

GENERIČKI LIJEKOVI



GENERIČKI VS. ORIGINALNI LIJEK

- ▶ **Generički lijek** - jest lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek te čija je bioekvivalencija s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke aktivnosti (Zakon o lijekovima, NN br.71/07)
- ▶ **Originalan lijek** – patent 20 godina od podnošenja prijave
- ▶ Patent:
 1. Djelatna tvar nekorištena do tada u humanoj medicini
 2. Nova kombinacija djelatnih tvari već korištenih, ali svaka za sebe
 3. Nova indikacija već korištene djelatne komponente



► Originalan lijek



Tablica 1.1. Primjeri naziva lijekova

Kemijski naziv	Generički naziv (INN)	Zaštićena imena
acetilsalicilna kiselina	acetilsalicilna kiselina	Aspirin, Andol
dimetil ester 1,4-dihidro -2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil) -3-5-piridindikarboksilne kiseline	nifedipin	Adalat, Cordipin, Nifadil, Nifecard
4-(2-hidroksi-3-((1-metiletil) amino(propoksi(fenil(acetamid)))	atenolol	Atenolol, Ormidol, Tenormin

► Generički lijekovi



GENERIČKI LIJEKOVI

- ▶ Ekspanzija generičkih lijekova
- ▶ Čine veliki udio u ukupnoj potrošnji lijekova (prije 10 godina)
 - ▶ SAD - 50%
 - ▶ Njemačka - 41%
 - ▶ Danska - 40%
 - ▶ Švedska - 39%
 - ▶ Portugal, Španjolska, Italija – 10%

DANAS I VIŠE



GENERIČKI VS. ORIGINALNI LIJEK

- ▶ Glavna predrasuda – **jeftinije = manje kvalitetno**



- ▶ Generički lijek – nema obvezu pretkliničkih i kliničkih istraživanja (smanjeni troškovi razvoja sa 2 milijarde \$ na 100 milijuna \$)
- ▶ Jedina obaveza - dokaza bioekvivalencije i farmaceutsko-kemijske ekvivalencije
- ▶ Bioekvivalencija = biodostupnost + djelotvornost + neškodljivost

BIOEKVIVALENCIJA

Originalni lijek

~

Generički lijek

doza
način primjene
apsorpcija
metabolizam
distribucija
eliminacija
poluvijek
učinak
neškodljivost

GENERIČKI VS. ORIGINALNI LIJEK

Generički lijek mora zadovoljiti :

1. **Farmaceutsku ekvivalenciju**

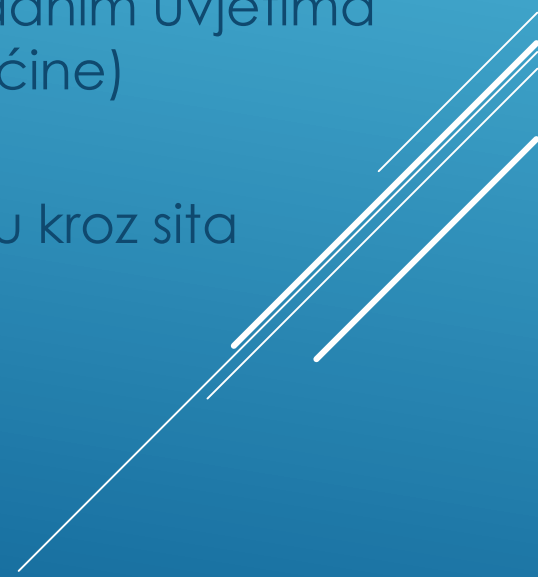
- ▶ Kvalitativno i kvantitativno istu djelatnu tvar
- ▶ Kvalitativno iste pomoćne tvari – ne nužno u istoj količini!!!
- ▶ Isti farmaceutski oblik i doza – npr tbl. od 20 mg

2. **Terapijsku ekvivalenciju** = ista djelotvornost i sigurnost

POKUSI BIOEKVIVALENCIJE

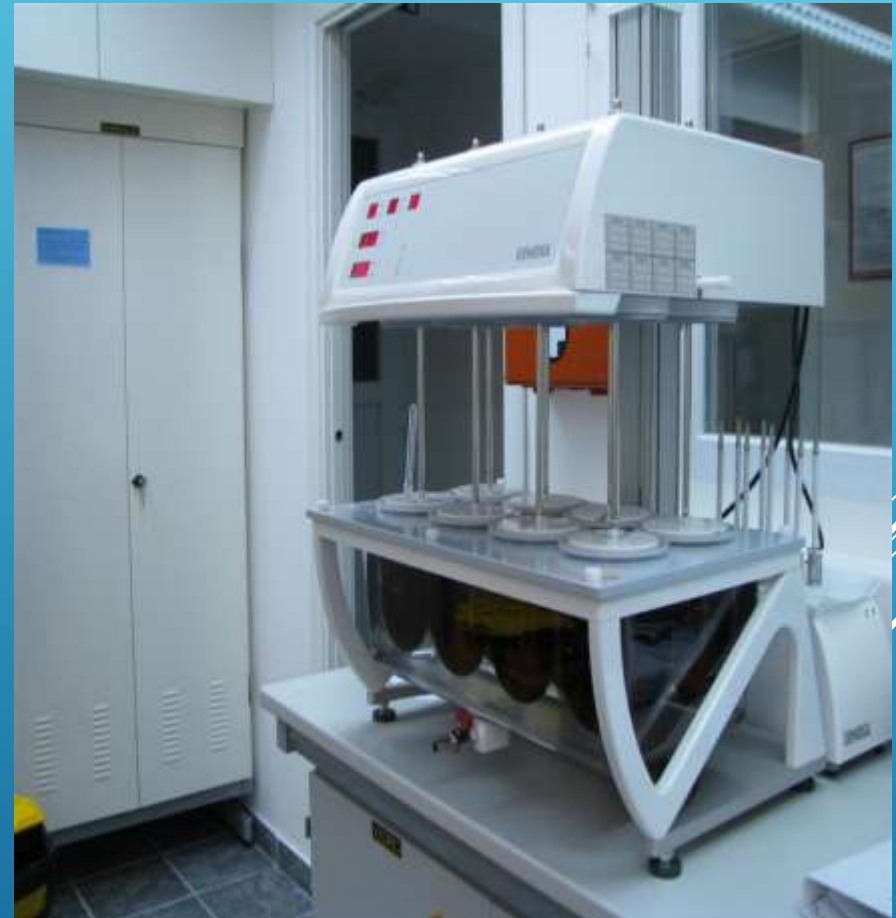
- ▶ ***In vitro* i *in vivo* pokusi bioekvivalencije**
- ▶ *In vitro* pokusi (oralni pripravak):
 - pokus brzine dezintegracije ili raspadanja
 - pokus brzine disolucije ili otapanja
 - pokus brzine apsorpcije

POKUSI RASPADANJA ILI DEZINTEGRACIJE

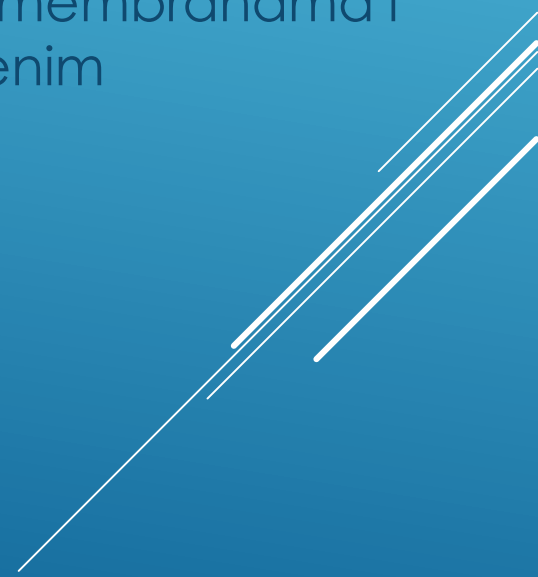
- ▶ Služe za određivanje brzine i potpunosti degranulacije i deagregacije tablete na sitnije čestice
 - ▶ Pokusima se mjeri vrijeme koje je potrebno da se tableta potpuno raspadne do nevidljivih čestica u zadanim uvjetima (otapalo, temperatura, pH, tlak i strujanje tekućine)
 - ▶ Nakon toga se dezintegrirani lijekovi prosijavaju kroz sita određene veličine
- 
- A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted diagonally from the bottom right towards the top right, set against a blue background.

POKUSI OTAPANJA ILI DISOLUCIJE


- ▶ Disolucija - nastajanje homogene smjese aktivne tvari i otapala u određenom vremenu pod određenim uvjetima
- ▶ **Pokusi otapanja** - poseban značaj - preduvjet za apsorpciju




POKUSI APSORPCIJE

- ▶ Završna faza *in vitro* pokusa bioekvivalencije
 - ▶ Poseban problem predstavlja izrada umjetnih membranskih modela za ispitivanje apsorpcije
 - ▶ Moraju svojom propusnošću jednake biološkim membranama i sačinjene od dvoslojnog lipidnog sloja sa uronjenim proteinskim kanalima
- 

IN VITRO POKUSI BIOEKVIVALENCIJE

- ▶ *In vitro* pokusi su preduvjet za provođenje *in vivo* pokusa
 - ▶ Bez obzira na kompleksnost metode i sofisticiranost uređaja teško mogu u potpunosti predvidjeti ponašanje testiranog preparata u živom organizmu
- 

IN VIVO POKUSI BIOEKVIVALENCIJE

- Cilj je određivanje količine i brzine apsorpcije aktivne tvari s mjesta primjene u sistemsku cirkulaciju
 - Preporučuje se spolna, starosna i etnička struktura uzorka koja treba odražavati ciljanu populaciju
 - Obično jedna doza lijeka, rijetko višestruko doziranje
- 

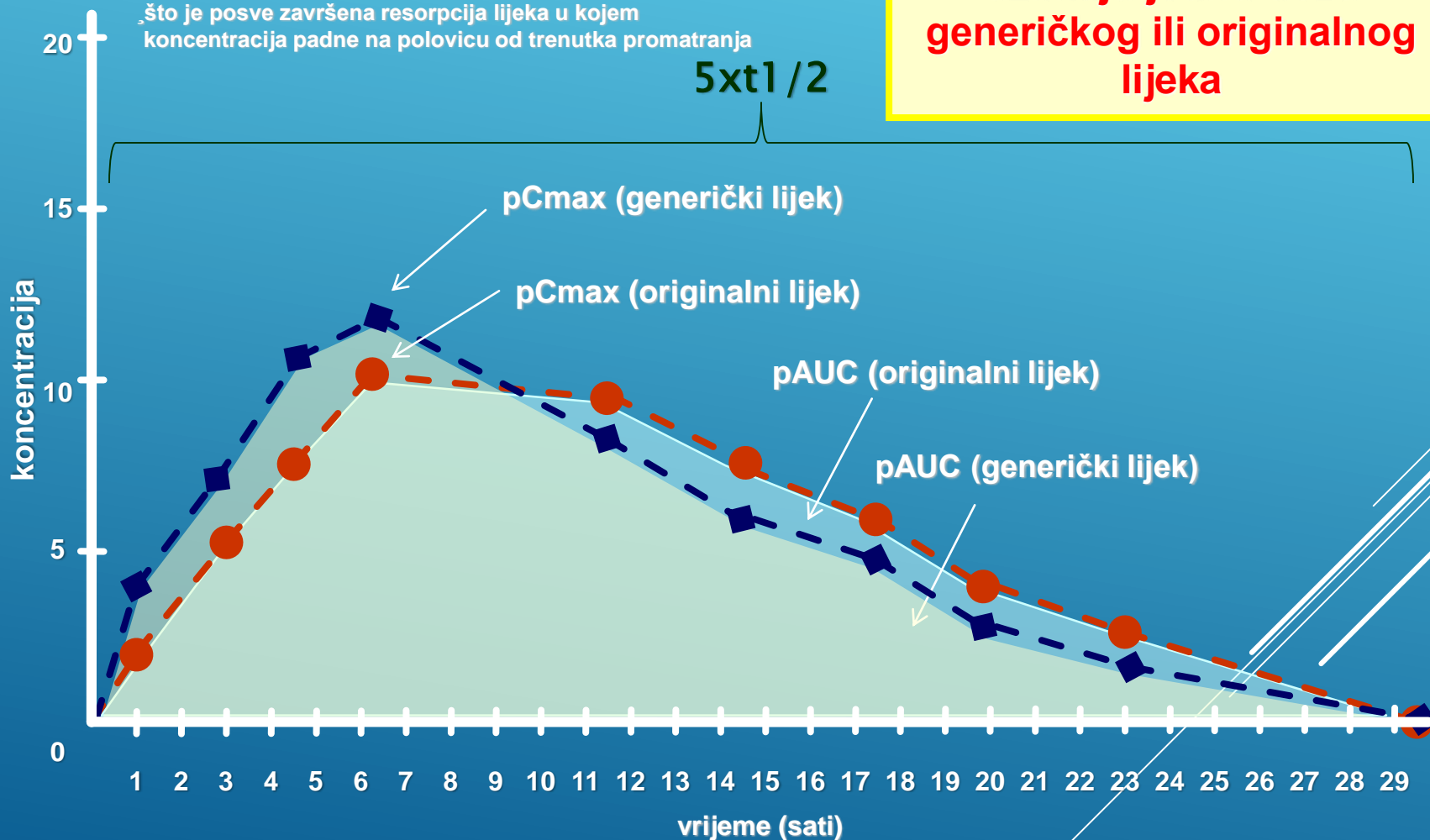
Parametri i dizajn generičkih studija

engl. *Area Under Curve*, AUC

$t_{1/2}$; vremenski period mjeren u razdoblju nakon što je posve završena resorpcija lijeka u kojem koncentracija padne na polovicu od trenutka promatranja

$5 \times t_{1/2}$

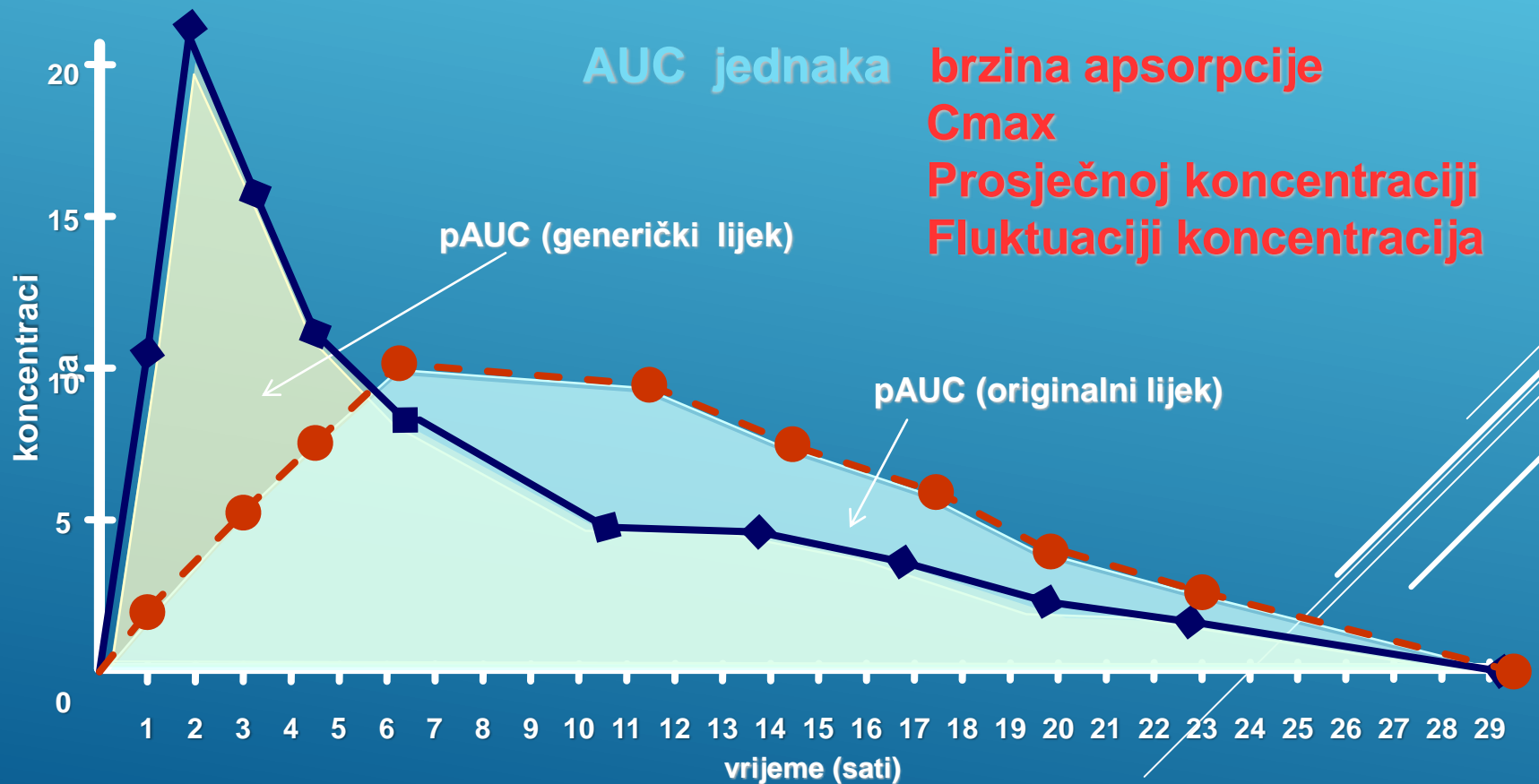
10-30 zdravih ispitanika uzimaju jednu dozu generičkog ili originalnog lijeka




Nedostatci pokusa bioekvivalencije

BIOEKVIVALENCIJA \neq BIODOSTUPNOST

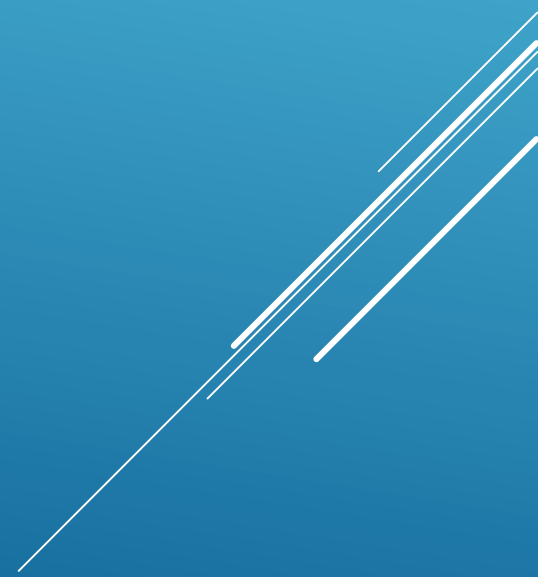
BIODOSTUPNOST - dio nepromijenjenog lijeka koji dopiye u sistemsku cirkulaciju s mjesta primjene




NEDOSTATCI POKUSA BIOEKVIVALENCIJE

- ▶ Testiranje samo jedne doza lijeka
 - ▶ Rijetko višestruko doziranje i testiranje u stanju dinamičke ravnoteže
 - ▶ Većina lijekova se ne daju jednokratno nego kontinuirano kako bi se ostvario terapijski učinak
- 

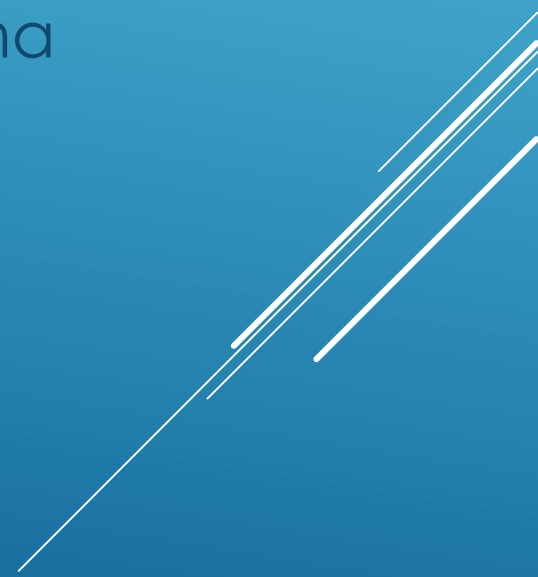
NEDOSTATCI POKUSA BIOEKVIVALENCIJE

- ▶ Agencije za lijekove dozvoljavaju određena odstupanja generičkog lijeka:
 - ▶ u farmakokinetici i biološkoj raspoloživosti može odstupati u granicama od **80%** do **125%**
 - ▶ u mehanizmu otpuštanja aktivne tvari
 - ▶ u vehikulima
 - ▶ u rok trajanja
 - ▶ uvjetima čuvanja
- 

NEGATIVNI PRIMJERI BIOEKVIVALENCIJE

- ▶ U USA oko 20% generičkih lijekova ne zadovoljava kriterije bioekvivalencije
 - ▶ Amiodaron - USA
 - ▶ Alendronat - USA
 - ▶ Varfarin – Izrael
 - ▶ Prednizolon – Japan
 - ▶ Fluoksetin – Kanada
 - ▶ Paracetamol – Meksiko
- 

POSEBNE SKUPINE LIJEKOVA

- ▶ **Visoko varijabilni lijekovi (highly variable drugs)**
 - lijekova čija se farmakokinetika mijenja od doze do doze kod istog bolesnika
 - ▶ Lijekovi s modificiranim oslobađanjem
 - ▶ Oralni kontraceptivi u malim dozama
 - ▶ Drugi hormonski pripravci
 - ▶ IPP
- 

INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

IPP-i su acidolabilni, slabo topljivi u vodi

In vitro poluživot razgradnje se smanjuje sa smanjenjem pH

Pantoprazol: cca. 220 sati pri pH 7.8,
2.8 sati pri pH 5.0, ali
samo minute pri pH 1.0.

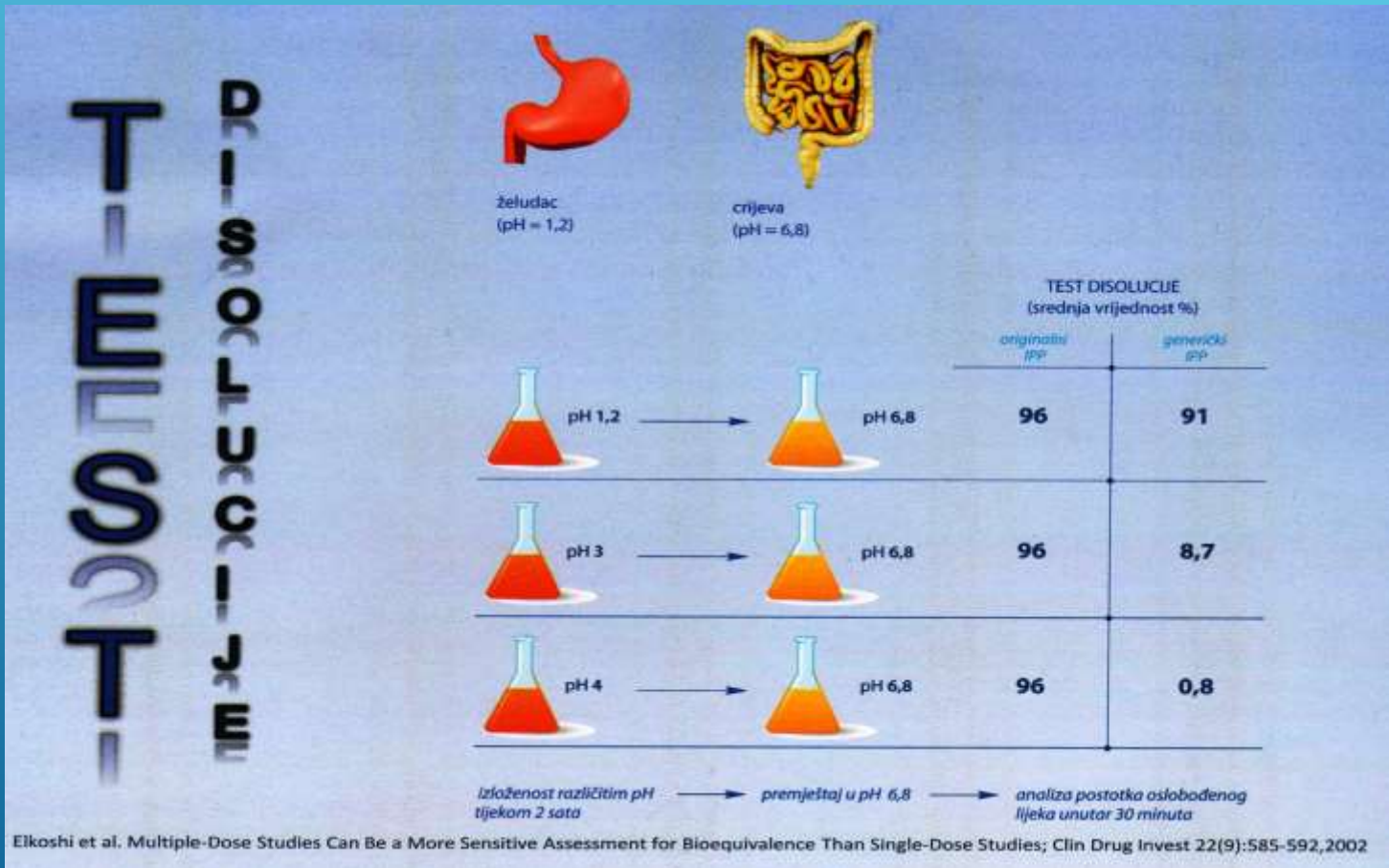
Stoga moraju biti u acidorezistentnoj ovojnici.

Negativni primjeri bioekvivalencije

- U studiji Elkoshi-a i suradnika pokazalo se da 2 lijeka kojima je aktivna supstanca omeprazol nisu bioekvivalentni zbog razlika u kvaliteti acidorezistentne ovojnice
- Primijećene razlike u apsorpciji bile su izraženije nakon primjene nekoliko doza lijeka
 - sugerira potrebu promjene modela ispitivanja bioekvivalencije kod lijekova sa acidorezistentnom ovojnicom.

NEGATIVNI PRIMJERI BIOEKVIVALENCIJE

Test disolucije - omeprazol



ZAKONSKA REGULATIVA



- ▶ Precizno definirana i stroga pravila GMP-a i kontrole gotovog proizvoda
- ▶ Nadzor kvalitete - FDA (USA), EMEA (Europa), HALMED (Hrvatska)
- ▶ Osiguranje farmaceutsko-kemijske i proizvodne kvalitete – isti zahtjevi za sve

NAŠI PROBLEMI

- ▶ Kontrola kvalitete lijekova
 - ▶ Redovita
 - ▶ Posebna
 - ▶ Iz prometa
 - ▶ Izvanredna
 - ▶
- ▶ Kontrola kvalitete lijekova u BiH?



THE SAME QUALITY FOR LOWER PRICE