- Kramer G., Biraben A., Carreno M., Guekht A. Current approaches to use of generic antiepileptic drugs // *Epilepsy & Behav.* — 2007. — Vol. 11. — P. 48-52.
- Liow K., Barkley G.L., Pollard J.R., Harden C.L. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy *Neurology.* — 2007. — P. 1345-1356.

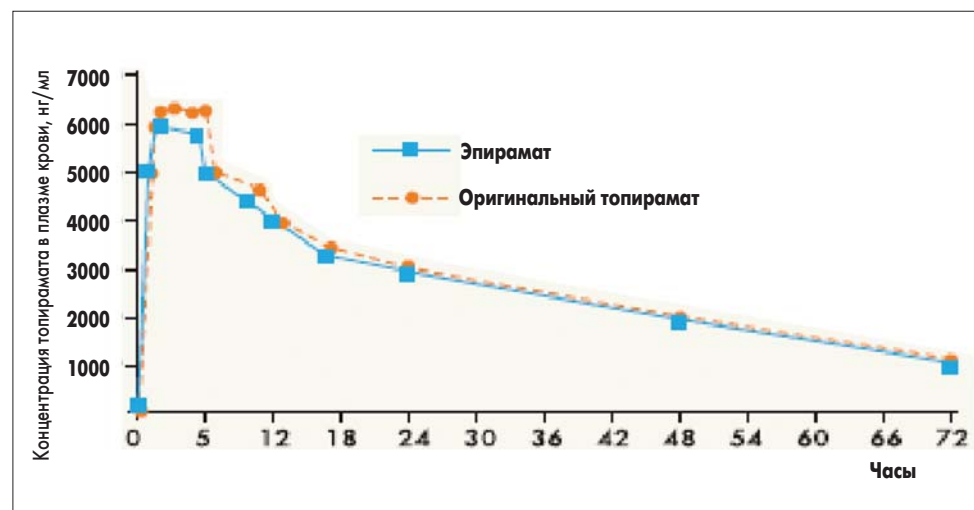


Рис. 3. Линейные временные графики концентрации в плазме крови Эпирамата и оригинального топирамата, полученные у взрослых здоровых добровольцев мужского пола (n=23) после приема препаратов в дозе 200 мг\*

\* По правилам исследования биоэквивалентности проводятся с максимальной дозой, которая составляет для топирамата 200 мг. Дозы 25, 50 и 100 мг фармакокинетически эквивалентны дозе 200 мг, что было доказано путем сравнения профилей растворения этих доз.