

# MOŽNOSTI VYUŽITÍ GENERICKÝCH ANTIEPILEPTIK V TERAPII EPILEPSIÍ V KAŽDODENNÍ PRAXI

MUDr. Hana Ošlejšková

Dětská nemocnice, Klinika dětské neurologie MU a FN Brno

Jakmile vyprší patentová ochrana originálního antiepileptika, objevují se na trhu jeho cenově výhodnější generické verze. Cílem tohoto článku je poskytnout informace o možných klinických problémech, které u některých pacientů s epilepsií při substituci mezi tzv. bioekvivalentními antiepileptiky, nelze vyloučit. Registračními úřady je při schvalování nového generického léku požadován průkaz tzv. bioekvivalence nového generika s originálním lékem. Tento průkaz shody biologické dostupnosti léku po podání jedné dávky zdravým dobrovolníkům není vždy totožný s terapeutickou ekvivalencí. I malé rozdíly ve farmakokinetice antiepileptika mohou individuálně znamenat zhoršení průběhu epilepsie a v konečném důsledku někdy paradoxně prodražení léčby. Informace uvedené v literárním přehledu níže nabývají na závažnosti především u pacientů, kteří byli dosud na určitém léku dobře kompenzováni a léčbu tolerovali bez výskytu nežádoucích účinků. Obzvláště v těchto případech se převádění z léku na lék nedoporučuje. Obecně nejvyšší riziko představuje převádění mezi generickými léky.

**Klíčová slova:** epilepsie, generická antiepileptika, originální antiepileptika, bioekvivalence, terapeutická ekvivalence.

## 1. Úvod

Cílem léčby pacientů s epilepsií je kompenzace záchvatů, eliminace či alespoň minimalizace výskytu nežádoucích účinků a u dětských pacientů pokračování dosavadního psychomotorického vývoje. V zájmu tohoto cíle je léčba pacientů velmi pečlivě upravována a titrována až do dosažení optimální léčebné odpovědi a plazmatické koncentrace. Často se jedná o časově náročný, dlouhý a komplikovaný proces. Léčba je letitá a zhoršení průběhu se zvýšením frekvence záchvatů a dokonce jen rekurence jediného záchvatu může mít pro pacienta dalekosáhlé důsledky např. ve ztrátě možnosti řízení motorového vozidla a jiných speciálních oprávnění i zaměstnání. Výrazný dopad na kvalitu života pacienta může vést i ke ztrátě sebeúcty. Ekonomicky je cena špatně kontrolované epilepsie enormní a cenově nejefektivnější je intervence antiepileptiky, která vede k plné kontrole záchvatů. Někdy musíme zkusit i několik léků v kombinaci, než nalezneme u konkrétního pacienta účinný a tolerovaný režim.

I léčby epilepsie se týká obecná situace, že jakmile expiruje patentová ochrana originálního antiepileptika, jsou na trh uváděny tzv. generická antiepileptika. Používání generických léků je z ekonomických důvodů zcela opodstatněně podporováno systémem zdravotní péče, protože jsou levnější než originální léky. Jaký je důvod? Zatímco inovátorské farmaceutické firmy investují obrovské množství úsilí a finančních prostředků na výzkum a vývoj nové látky a provádí klinické studie, aby získaly schválení k uvedení preparátu na trh, výrobci generik stačí pouze průkaz tzv. bioekvivalence s ori-

ginním lékem. Cenová otázka je v současném finančním ovzduší zdravotnictví pochopitelně opodstatněným, silným a nepřehlédnutelným argumentem. Ale nutnost pečlivějšího monitorování klinického stavu pacienta a potenciální zhoršení nežádoucích účinků i morbiditu ukazuje, že krátkodobé zaměření se výhradně na cenu léku může být individuálně v konečném součtu pozitivního a negativního krátkozraké i neekonomické (7).

Účelem tohoto článku je poskytnout informace o klinických problémech, které mohou převádění provázet. Pokud diskutujeme substituci antiepileptik, měl by o nich klinik vědět. On je ten, který činí rozhodnutí a dobré rozhodnutí vyžaduje dobré informace.

## 2. Všeobecné aspekty generické substituce

Registrační řízení nově zaváděných generických léků se v ČR řídí zákonem 79/97Sb. v platném znění § 25 odst. 1a. Posuzuje se účinnost, bezpečnost a jakost léku. Při povolování nového generika podle požadavků registračních úřadů u nás stejně jako v EU musí být prokázána jeho tzv. bioekvivalence s originální molekulou. Dle uznávaných pravidel se tak nahrazuje průkaz terapeutické ekvivalence průkazem bioekvivalence s příprvkem již registrovaným a bioekvivalence je považována za hlavní kritérium ve schvalovacím řízení.

### 2a. Biologická dostupnost a bioekvivalence

Schvalující úřady respektují pravidlo, že ekvivalence dvou přípravků je prokázá-

na pomocí farmakokinetických parametrů. Předpokládají a akceptují, že podobný průběh plazmatických koncentrací léčiva vede u téhož subjektu k podobným koncentracím v místě účinku léku, tedy ve tkáni a tím k celkově podobnému účinku. Za průkaz bioekvivalence považují porovnání shody biologické dostupnosti léku. Zdravým dospělým dobrovolníkům se ve zkřížené studii podává jedna dávka (dle WHO 18–24 jedincům) a hodnotí se množství a rychlost vstřebávání, které musí odpovídat 80–125% originálního léku (AUC a C max). Léky jsou bioekvivalentní, pokud jejich farmakokinetické charakteristiky (AUC, Cmax) jsou podobné. To znamená, že 90% interval spolehlivosti pro oba farmakokinetické parametry generika musí být v rozmezí 80–125% korespondujících parametrů originální molekuly (11). Generikum musí prokázat ekvivalentní biologickou dostupnost (podobný profil koncentrace v plazmě v čase) jako originální lék, nikoliv stejnou terapeutickou účinnost. Registrační pravidla pro povolení generického léku zdánlivě ujišťují lékaře a pacienty, že je ekvivalentní s originálním lékem. Je však zdravá populace ideální pro hodnocení? Mezi pacienty jsou různé věkové skupiny od dětí po staré jedince, těhotné ženy, uplatňují se různé špatně odhadnutelné vlivy jejich komedikací a komorbidit. I malé rozdíly ve farmakokinetice mezi tzv. substituovatelnými léky, které ještě splňují požadavky bioekvivalenčních testů, mohou potencionálně narušit stabilitu a vyvolat riziko záchvatu. Největší riziko hrozí u antiepileptik špatně rozpustných ve vodě či s nelineární kineti-

kou a úzkým terapeutickým oknem. I výrobní proces a pomocné látky se mohou lišit a někdy je použit jiný ester nebo sůl účinné látky (3). Musíme vnímat i senzitivitu některých pacientů k rozdílu barvy, vzhledu a chuti substituovaných léků. I malé rozdíly mohou zvyšovat psychický stres a navozovat nejistotu pacienta, zda nemají vliv na vlastnosti a účinnost léku. Většina současných diskuzí o generické substituci považuje požadavek registračních úřadů na stanovení tzv. bioekvivalence u generických léků za ne ideálně dostačující.

## 2b. Terapeutická ekvivalence

Metodologie a kritéria pro bioekvivalenční testy nepožadují žádný klinický program k průkazu účinnosti a bezpečnosti generika. Rozmezí 90 % intervalu spolehlivosti mezi 80–125 % pro akceptovatelnou bioekvivalenci (AUC a Cmax) generika a originálního léku a kinetické parametry, použité ke stanovení bioekvivalence, mají korespondovat s terapeutickou ekvivalencí (10). 90 % interval spolehlivosti může však ve skutečnosti znamenat, že konkrétní pacienti mohou být mimo tento interval a u některých skupin pacientů toto riziko může být značné (2). Bioekvivalence nemusí být vždy nutně i terapeutickou ekvivalencí! V některých terapeutických oblastech může mít převádění zanedbatelný vliv. Přesto napříč veškerou farmakoterapií existují zprávy o selhání terapie nebo zvýšení výskytu nežádoucích účinků po převedení na jiný lék. Informace jsou k dispozici v oblastech kardiovaskulární, hormonální, psychotropní, respirační, protiinfekční, protizánětlivé a samozřejmě i antiepileptické (2). Určité pochybnosti kliniků, zda bioekvivalenční testy jsou ve všech případech dostatečné (10), se ve světle těchto zpráv jeví opodstatněné.

## 3. Rizika záměny mezi sloučeninami (látkami)

Lze opravdu podle biologické dostupnosti posuzovat terapeutickou účinnost a snášenlivost? Je opravdu přípustný rozptyl 45 % bezpečný z hlediska udržení klinického efektu?

To jsou otázky kliniků, na které je obtížné odpovědět. Klinické studie generikum verus originální produkt jsou dostupné jen u některých starších antiepileptik (PHT, CBZ, VPA). Pro nová antiepileptika klinické studie chybí.

Převádění mezi generiky navzájem představuje nejvyšší riziko a může způsobit větší rozdíly ve farmakokinetice léku, než substituce originálního léku za generikum nebo generika za originální lék (1). Teoreticky je možné, že u konkrétního pacienta může dojít

až k 40 % vzestupu sérové koncentrace léku, pokud převádíme z generika s nízkou biologickou dostupností (např. 80 % originálního léku) na generikum s vysokou biologickou dostupností (např. 120 % originálního léku). Navíc bioekvivalenční studie jsou prováděny jen na zdravých dospělých a vyvstává otázka jejich aplikovatelnosti na nemocné navíc ještě ve specifických věkových skupinách. Jak už bylo řečeno nejvýznamnější jsou tyto okolnosti u léků s úzkým terapeutickým oknem a/nebo s nelineární kinetikou a se špatnou rozpustností ve vodě (19), což platí pro antiepileptika starších generací.

## 4. Přehled literatury zkušeností s generickou substitucí antiepileptik

V několika publikacích se objevují zmínky o všeobecně malé informovanosti o procesu generické substituce. Dále je znám všeobecný diskomfort mezi neurology v předepisování generických léčiv od doby, kdy mají po převedení individuální zkušenost s objevením se záchvatu či zvýšením toxicity (19). V odborné literatuře se vyskytují zprávy o možnosti výskytu problémů při generické substituci u fenytoinu, primidonu, karbamazepinu a valproátu. Následně uvádím přehled literatury u posledních dvou preparátů, především proto, že v České republice jsou předchozí dva léky v léčbě epilepsie indikovány už jen zřídka.

### 4a. Specifické zkušenosti s generickou substitucí u carbamazepinu

Carbamazepin má velmi nízkou rozpustnost ve vodě a úzký terapeutický profil. Tedy vlastnosti, které zvyšují pravděpodobnost, že generické léky mohou vykazovat terapeutické klinické rozdíly i při prokázání bioekvivalence.

Tabulka 1 ukazuje příklad vybraných kazuistik (5, 9, 18) Po převodech mezi karbamazepiny existují v literatuře i kazuistické reporty

vyšších plazmatických koncentrací a vyššího výskytu nežádoucích účinků, např. závratí (4).

Některé kontrolované studie u zdravých subjektů i u pacientů s rozdílnými podtypy epilepsie ukázaly, že jsou farmakokinetické rozdíly u různých generických formulací karbamazepinu (tabulka 2). Všeobecně však tyto studie nebyly schopné prokázat rozdíly v klinických parametrech, jako jsou vedlejší účinky a frekvence záchvatů. Jiné kontrolované studie nenašly žádné rozdíly ve farmakokinetických parametrech (8).

Pro zajímavost některé kontrolované jednodávkové zkřížené studie s karbamazepinem u zdravých subjektů ukázaly změny Cmax v rozmezí od 61–142 % a v průměru AUC 60–113 % (12) značící poněkud široké individuální rozpětí ve farmakokinetických parametrech.

### 4b. Specifické zkušenosti s generickou substitucí valproátu

Valproát má také úzké terapeutické rozmezí a nelineární kinetiku. Kazuistické sdělení popisuje objevení se záchvatu u 19leté ženy, jinde se objevily závažné obtíže. Naopak v otevřené studii 64 pacientů s epilepsií a mentální retardací byl randomizovaně podáván generický valproát nebo originální lék po dobu 4 týdnů, po kterých byli převedeni na jinou terapii. Nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v sérových hladinách léků nebo frekvenci záchvatů. Kapsle léku podávaného v obou větvích vyráběl stejný výrobce a převedení v tomto případě znamenalo finanční úsporu bez prokázání zhoršení epilepsie u pacientů.

### 4c. Novější antiepileptika

Publikované zkušenosti s generickou substitucí u novějších antiepileptik jsou limitovány z důvodů krátké observační doby. Pacienti některých antiepileptik třetí generace právě expirují a tak jsou k dispozici ojedinělé zprávy prakticky jen u gabapentinu a lamotriginu.

**Tabulka 1. Kazuistická sdělení problémů, které následovaly po záměně inovativního léku (Tegretol) na generický karbamazepin**

|                          |              |                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sachdeo & Belendiuk 1987 | 3 pacienti   | Ztráta kontroly záchvatů po generické substituci Tegretolu, s úpravou stavu po znovuzavedení Tegretolu.                                                                          |
| Koch & Allen 1987        | 1 žena       | Zvýšení frekvence záchvatů po generické substituci Tegretolu s poklesem sérových hladin karbamazepinu. Kontroly opět dosaženo po znovuzavedení Tegretolu.                        |
| Hartley et al 1991       | 2 pacienti   | Znovuobjevení se záchvatu během 3–7 dní na generické substituci Tegretolu.                                                                                                       |
| Gilman et al 1993        | 2 6leté děti | Zvýšení Cmax o 20 % a 41 % u CBZ po generické substituci, resultující v toxicitu, která byla reversibilní po znovuzavedení Tegretolu. U jednoho dítěte byla nutná hospitalizace. |

Navzdory tomu, že LTG má široký terapeutický index, může nastat potenciální problém se substitucí, neboť terapeutický index u individuálního pacienta může být úzký. Neměli bychom podceňovat náhlé změny hladiny léku, které nelze při převádění eliminovat, protože jsou při poklesu rizikové pro příznivý průběh epilepsie a při vzrůstu pro vznik kožní reakce (Guberman et al 2005). Komplikovaný interakční profil s ostatními AED a kontraceptivy může dále přispívat ke zvýšení variability odpovědi.

## 5. Diskuze a závěry

Zdá se, že riziko rekurence záchvatu, zhoršení průběhu epilepsie a vznik nežádoucích účinků léčby nelze při záměně generických a originálních antiepileptik vždy plně vyloučit. V rámci naší kompetentnosti, zachování důvěryhodnosti a bezpečnosti pacientů je lépe o něm vědět, pomyslet na ně event. je předvídat, než je později řešit, i když většina zpráv, které na ně upozorňují je jen spíše anekdotických event. subjektivních. Průkaz bioekvivalence nemusí vždy zcela odpovídat terapeutické ekvivalenci. Informace v tomto smyslu byly podány výše

přehledem literárních údajů u karbamazepinu a valproátu. Obvykle lineární farmakokinetika nových antiepileptik v obecné rovině riziko horšení snižuje, ale na druhé straně není zcela znám skutečný klinický význam hladin těchto léků v séru.

Pro konzistentní terapii epilepsie, zvl. u kompenzovaných případů, je nejrozměšší postup s omezením změn léku. U nově diagnostikovaných epilepsií je prevencí nežádoucích příhod důkladné promyšlení nasazení konkrétního iniciačního preparátu. Protože finální nákladnost generik je menší, měla by být léčba zahájena generickým lékem. Použití dražší „originální“ léčby je indikováno pouze tam, kde je odůvodněno např. titračním schématem s nutností určitých mezistupňových dávek. U pacientů, kteří nejsou kompenzováni a jsou léčeni cenově nákladnějším oxigenálním lékem, je vhodná úvaha o převedení na generický preparát. Pokud existují dobré důvody např. možnost snadné alergizace, je možné výjimečně i zde ponechat dražší léčbu. Zcela kompenzovaní pacienti s dobře tolerovaným léčebným režimem by neměli být převáděni z léku, který užívají, na jinou léčbu z důvodů rizika rekurence zá-

chvatu či nástupu nežádoucích účinků. Obecně nejvyšší rizika farmakokinetických výkyvů hrozí při převádění pacientů z generického léku na jiný generický lék, které nebyly mezi sebou srovnávány v bioekvivalenční studii. Menší riziko je při převádění z generického léku na lék originální a opačně.

Zhoršený průběh epilepsie, rekurence záchvatů a event. projevy nežádoucích účinků jsou rizika, které nese zvl. předepisující lékař a pacient. V důsledku tohoto všeho je pak po dosažení stability pochopitelná určitá míra neochoty lékaře i pacienta měnit léčbu a to i za léčbu v krátkodobém hledisku levnější. Při diskuzi nad generickou preskribcí je nutno uvažovat různé a často protichůdné požadavky a motivace všech zainteresovaných stran – pacientů, lékařů, manažerů zdravotnických zařízení a farmaceutických firem. Konkrétní rozhodnutí o léčbě však musí učinit pouze lékař, který rozhoduje o předpisu nejvhodnějšího léku.

## 6. Legislativní aspekty závěrem

Výjimečnost léčby epilepsie a důsledky změny léčby byly důvodem k omezení generické substituce v řadě zemí. Legislativa týkající se generických substitucí se v jednotlivých státech od sebe liší, avšak na základě výjimečného postavení epilepsie a její léčby je situace v jednotlivých zemích korigována registračními orgány a stanovisky odborných společností a/nebo Ligami proti epilepsii. V zemích nám nejbližších, jako např. Německo, nejsou antiepileptika zahrnuta do seznamu látek vhodných pro generickou substituci. Ve Finsku jsou všechna antiepileptika vyjmuta z generické substituce, ve Španělsku jsou karbamazepin a gabapentin vyjmuty z generické substituce.

V České republice nejsou antiepileptika podobně jako ostatní léky vyjmuta z možnosti substituce. Podle Zákona o léčivech 26/1997 Sb. a Vyhlášky 255/2003 Sb. je správné lékařské praxi je lékárník oprávněn vydat náhradní léčivý přípravek tehdy, nemá-li k dispozici předepsaný lék a přitom je nezbytné jeho okamžité vydání. Se souhlasem pacienta pak může vydat jiný přípravek se stejnou účinnou látkou. Souhlas předepisujícího lékaře si musí vyžádat pouze v případě, že by se jednalo o jinou lékovou formu nebo jinou léčivou látku s obdobnými léčebnými účinky. Výbor České Ligy proti epilepsii naopak zaujal odborné stanovisko, které nedoporučuje substituci antiepileptik lékárníky bez souhlasu lékaře a upozorňuje lékaře pečující o pacienty s epilepsií na riziko dekompenzace při převádění stabilizovaných pacientů a které bylo uveřejněno v časopise Neurologie pro praxi 03/2005.

**Tabulka 2. Farmakokinetické studie s inovativním lékem (Tegretol) a generickým karbamazepinem**

| Reference           | Typ studie                                             | Nález                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neuvonen 1985       | zkřížená u 9 zdravých dobrovolníků                     | Porovnáváno 5 karbamazepinů, 1,5násobné rozdíly v C <sub>max</sub> , ale bez rozdílu v AUC. Vedl účinky (závratě, ataxie) signifikantně více časté u léků s rychlou absorpcí.                                                                      |
| Hartley et al 1990  | dvojitě slepá studie, zkřížená – u 23 dětí s epilepsií | Údaje od 19 dětí léčených Tegretolem a generickým karbamazepinem po dobu 6 týdnů. Žádné signifikantní rozdíly ve frekvenci záchvatů. Více neurologických NÚ generika, bez zjevných rozdílů v sérových hladinách.                                   |
| Reunanen et al 1992 | zkřížená studie u 21 pacientů                          | Porovnání biologické dostupnosti po opakovaném podávání léku s pomalým uvolňováním. Signifikantní rozdíly v biologické dostupnosti (generikum 11 % vyšší než Tegretol Retard).                                                                     |
| Wolf et al 1992     | zkřížená studie u 10 pacientů na CBZ                   | Porovnání 3 formulací. Malé rozdíly v prům. farmakokinetických parametrech, ale rozdíly mezi jednotlivci. U jednoho generika pacient měl redukcii frekvence záchvatů, ale zvýšení toxicity.                                                        |
| Meyer et al 1992    | zkřížená studie u 24 zdravých dobrovolníků             | Široké rozmezí biologické dostupnosti nalezeno u 3 generik, která byla vyřazena z používání z důvodu klinického selhání. V porovnání s Tegretolem prům. C <sub>max</sub> 61–74 % u 2 generik a 142 % u jednoho. Prům. AUC byla 60–113 % Tegretolu. |
| Meyer et al 1998    | zkřížená studie u 18 zdravých dobrovolníků             | Tři generické formulace porovnávány s Tegretolem. 90 % interval spolehlivosti pro C <sub>max</sub> u generik kolísá od 111–126 % a pro AUC kolísá od 97–108 % Tegretolu. Generika se absorbovala mnohem rychleji než Tegretol.                     |
| Olling et al 1999   | studie u 18 zdravých dobrovolníků                      | Porovnání farmakokinetiky u tří generik a Tegretolu s ohledem na bezpečnost. Generika víc NÚ (závratě) ve vztahu k rozdílům v rychlosti absorpce.                                                                                                  |

## Literatura

1. Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs: issue for formulary committee consideration. *Formulary* 1998; 33: 1082–1096.
2. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000; 23: 173–182.
3. European Commission. Marketing authorisation. November 2002.
4. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993; 43: 2696–2697.
5. Hartley R, Aleksandrowicz J, Ng PC, et al. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? *Br J Clin Pract* 1990; 44: 270–273.
6. Hartley R, Aleksandrowicz J, Ng PC, et al. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 117–119.
7. Heaney DC, Begley CE. Economic evaluation of epilepsy treatment: a review of the literature. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 4): 10–17.
8. Jumo-as A, Bella I, Craig B, Lowe J, Dasheiff RM. Comparison of steady state blood levels of two carbamazepine formulations. *epilepsy* 1989; 30: 67–70.
9. Koch G, Allen JP. Untoward effects of generic carbamazepine therapy. *Arch Neurol* 1978; 44: 578–579.
10. Meredith P. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996; 15: 233–242.
11. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic substitution. *Clin Ther* 2003; 25: 2875–2890.
12. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, et al. The bioinequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharm Res* 1992; 9: 1612–1616.
13. Meyer MC, Straughn AB, Nhatre RM, et al. The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. *Pharm Res* 1998; 15: 1787–1791.
14. Neuvonen PJ. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1985; 23: 226–232.
15. Oles KS, Penry JK, Smith LD, et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42: 1147–1153.
16. Olling M, Mensinga TT, Barendts DM, et al. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 19–28.
17. Reunanen M, Heinonen EH, Nyman L, Anttila M. Comparative bioavailability of carbamazepine from two slow-release preparations. *Epilepsy Res* 1992; 11: 61–66.
18. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet* 1987; 1: 1432.
19. Wilner AN. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: result of a survey. *Epilepsy and Behaviour* 2004.
20. Wolf P, May T, Tiska G, Schreiber G. Steady state concentrations and diurnal fluctuations of carbamazepine in patients with different slow release formulations. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 284–288.