DOI: 10.24292/01.OT.311218.X

Leki oryginalne i ich odpowiedniki stosowane w terapii okulistycznej

Branded and generic drugs in ophthalmic therapy

Małgorzata Woś

Oddział Okulistyki z Pododdziałem Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Żeromskiego w Krakowie
Kierownik Oddziału: dr n. med. Małgorzata Woś

NAJWAŻNIEJSZE

Właściwości farmakologiczne różnych preparatów jednego leku mogą się różnić. W związku z tym lekarz musi wziąć pod uwagę wiele elementów, aby wybrać bezpieczny i skuteczny lek okulistyczny.

HIGHLIGHTS

The pharmacological properties of different formulations of one drug may differ. Accordingly, prescribing doctors have to consider a number of factors to choose safe and effective ophthalmology drugs.

STRESZCZENIE

Leki oryginalne i generyczne stosowane są w praktyce okulistycznej na co dzień. Muszą one spełniać określone warunki, aby mieć wartość terapeutyczną i nie powodować działań niepożądanych. Leki okulistyczne jako leki miejscowe trudno jednak poddawać niektórym testom farmakokinetycznym, a na ich wchłanianie wpływa wiele czynników. Lekarz musi wziąć pod uwagę szereg okoliczności przy przepisywaniu odpowiedniego preparatu.

Słowa kluczowe: lek oryginalny, lek generyczny, lek okulistyczny

ABSTRACT

Brand-name and generic drugs are commonly used in ophthalmologic practice. They need to meet specific requirements to ensure good therapeutic quality and not cause undesirable effects.

Ophthalmology drugs are topical drugs and, therefore, do not lend themselves to certain pharmacokinetic studies and their absorption is affected by many factors. The doctor has to consider a number of aspects before prescribing a particular drug.

Key words: brand-name drug, generic drug, ophthalmic drug

Copyright © Medical Education

WSTĘP

W codziennej praktyce okulistycznej stosowane są zarówno leki oryginalne, jak i odtwórcze, czyli generyczne. Polska zalicza się do wiodących krajów pod względem udziału leków generycznych w rynku farmaceutycznym. Okulistyczne leki generyczne obecne są praktycznie w większości grup terapeutycznych, począwszy od antybiotyków/chemioterapeutyków, NLPZ, leków przeciwalergicznych, a skończywszy na lekach hipotensyjnych stosowanych w jaskrze. Lekarz powinien rozważyć wiele aspektów, zanim przepisze leki z odpowiednich grup.

WAŻNE POJĘCIA

Aby zrozumieć, co to jest lek oryginalny i lek generyczny oraz jakie występują między nimi podobieństwa i różnice, trzeba zaznajomić się z kilkoma pojęciami.

1. **Lek oryginalny** (innowacyjny, referencyjny) według EMA (*European Medicines Agency*) to produkt leczniczy po raz pierwszy wprowadzony na rynek farmaceutyczny. Rejestracja poprzedzona jest badaniami chemiczno-farmaceutycznymi, farmakologiczno-toksykologicznymi oraz klinicznymi fazy I, II i III, czasem fazą IV [1]. Lek ma ochronę patentową.
2. **Lek generyczny** (odtwórczy) to produkt leczniczy zawierający taką samą substancję czynną, w takiej samej dawce i w takiej samej postaci, jak lek innowacyjny [1], przy czym nie wymaga się badań przedklinicznych i klinicznych, by dowieść skuteczności substancji czynnej [1]. Dyrektywa Unii Europejskiej, a w ślad za nią polska ustawa Prawo farmaceutyczne definiują lek generyczny (odtwórczy) jako: „produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności" [2]. Lek ten nie ma ochrony patentowej [3]. Powinien charakteryzować się znacznym podobieństwem farmaceutycznym do leku oryginalnego, któremu odpowiada.
3. **Terapeutyczna równoważność** zakłada, że lek generyczny uzyskuje ten sam efekt kliniczny i profil bezpieczeństwa, co lek oryginalny [1].
4. **Równoważność farmaceutyczna (bioekwiwalentność, biorównoważność)** określa tę samą ilość tych samych substancji, w tej samej formie podania, na tej samej drodze dystrybucji spełniających równe lub porównywalne normy [3].
5. **Biodostępność okulistyczna** to ilość leku wprowadzonego do tkanek oka i dostępnego w miejscu docelowym [3].
6. **Ochrona patentowa** zakłada, że nowy lek stanowi własność firmy, która wprowadziła go do lecznictwa, co podlega ochronie prawnej przez 25 lat od zgłoszenia do wniosku patentowego [1]. Obecnie Polska podporządkowała się dyrektywom *European Medicines Agency*, zgodnie z którymi obowiązuje zasada 8 + 2 + 1. Oznacza to, że okres, kiedy wytwórca leku generycznego nie może się powoływać na wyniki badań klinicznych twórcy leku oryginalnego, wynosi 11 lat (8 lat to czas do wygaśnięcia patentu, 2 lata – czas wygaśnięcia patentu i 1 rok – dodatkowy rok w przypadku, gdy produkt ma nowe wskazanie terapeutyczne i przedłużono okres jego ochrony patentowej) [1, 3, 4].
7. **Substancja czynna** jest najważniejszym elementem każdego leku i to ona powoduje efekt farmakokinetyczny. W przypadku leków generycznych nie różni się od substancji czynnych leków oryginalnych, a bardzo często jest produkowana przez tego samego producenta. Problem stanowi zawartość odpowiedniego izomeru optycznego danej substancji czynnej różniąca się od zadeklarowanej [5].
8. **Substancje pomocnicze** stanowią środki konserwujące, regulatory pH, przeciwutleniacze, środki zagęszczające, bufory i regulatory toniczności roztworu.
9. **Agencje sprawujące pieczę nad wprowadzonymi na rynek i obecnymi na nim lekami to:**
   - Europejska Agencja Leków, administrowana przez Unię Europejską i pomagająca nadzorować zatwierdzanie leków w Europie
   - amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), zatwierdzająca farmaceutyki w Stanach Zjednoczonych
   - kanadyjskie ministerstwo zdrowia (*Health Canada*) z urzędem TPD (*Therapeutic Products Directorate*).

RÓŻNICE W BUDOWIE I DZIAŁANIU LEKÓW ORYGINALNYCH I GENERYCZNYCH

W celu uznania leku odtwórczego za lek biorównoważny za dopuszczalną granicę biodostępności przyjmuje się zakres 80–125% w odniesieniu do wartości uzyskanych dla leku oryginalnego [5]. Lek oprócz substancji czynnej zawiera substancje pomocnicze i nie ma wymogu powtarzania tych substancji w leku generycznym. Obecność tych samych aktywnych składników nie gwarantuje więc biorównoważności, ponieważ składniki nieaktywne, pH oraz materiały i środki konserwujące nie gwarantują biorównoważności substancji czynnych w miejscu ich działania [1]. Mogą mieć one wpływ na kilka istotnych parametrów działania leku, m.in.:

- penetrację i adsorbcję leku
- czas retencji substancji czynnej na powierzchni oka
- biodostępność (różnice pH, jonizacja, konserwanty, nośniki)
- tolerancję i profil bezpieczeństwa (m.in.: podrażnienie oka, przekrwienie, alergizacja, uszkodzenie nabłonka,

Copyright © Medical Education

co w konsekwencji może wpływać na stosowanie się do zaleceń, współpracę z lekarzem i jakość życia chorego) [6].

O skuteczności terapii decydują podobieństwa i różnice pomiędzy lekami oryginalnymi a lekami generycznymi, takie jak:

- rodzaj substancji czynnej (m.in.: bioaktywność, powinowactwo receptorowe, polarność, rozpuszczalność)
- stężenie (zawartość) substancji czynnej
- czystość chemiczna substancji czynnej (m.in. izomeria geometryczna, optyczna czy konformacyjna), decydująca o jej właściwościach farmakokinetycznych, a tym samym mająca wpływ na wchłanianie, dystrybucję, biotransformację i eliminację leku
- nieaktywne składniki podłoża (wypełniacze, środki zagęszczające)
- składniki stabilizujące (bufory, składniki jonowe, regulatory toniczności, przeciwutleniacze)
- substancje konserwujące (poziom toksyczności)
- opakowanie (porowatość materiału, aplikator).

DZIAŁANIE LEKÓW MIEJSCOWYCH W OKU

Miejscowo stosowane leki okulistyczne penetrują przez powierzchnię gałki ocznej (spojówka, rogówka, twardówka) do struktur głębszych (płyn przedniej komory, ciecz wodnista). Wchłanianie leku w gałce ocznej zależy od:

- rozpuszczalności w filmie łzowym, jego odnawialności i stabilności oraz stanu chorobowego gałki ocznej
- pojemności załamka worka spojówkowego
- rozcieńczenia przez ciecz wodnistą
- drenażu do kanału nosowo-łzowego
- wiązania przez melatoninę lub białka
- metabolizmu wewnątrz tkanek oka
- chorób oczu, które zaburzają barierę krew–ciecz wodnista i krew–siatkówka [7].

Usuwanie substancji z oka występuje zaś zwykle podczas odnawiania cieczy wodnistej lub przenikania przez barierę krew–tkanki oka.

Odnawialność filmu łzowego trwa 2–3 min, a czas przebywania leków na powierzchni oka wynosi 15–30 s. Tylko 5% roztworów stosowanych miejscowo osiąga wewnątrzgałkową biodostępność [3]. Na zwiększenie biodostępności mają wpływ następujące czynniki:

- zwiększenie wchłaniania (dodanie cyklodekstryny, substancje stałe, układy koloidalne, zmiana struktur dwuwarstwowych lipidów [chlorek benzalkonium]) [8]
- zwiększenie lepkości kropli (użycie cząsteczek o dużej masie cząsteczkowej)
- odpowiednie pH (Brechue i Maren odnotowali, iż pH roztworów okulistycznych wpływa na jonizację leku, farmakokinetykę i skuteczność) [9]. Prawidłowe pH łez wynosi 7,3–7,7 i zależy głównie od układu buforowego wodorowęglan–dwutlenek węgla. Najniższa wartość występuje tuż po przebudzeniu, co wiąże się z kwaśnymi produktami ubocznymi powstałymi w związku z długotrwałym zamknięciem powiek. Po otwarciu powiek pH gwałtownie wzrasta [3]. Krople o pH 6–9 nie powodują dyskomfortu; w innym zakresie wywołują łzawienie związane z podrażnieniem oka, a co za tym idzie – biodostępność spada z powodu postępującego rozcieńczenia [10].
- odpowiednia osmolarność. Osmolarność określa ilość substancji rozpuszczonych w roztworze; w przypadku łez dotyczy to szczególnie stężenia małych białek i elektrolitów, takich jak: sód, potas i chlorki. Łzy człowieka są izotoniczne z 0,9% roztworem chlorku sodu, dlatego stężenie kropel do oczu dostosowuje się osmotycznie do tej domniemanej toniczności [11]. Obecność innych substancji pomocniczych czy innej postaci chemicznej substancji czynnej może zmieniać osmolarność leku. Hiperosmolarność powoduje uszkodzenie komórek powierzchni oka poprzez zaburzenia równowagi przepływu pomiędzy błonami komórkowymi środowiska wewnątrzkomórkowego i zewnątrzkomórkowego. Dochodzi do odwodnienia komórek powierzchni oka, uszkodzenia błon komórkowych i zaburzenia protekcyjnych właściwości białek chroniących powierzchnię oka [3]. Różnice w osmolarności powodują zmianę gęstości i lepkości preparatu, czyli wielkość kropli, co przy miejscowym podawaniu oznacza inną dawkę leku, a także ma wpływ na przenikanie do głębszych struktur oka [12].

Dowiedziono, że rozmiar kropli może wynosić 25–70 µl (wpływa na to i zmiana lepkości, i projekt butelki). Jeżeli pacjent otrzymuje inną ilość leku, niż początkowo planowano, jego skuteczność może ulec zachwianiu i może wystąpić działanie niepożądane [13, 14]. Trzeba jednak zaznaczyć, że równocześnie mogą wystąpić także objawy uboczne zwiększonej biodostępności. Mianowicie duża lepkość utrudnia ruchy powiek, zaburza widzenie, zmniejsza komfort, zaś chlorek benzalkoniowy (BAK) zaburza funkcjonowanie połączeń rogówki i spojówki [15]. Wszystkie te czynniki z jednej strony zwiększają biodostępność, a z drugiej powodują działania niepożądane. Są to głównie substancje pomocnicze. Nie wymaga się, aby okulistyczne leki generyczne zawierały takie same substancje pomocnicze, jak leki oryginalne, mimo iż substancje pomocnicze mogą stanowić istotną część składową tych leków. Jak widać powyżej, krople do oczu zawierają dużą liczbę tych nieaktywnych składników ze względu na ograniczoną przepuszczalność przedniej powierzchni oka oraz rolę naturalnych procesów oczyszczania i drenażu.

Copyright © Medical Education

W okulistyce jest jeszcze jeden zasadniczy problem – z badań biodostępności i biorównoważności praktycznie zwolnione są leki zawierające substancje lecznicze dobrze rozpuszczalne w wodzie, dobrze przenikające przez błony biologiczne. Substancje te są klasyfikowane do grupy I w systemie BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), czyli jako preparaty do stosowania miejscowego (niewchłaniające się systemowo). Należą do nich właśnie krople oczne, które uznawane są za leki stosowane miejscowo. Ustalenie, że miejscowe leki okulistyczne są biorównoważne, jest niezwykle kłopotliwe ze względu na trudności w wykonywaniu badań farmakokinetycznych w obrębie gałki ocznej. Ponieważ biodostępności nie można zmierzyć bezpośrednio w oku ludzkim, badania są dozwolone jedynie na modelach zwierzęcych, co z kolei może być mylące, gdyż wskaźniki wchłaniania leku przez oczy zwierząt i przez oczy ludzi mogą się różnić [16].

LEKI GENERYCZNE W OKULISTYCE

Wady

Stosunkowo niewiele badań porównuje skuteczność i bezpieczeństwo okulistycznych leków oryginalnych i generycznych. Badania okulistycznych leków generycznych obejmowały niesteroidowe leki przeciwzapalne, analogi prostaglandyn, β-adrenolityki, glikokortykosteroidy miejscowe czy antybiotyki [5]. Leki odtwórcze charakteryzowały się w badaniach zmniejszoną skutecznością i zwiększoną liczbą działań niepożądanych.

W badaniach dotyczących niesteroidowych leków przeciwzapalnych opisywano m.in. związaną z toksycznością rogówki punktowatą keratopatię, a nawet perforację rogówki po zastosowaniu roztworu diklofenaku i bromfenaku sodu. Jednak należy dodać, że na stan rogówki miały wpływ takie czynniki jak współistniejące choroby oczu lub schorzenia ogólne, a nie było to w badaniach należycie rozgraniczone [17–20].

W przypadku stosowanych miejscowo glikokortykosteroidów, takich jak choćby octan prednizolonu, w badaniach opisywano zmniejszenie jednorodności kropli i biodostępności czy gorszą jednolitość dawek w generycznym prednizolonie [21, 22].

Duża grupa leków w okulistyce to leki przeciwjaskrowe. W przypadku prostaglandyn odnotowano podwyższone poziomy cząstek stałych i pH, co wpływało na stabilność leku i uwalnianie substancji czynnej. Stwierdzono, że dawka dostarczona może się różnić o 20% między poszczególnymi preparatami. Zauważono różnice w ilości kropel, lepkości, pH, budowie butelki, średnicy kropli [22]. Wśród preparatów tymololu występowały także różnice w skuteczności [23].

Jedne z najpowszechniej przepisywanych leków w praktyce okulistycznej to krople antybiotykowe, chociaż niewiele jest badań porównujących generyczne i oryginalne krople do oczu z antybiotykiem. Badano cyprofloksacynę i stwierdzono niższe stężenie substancji czynnej [24].

Zalety

Przepisywanie leków odtwórczych wiąże się z dużą presją ekonomiczną. Produkt sprzedawany jest po niższych cenach, gdyż wprowadzenie na rynek nie wymaga nakładów finansowych i czasowych. Korzyści ze stosowania leków generycznych mają głównie aspekt finansowy, ale nie tylko (zwłaszcza gdy dotyczy to pacjenta); możemy je rozpatrywać w następujących płaszczyznach:

1. Korzyść dla pacjenta – cena – lek zdecydowanie tańszy. Czynnik ekonomiczny odgrywa istotną rolę przy wyborze leków przez pacjentów. Poza tym tańsze zamienniki leków korzystnie wpływają na zażywanie leków oraz całościowe przestrzeganie zaleceń lekarskich, czyli mają długoterminowy wpływ na skuteczność terapii i ograniczenie rozwoju powikłań [5]. Niemożność zrealizowania recept na lek, ze względu na wysoki koszt, prowadzi do nieregularnego stosowania. Tańsze leki umożliwiają pacjentom także korzystanie z nowoczesnych i skutecznych terapii. Pamiętać jednak należy, że korzyść dla pacjenta istnieje wówczas, gdy zamiana leku oryginalnego na generyczny nie powoduje zmiany skuteczności ani bezpieczeństwa farmakoterapii oraz gdy preparaty nie różnią się w zakresie biodostępności [5].
2. Korzyść dla przemysłu farmaceutycznego. Ta gałąź produkcji leków daje ogromne zyski dla przemysłu farmaceutycznego, a co za tym idzie – budżetu państwa. Rozwój przemysłu leków odtwórczych jest ściśle związany z korzystnym wpływem na wzrost gospodarczy i wzrost inwestycji (nowe firmy, fabryki farmaceutyczne). Wpływa też na wzrost zatrudnienia. Mniejsze są również koszty wprowadzenia leku na rynek i rozpowszechnienia go na nim. Wprowadzenie generyków na rynek farmaceutyczny poprzez zwiększanie konkurencyjności prowadzi często do regulacji i obniżenia cen leków oryginalnych [5].
3. Korzyść dla zdrowia publicznego płatnika. Celem ograniczenia wydatków budżetowych systemów opieki zdrowotnej jest promowanie przepisywania leków generycznych zamiast innowacyjnych. Zwiększa się dostęp do innowacyjnych terapii w aspekcie społecznym. Dodatkowo występuje ograniczenie ryzyka i stopnia nasilenia powikłań chorób przewlekłych w aspekcie społecznym [5].

PODSUMOWANIE

Decyzja o zamianie leku oryginalnego na odtwórczy lub preparatu generycznego na inny generyczny powinna zostać starannie przeanalizowana i być oparta na przesłan-

Copyright © Medical Education

kach merytorycznych, nie biznesowych. Decyzja ta powinna uwzględniać skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii oraz stosunek korzyści do ryzyka [5]. Jednak zmiana terapii często następuje w aptece i nie zależy od decyzji okulisty. W przypadku leków generycznych często niestety brakuje danych dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności popartych randomizowanymi badaniami klinicznymi. A procesy produkcyjne nie są jednolite w różnych firmach [25].

Zawsze trzeba brać po uwagę indywidualne potrzeby pacjenta oraz możliwość wystąpienia zmiennych reakcji. Należy też pamiętać, że w przypadku leków refundowanych nie występują już tak istotne różnice w odpłatności za lek.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr n. med. Małgorzata Woś
Oddział Okulistyki z Pododdziałem Szpitala Specjalistycznego
im. Stefana Żeromskiego w Krakowie
31-913 Kraków, os. Na Skarpie 66
e-mail: mwos@zeromski-szpital.pl

Piśmiennictwo

1. Nowakowska D, Rejdak R. Leki oryginalne i generyczne w okulistyce – bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Ophthalmol J 2018; 3(suppl 1): 2-6.
2. Surowiec P, Hałaburda K. Leki generyczne – czym są, jakie niosą korzyści i czy są tak samo skuteczne jak leki referencyjne. Prawofarmaceutyczne.info 22.01.2018 r.
3. Harris A. Leki generyczne w okulistyce. WMW Górnicki, Wrocław 2013: 1, 2, 42, 62.
4. Simoenes S. Developing competitive and sustainable Polish generic medicines market. Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-Economics, Katholike Universiteit. Leuven 2009; 50: 440.
5. Chlebda-Sieragowska E. Zalety stosowania leków generycznych. W: Prost M. Kliniczna farmakologia okulistyczna. Wyd. 2. Edra, Wrocław 2016; I.10c: 143-149.
6. Gallelli L, Palleria C, De Vuono A, et al. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. J Pharmacol Pharmacother 2013; 4(suppl 1): 110-114.
7. Huml RA, Rich C, Chance K. Key challenges to US topical drug development. Regulatory Focus 2009; 14: 47-52.
8. Davis JL, Gliger BC, Robinson MR. Novel approaches to ocular drug delivery. Curr Opin Mol Ther 2004; 6: 195-205.
9. Brechue WF, Maren TH. pH and drug ionization affects ocular pressure lowering of topical carbonic anhydrase inhibitors investigative. Ophthalmol Vis Sci 1993; 34: 2581-2587.
10. Koevary SB. Pharmacokinetics of topical ocular drug delivery. Curr Drug Metab 2003; 4: 213-222.
11. Terry JE, Hill RM. Human tear osmotic pressure: diurnal variations and the closed eye. Arch Ophthalmol 1978; 96: 120-122.
12. Kocić I. Leki generyczne – czy są naprawdę takie same jak leki oryginalne? W: Prost M. Farmakologia okulistyczna. Wyd. 2. Edra, Wrocław 2016; I.10B: 139-142.
13. Vansant Vliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. Surv Ophthalmol 2004; 49(2): 197-213.
14. German E, Hurst M, Wood D. Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern? Eye(Lond) 1999; 13(1): 93-100.
15. Bauduin C, Labbe A, Liang H. Preservatives in eyedrops: The good, the bad, the ugly. Prog Retin Eye Res 2010; 29(4): 312-334.
16. Czech A, Jachowicz R. Postać leku: optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
17. Gabison EE, Chastang P, Menashi S, et al. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. Ophthalmology 2003; 110(8): 1626-1631.
18. O'Brien T, Li Q, Sauerburger F, et al. The role of matrix metalloproteinases in ulcerative keratolysis associated with perioperative diclofenac use. Ophthalmology 2001; 108(4): 656-659.
19. Tatsuhiko A, Nakagami T, Mochizuk M, et al. Three cases of corneal melting after installation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. Cornea 2006; 25(2): 224-227.
20. Lin J, Rapuano C, Laibson P, et al. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs after ocular surgery. Arch Ophthalmol 2000; 118(8): 1129-1132.
21. Roberts CW, Nelson PL. Comparative analysis of prednisolone acetate suspensions. J Ocul Pharmacol Ther 2007; 23(2): 182-187.
22. Roberts CW. A comparison of branded to generic prednisolone acetate for control of postoperative inflammation. IOVS 2000; 41. 2000; 4: 15015.
23. Brian S, Jayat C, Desmis A, et al. Pharmaceutical evaluation of the quality and delivered dose of US latanoprost generics. W: Abstracts presented at ARVO annual meeting; 2012.
24. Weir RF, Zaidi FH, Charteris DG, et al. Variability in content of Indian generic ciprofloxacin eye drops. Br J Ophthalmol 2005; 89(9): 1094-1096.
25. Genzzani A, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. Drugs R D 2008; 9(2): 65-72.

Copyright © Medical Education