

Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych

Dorota Jakoniuk

Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Adres do korespondencji: Dorota Jakoniuk, Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, tel. 085 748 56 18, e-mail: darja@autograf.pl

Bioequivalence testing for estimation therapeutical equivalence of generic drugs · Generic drugs have been presented on pharmaceutical market for many years. The term generic drugs is used for prescription drugs which are therapeutically interchangeable with brand-name drugs. Therapeutic bioequivalence is guaranteed by bioequivalence testing involves comparison of measures of bioavailability of the generic and reference drug. Generic substitution has become a common practice for many years. At the time, many of these generics caused bioavailability problems, which evoked suspicious about their efficacy and safety and standards for bioequivalence. No critical trials for generic products are required thus prices are lower than prices of brand-named medical products. The economic benefit of generic drugs is clear but what of the safety and efficacy of these products?

Keywords: bioequivalence, bioavailability, therapeutic equivalence, generic drug.

© Farm Pol, 2009, 65(12): 834-838

Wstęp

Wprowadzenie na rynki farmaceutyczne leków generycznych związane jest z istotnym zmniejszeniem kosztów leczenia oraz wzrostem stosowania tej grupy leków w farmakoterapii, jak również wzajemną rywalizacją pojawiającą się pomiędzy lekami. Leki generyczne są opracowywane głównie z zamiarem ich zamienności z lekiem oryginalnym. Umożliwiają leczenie wielu chorób i schorzeń przewlekłych, jak: choroby nowotworowe, infekcje bakteryjne i wirusowe, cukrzyca, depresja, choroba Parkinsona, epilepsja, nadciśnienie, reumatyzm, astma, osteoporoza, stany zapalne, uśmierzanie bólu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Generyki stanowią obecnie około 50% wszystkich leków sprzedawanych w Europie. W Polsce 85% wydawanych leków to leki generyczne. Wynika to

z ich konkurencyjności cenowej w stosunku do leków oryginalnych [1, 2]. Największym, co do wartości, rynkiem generyków jest rynek Stanów Zjednoczonych.

W związku ze wzrostem dostępności leków generycznych, w ostatnich latach dużą uwagę przywiązuje się do zagadnienia biodostępności i terapeutycznej równoważności leków odtwórczych z oryginalnymi. Próbuje odpowiedzieć się na pytania: czy generyki są zawsze tak samo bezpieczne i efektywne jak ich oryginalne odpowiedniki, czy badania kliniczne prowadzone z lekiem oryginalnym bez zastrzeżeń przekładają się na praktykę kliniczną stosowania tego leku w jego generycznej postaci?

Teoretycznie lek oryginalny i generyczny nie powinny wykazywać istotnych różnic w praktyce klinicznej, jednak istnieją liczne publikacje wskazujące na możliwość wystąpienia poważnego ryzyka pogorszenia stanu chorego przy zamianie preparatu oryginalnego na preparat generyczny. Różnice w odpowiedzi klinicznej obserwuje się szczególnie w przypadku leków o wąskim zakresie terapeutycznym, leków o nieliniowej farmakokinetyce oraz w przypadku słabej rozpuszczalności substancji leczniczej w wodzie [3, 4].

Podstawowe pojęcia i definicje

Według definicji Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (*European Medicines Agency* – EMEA) generyczny produkt medyczny to produkt medyczny, który posiada tę samą kompozycję jakościową i ilościową substancji leczniczych i tę samą formę farmaceutyczną, co referencyjny produkt leczniczy i którego biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym została potwierdzona odpowiednimi badaniami [5]. Niektórzy naukowcy uważają, że zasadnicze problemy z równoważnością preparatów generycznych z oryginalnymi pojawiają

się już w zakresie terminologii. Amerykańska rządo-
wa agencja rejestracyjna ds. leków FDA (*Food and
Drug Administration*) definiuje biorównoważność,
jako brak znaczących różnic w biodostępności dwóch
produktów leczniczych w miejscu ich działania, po po-
daniu tej samej dawki molowej w podobnych warun-
kach i odpowiednio zaprojektowanych badaniach [6].
Podobną definicję podaje EMEA, według której dwa
produkty lecznicze zawierające tę samą substancję
leczniczą są biorównoważne, jeżeli ich dostępność
biologiczna po dodaniu w tej samej dawce molowej
jest zasadniczo podobna w odniesieniu do skutecz-
ności, jak i bezpieczeństwa stosowania. Z uwagi na
to „zasadnicze podobieństwo” generyczne produkty
lecznicze mogą być stosowane wymiennie z lekami
oryginalnymi i są uważane za terapeutycznie równo-
ważne, gdyż można oczekiwać od nich takich samych
efektów terapeutycznych [3, 5, 7]. Zarówno EMEA,
jak i FDA umożliwia określenie biorównoważności
dla leków będących równoważnikami farmaceutycz-
nymi, czyli produktów leczniczych, które zawiera-
ją te same substancje aktywne, w tej samej ilości
i w tych samych postaciach leku o porównywalnych
parametrach, jak i dla tzw. odmian farmaceutycz-
nych, czyli produktów leczniczych, które zawierają
te same substancje lecznicze, ale różniące się formą
chemiczną (różne sole, estry itp.), mocą lub postacią
farmaceutyczną. Według klinicystów równoważność
terapeutyczna produktów leczniczych, w szczegól-
ności będących odmianami farmaceutycznymi, nie
może zostać potwierdzona tylko na podstawie wyni-
ków badań biorównoważności, ponieważ wymagane
jest potwierdzenie ich skuteczności w badaniach kli-
nicznych. Zgodnie z definicją dwa produkty lecznicze
są równoważne terapeutycznie, jeżeli są równoważne
farmaceutycznie oraz klinicznie wykazują taką samą
skuteczność i bezpieczeństwo działania. Leki wyka-
zujące różnice w odpowiedzi klinicznej nie mogą być
biorównoważne, dlatego definicja biorównoważności
powinna uwzględniać pojęcie skuteczności klinicznej
[3, 7, 8, 9]. Problem kliniczny z lekami generycznymi
sprowadza się więc do oceny równoważności biolo-
gicznej i terapeutycznej.

Badania rejestracyjne leków generycznych – ocena ich jakości, skuteczności i bezpieczeństwa

Panuje ogólne przekonanie, że lek generyczny jest
gorszy od leku oryginalnego. Brakuje świadomości, że
badania rejestracyjne narzucają lekom generycznym
wymóg tożsamości z lekiem oryginalnym i nie gor-
szej od niego jakości.

Zgodnie z aktualnym prawem farmaceutycznym
w Polsce możliwe są trzy drogi rejestracji generyku:
pierwsza odbywa się za zgodą producenta leku referen-
cyjnego na wykorzystanie badań farmakologicznych,

toksykologicznych i klinicznych do oceny odpowiedni-
ka produktu leczniczego, druga tzw. procedura „skró-
cona”, możliwa po wygaśnięciu wszystkich patentów
na lek oryginalny, w której należy wykazać, że lek od-
twórczy jest biorównoważny z oryginalnym, trzecia to
rejestracja leku na podstawie tzw. „well-established
use”, czyli zasady ugruntowanego zastosowania me-
dycznego, oparta na danych bibliograficznych [10].
Proces rejestracji leku generycznego jest oceniany
przez odpowiednie agencje ds. rejestracji leków
w każdym z krajów Unii Europejskiej, w Polsce jest to
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów
Medycznych i Produktów Biobójczych.

Leki generyczne muszą spełniać te same standar-
dy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności co leki ory-
ginalne. Tylko w przypadku leków o ugruntowanym
działaniu medycznym nie ma potrzeby dokładnych
badań substancji czynnej, która jest stosowana od
lat i jej skuteczność i bezpieczeństwo zostały sprawd-
zone na ogromnej grupie pacjentów. Tak jest w przy-
padku kwasu acetylosalicylowego czy paracetamolu.
W pozostałych przypadkach leki generyczne są do-
puszczane na podstawie danych uzyskanych z ba-
dań. Jednak tworząc lek generyczny producenci nie
mają obowiązku przeprowadzać testów przedklinik-
nych i badań klinicznych, ponieważ leki te zawierają
dokładnie poznane, bezpieczne i skuteczne substan-
cje lecznicze, dostępne na rynku od przynajmniej
10 lat. Ponadto powielanie kosztownych badań kli-
nicznych, wykonanych wcześniej nad lekiem orygin-
alnym, w przypadku leku odtwórczego mogłoby zostać
uznane za etycznie nieuzasadnione. Dlatego też sku-
teczność i bezpieczeństwo leków generycznych mogą
być wykazane w oparciu o badania kliniczne wykona-
ne dla leku oryginalnego, natomiast ich jakość musi
być zapewniona przez produkcję zgodnie z dobrą
praktyką wytwarzania (GLP), w nowoczesnych fa-
brykach dysponujących zaawansowanymi procesa-
mi technologicznymi, natomiast biorównoważność
z lekiem oryginalnym przez odpowiednie badania do-
stępności biologicznej [2, 7].

Żeby zachować równowagę na rynku farmaceu-
tycznym pomiędzy rozwojem leków innowacyjnych
i leków generycznych, z jednej strony istnieje proce-
dura tzw. „skróconej” rejestracji leków generycznych,
z drugiej strony Dyrektywa 2004/27/EC wprowadziła
dodatkową ochronę produktu oryginalnego dotyczą-
cą wyłączności danych rejestracyjnych, obejmującą
okres 11 lat (zasada 8+2+1), w którym wytwórca leku
generycznego nie może powołać się na wyniki badań
klinicznych przeprowadzonych przez wytwórcę leku
oryginalnego [1].

Regulacja amerykańska – „Orange Book”

Problem oceny równoważności leków generycz-
nych tylko częściowo został rozwiązany przez FDA,

Problem oceny równoważności leków generycznych tylko częściowo został rozwiązany przez FDA, która co roku publikuje Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, dokument powszechnie znany jako „Orange Book”. Dokument ten wymienia leki uznane przez FDA za bezpieczne i skuteczne oraz podaje aktualną kategorię równoważności terapeutycznej dostępnych na rynku preparatów. Każdy lek generyczny wymieniony w „pomarańczowej książce” posiada dwuliterowy kod kategoryzacji.

która co roku publikuje Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, dokument powszechnie znany jako „Orange Book”. Dokument ten wymienia leki uznane przez FDA za bezpieczne i skuteczne oraz podaje aktualną kategorię równoważności terapeutycznej dostępnych na rynku preparatów. Każdy lek generyczny wymieniony w „pomarańczowej książce” posiada dwuliterowy kod kategoryzacji. Zgodnie z przyjętą przez FDA klasyfikacją, leki zostały podzielone na dwie zasadnicze kategorie: A i B. Do kategorii A należą leki uznane za terapeutycznie równoważne z innymi farmaceutycznie równoważnymi preparatami. Leki z kategorii A podzielono na dwie podgrupy:

- leki, dla których równoważność biologiczna nie stanowi problemu; są one oznakowane jako: AA, AN, AO, AP oraz AT; druga litera kodu dotyczy postaci farmaceutycznej leku;
- leki, dla których równoważność biologiczna z lekiem referencyjnym została potwierdzona odpowiednimi badaniami *in vivo* lub *in vitro*; są one oznakowane jako AB.

Do kategorii B należą leki uważane za niebędące terapeutycznie równoważne z innymi równoważnymi farmaceutycznie preparatami, gdyż wykazują potencjalne różnice w równoważności biologicznej w stosunku do leku oryginalnego. Problemy z równoważnością biologiczną dotyczą najczęściej specyficznej postaci leku, np. postaci o przedłużonym lub opóźnionym uwalnianiu, niż samej substancji czynnej. Są one oznakowane jako: BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS, BT, BX oraz B*. Druga litera kodu dotyczy specyficznej formy farmaceutycznej leku, jak również zawiera informację o istotnych problemach z badaniami równoważności biologicznej [11, 12].

Taka ocena produktów leczniczych przez FDA stanowi cenną informację dla lekarzy i farmaceutów przy podejmowaniu decyzji o zamianie leku oryginalnego na jego generyczny odpowiednik lub jednego leku generycznego na inny.

Europejskie wytyczne odnośnie do badań biorównoważności

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych w najnowszym dokumencie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 z dn. 24 lipca 2008 roku definiuje badania, jakie należy wykonać, żeby wykazać biorównoważność.

Kluczowe znaczenie ma badanie dostępności biologicznej *in vivo*. Biodostępność leków generycznych jest zazwyczaj wyrażana jako biodostępność

względna, czyli stosunek dostępności biologicznej dwóch leków podanych inną drogą niż dożylna. Wychodząc z założenia, że stężenie leku w miejscu działania jest w równowadze ze stężeniem leku we krwi, w stwierdzeniu biorównoważności leku generycznego i oryginalnego wystarczy postużyć się surogatem końcowego punktu klinicznego, jakim jest stężenie leku we krwi lub w rzadkich przypadkach w moczu [11, 13].

Metoda stosowana do określenia biorównoważności oparta jest na ocenie parametrów farmakokinetycznych. Należy wykazać podobieństwo m.in. dwóch parametrów farmakokinetycznych: pola powierzchni po krzywą zmian stężenia do czasu (AUC) oraz maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max}), charakteryzujących odpowiednio stopień oraz szybkość wchłaniania substancji leczniczej z przewodu pokarmowego. Badany lek generyczny uznaje się za biologicznie równoważny z oryginalnym produktem referencyjnym w przypadku, gdy porównywalne leki nie różnią się w istotny sposób pod względem tempa i stopnia wchłaniania. Zgodnie z zaleceniami europejskimi dopuszcza się odchylenia w wartościach powyższych parametrów dla leku generycznego, w stosunku do leku oryginalnego, w granicach od 80 do 125% przy 90% przedziale ufności dla stosunku C_{max} i AUC. Dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego wynika ze zmienności w odpowiedzi biologicznej wewnątrz, jak i międzyosobniczej każdego człowieka. W pewnych uzasadnionych przypadkach powyższe granice mogą być rozszerzone (dla leków o wysoce zmiennej farmakokinetyce) lub zawężone (dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym) [5]. Badania biorównoważności prowadzi się na małej grupie zdrowych ochotników, wyniki ocenia się za pomocą metod statystycznych, a następnie ekstrapoluje na całą populację. Ocena biodostępności dokonuje się po padaniu pojedynczej dawki doustnej, co ułatwia ocenę różnic w szybkości i stopniu wchłaniania leku badanego i referencyjnego, ale nie daje pełnej możliwości oceny jego stężenia po podaniu wielokrotnym. Badanie po podaniu wielokrotnym może być wymagane dodatkowo w niektórych przypadkach, np.: dla postaci o przedłużonym uwalnianiu lub gdy występuje problem z czułością metody analitycznej po podaniu jednorazowym [13]. Wyniki tych badań mają wyjaśnić w jakim stopniu lek generyczny jest tożsamy z lekiem oryginalnym.

System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BSC)

W niektórych sytuacjach istnieje możliwość odstąpienia od badań biorównoważności *in vivo*. W 2000 r. FDA [14], a w 2008 r. EMEA przyjęła System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (*Biopharmaceutical Qualification System*, BCS), jako podstawę do oceny możliwości odstąpienia od badań *in vivo* postaci

doustnych. Podstawą klasyfikacji substancji leczniczych jest rozpuszczalność w wodzie oraz szybkość wchłaniania w przewodzie pokarmowym. W przypadkach gdy substancja farmaceutyczna należy do klasy I BCS lub III BCS (substancja jest dobrze rozpuszczalna), a postać leku szybko uwalnia, wówczas możliwe jest ubieganie się o odstąpienie od wymogu wykonywania biologicznych badań równoważności i zastąpienie ich badaniami uwalniania *in vitro*.

BCS nie dotyczy form podjęzykowych, podopłczkowych, do ssania oraz form o modyfikowanym uwalnianiu. Powyższych procedur nie stosuje się wyłącznie do leków generycznych, ale również w przypadku gdy firmy produkujące leki oryginalne zamierzają wprowadzić nowe postacie farmaceutyczne dla swoich leków oryginalnych, czy też przy zmianach porejestracyjnych wymagających potwierdzenia biodostępności [5].

Zmiany w składzie leku generycznego i ich wpływ na biodostępność

Na biodostępność leku ma wpływ wiele czynników, m.in. różnice w procesie wytwarzania oraz w składzie jakościowym i ilościowym produktu leczniczego, jak również fizjologia pacjenta czy zawartość treści przewodu pokarmowego [13].

Lek generyczny zawiera te same substancje aktywne, co lek oryginalny, jednak z definicji leku generycznego wynika, że za tę samą substancję aktywną są uważane różne sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy czy pochodne danej substancji aktywnej. Ponadto wiele substancji leczniczych może posiadać różne formy polimorficzne oraz wielkość cząstek, które determinują właściwości fizykochemiczne postaci leku, jak: rozpuszczalność w wodzie czy szybkość uwalniania, mające istotny wpływ na biodostępność substancji leczniczej. Dlatego też wprowadzona modyfikacja chemiczna substancji aktywnej nie może powodować znaczących zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice tej substancji, a lek odtwórczy musi wykazać tę samą biodostępność co lek oryginalny [5, 8].

Przy tworzeniu leku odtwórczego istotny jest również dobór substancji pomocniczych, ponieważ różnice w składzie jakościowym mogą wpłynąć na stopień wchłaniania, toksyczność czy trwałość leku, co może spowodować różnice w odpowiedzi klinicznej. W niektórych przypadkach gorsza tolerancja występująca w trakcie terapii lekiem generycznym może wynikać z osobniczej reakcji na substancje pomocnicze stosowane do wytworzenia danej postaci leku. Zmiany substancji pomocniczych w leku generycznym są możliwe pod warunkiem identyfikacji różnic, ich charakterystyki oraz zachowania bezpieczeństwa stosowania. Wytwórcy mają obowiązek stosowania substancji pomocniczych spełniających standardy

jakości Unii Europejskiej. Ponadto substancje pomocnicze stosowane do produkcji leku generycznego powinny być biorównoważne, tożsame pod względem siły działania, czystości, jakości i stabilności z substancjami występującymi w leku oryginalnym.

Dopuszczalne różnice w cechach zewnętrznych leków, takie jak: wielkość, kolor czy kształt nie mają znaczenia dla ich właściwości terapeutycznych, jednak z doniesień klinicznych wynika, że mogą niekorzystnie wpłynąć na nastrój pacjenta i jego stosunek do leczenia, szczególnie w przypadku osób starszych oraz pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi [3, 8, 15].

Badania biorównoważności leków działających miejscowo

Rynek leków odtwórczych zawiera już wiele różnych grup leków generycznych, jak: antybiotyki, leki nasercowe, neurologiczne, psychotropowe, przeciwbólowe, antyhistaminowe, przeciwdrgawkowe, hormonalne, przeciwcukrzycowe, przeciwnowotworowe, leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego czy pokarmowego i wiele innych [16]. Cena leków generycznych jest znacznie niższa niż leków oryginalnych, a wynika to z faktu, że producenci leków generycznych nie ponoszą kosztów badań klinicznych. Konieczność przeprowadzenia badań klinicznych dla niektórych leków powoduje wzrost kosztów związanych z wprowadzeniem leku na rynek.

Tak jest w przypadku leków stosowanych miejscowo, do których należą preparaty dermatologiczne, leki wziewne, okulistyczne, do nosa, leki dopochwowe czy doodbytnicze. Ponieważ pomiary stężenia leku we krwi nie mogą być użyte jako kryterium końcowe badania, wykazujące skuteczność i bezpieczeństwo leku o przeznaczeniu miejscowym, ocena równoważności terapeutycznej jest dokonywana w oparciu o wyniki badań farmakodynamicznych lub porównawczych badań klinicznych. Jest to związane z kosztownymi, długimi oraz często nieprzewidywalnymi badaniami *in vivo*, które hamują rozwój produktów generycznych. Wyjątkiem mogą być roztwory stosowne miejscowo, np.: krople do oczu czy doustne leki szybko uwalniające, działające miejscowo w przewodzie pokarmowym, dla których istnieje możliwość zastąpienia badań *in vivo* badaniami biorównoważności *in vitro* [5, 17].

Substytucja lekami generycznymi w praktyce klinicznej

Dla klinicystów, których interesuje efekt terapeutyczny danej formacji leku, badania farmakokinetyczne wydają się zawodne w stosunku do badań farmakodynamicznych i wyników klinicznych

BCS nie dotyczy form podjęzykowych, podopłczkowych, do ssania oraz form o modyfikowanym uwalnianiu.

[7]. Z obserwacji klinicznych związanych z zamianą preparatów wynika, że należy zachować szczególną ostrożność przy substytucji lekami przeciwdrgawkowymi stosowanymi w epilepsji, lekami psychotropowymi, niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi czy lekami nasercowymi, gdzie niewielkie różnice w dawkowaniu mogą spowodować zagrożenie bezpieczeństwa i skuteczności terapeutycznej dotychczasowego leczenia. Możliwość zamiany preparatu oryginalnego na generyczny może mieć znaczący wpływ na stosunek ryzyko/cel w sytuacji, gdy życie pacjenta jest zagrożone. Według klinicystów takie leki wymagają precyzyjnych standardów w odpowiedzi klinicznej. Nie wystarczy obowiązek monitorowania przez firmy farmaceutyczne skuteczności działania swoich leków, wystąpienia działań niepożądanych oraz ich zapobiegania. W przypadku w/w leków istnieje potrzeba bardziej precyzyjnych badań potencjalnych konsekwencji zamiany leku oryginalnego na generyczny, czy też jednego leku generycznego na inny lek generyczny [3, 13, 15].

Biorównoważność oparta na pomiarze biodostępności, według aktualnych wymagań, jest uważana za metodę niedoskonałą w przypadku w/w leków, dlatego proponuje się pomiar indywidualnej biorównoważności, która pozwoliłaby sprawdzić czy dwa leki wywierają ten sam wpływ na indywidualnego pacjenta lub pomiar biorównoważności na szerszej grupie pacjentów, jako metody bardziej odpowiednie w celu udowodnienia biorównoważności dwóch formułacji leków [13, 18].

Podsumowanie

Dostępność leku z danej formułacji jest elementem krytycznym w ocenie skuteczności klinicznej. Badania uwalniania *in vitro* powinny zawsze stanowić uzupełnienie badań równoważności biologicznej, natomiast w rzadkich przypadkach badania te są jako jedyne wystarczające do oceny równoważności biologicznej. Agencje rejestracyjne leków popierają substytucję generykami głównie ze względów ekonomicznych, dlatego dyskusja na temat możliwości zastąpienia kosztownych badań klinicznych alternatywnymi metodami badań biorównoważności wciąż trwa. Poszukuje się nowych rozwiązań, naukowo i ekonomicznie uzasadnionych.

Wobec stale rosnących kosztów opieki zdrowotnej i nakładów na leki, pojawienie się nowych leków generycznych na rynku farmaceutycznym oraz ich rozwój jest zjawiskiem nieuchronnym i ekonomicznie uzasadnionym. Leki generyczne są ważnym elementem

w obniżaniu wydatków budżetowych oraz wysokości dopłat ze strony chorego. Rosnącej sprzedaży leków generycznych sprzyja możliwość uzyskania w aptece tańszych preparatów w miejsce przepisanych przez lekarza leków oryginalnych. Leki generyczne są odpowiednikami produktów oryginalnych pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, i dla większości leków badania biorównoważności, wymagane przez agencje rejestracyjne, powinny zapewnić bezpieczną zamianę leku oryginalnego na lek generyczny. Należy jednak pamiętać, że w przypadku leków o wąskim przedziale terapeutycznym, czy leków z nielinową farmakokinetyką, zamiana leku oryginalnego na tańszy generyk wymaga szczególnej ostrożności zarówno ze strony lekarza, jak i farmaceuty.

Otrzymano: 2009.09.21 · Zaakceptowano: 2009.10.07

Piśmiennictwo

1. EGA, PZPFF Producenci Leków PL: Co warto wiedzieć o lekach generycznych? Warszawa 2007.
2. Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego: Leki generyczne w Europie i Polsce. Pigutka. Wrzesień 2007, 21.
3. Borgherini G.: The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther.* 2003, 25(6): 1578–1592.
4. Wilner A. N.: Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav.* 2004, 5: 995–998.
5. Draft Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 24 July 2008. European Medicines Agency Web site. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm> (stan z 15.06.2009).
6. Schweers S. A., Walson P. D.: Requirements for Publications of Pharmacokinetic Studies in *Clinical Therapeutics*. *Clin. Ther.* 2009, 31(2): 368–369.
7. Motola D., De Ponti F.: Generic versus brand-name medicinal products: Are they really interchangeable? *Digest Liver Dis.* 2006, 38: 560–562.
8. 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.
9. Benet L. Z.: Understanding Bioequivalence Testing. *Transplant Proc.* 1999, Nr 31 (Suppl 3A), 7–9.
10. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Art. 15 (Dz. U. z 2001 r. nr 126, poz. 1381.)
11. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 29th Edition, 2009. Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services Web site. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/eclink.ctm> (stan z 08.07.2009).
12. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W.: Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Wyd. 1, Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o. 2001.
13. Meredith P.: Bioequivalence and other unresolved Issues in generic drug substitution. *Clin Ther.* 2003, 25(11): 2875–2890.
14. Gupta E., Barends D. M., Yamashita E., Lentz K. A., Harms A. M., Shah V. P., Lipper R. A.: Review of global regulations concerning bioequivalency for immediate release solid oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2006, 29: 315–324.
15. Krämer G., Biraben A., Carreno M., Guekht A., De Haan G. J., Jędrzejczak J., Josephs D., Van Rijckevorsel K., Zaccara G.: Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2007, 11: 46–52.
16. Dighe S. V.: A review of the safety of generic drugs. *Transplant Proc.* 1999, 31 (Supply 3A): 23–24.
17. Lionberger R. A.: FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development. *The AAPS Journal.* Marzec 2008, 10(1): 103–109.
18. Benet L. Z.: Relevance of pharmacokinetics in narrow therapeutic index drugs. *Transplant Proc.* 1999, 31: 1642–1644.