



Вопросы обращения оригинальных иммуносупрессантов с узким терапевтическим окном и их генерических аналогов

Н.А. Томилина

ФГБУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова»

The issues of the circulation of original brand-name immunosuppressants with a narrow therapeutic window and their generics

N.A. Tomilina

FSBI «Shumakov Scientific Centre of Transplantology and Artificial Organs»

В настоящее время в обращении на рынке медикаментов появилось значительное число генерических аналогов оригинальных иммуносупрессантов. В связи с этим становится актуальным возможность замены иммунодепрессантов с узким терапевтическим «окном» на основе идентичности МНН и, если это возможно, то как это делать?

Иммуносупрессанты относят к препаратам «критичной» дозы, основными характеристиками которых являются: узкий терапевтический диапазон; биодоступность, зависимость от лекарственной формы; вариабельность фармакокинетики как у разных больных, так и у одного и того же больного; развитие серьезных или угрожающих жизни осложнений при превышении или занижении дозы, а также необходимость индивидуального дозирования и мониторинга концентрации препарата.

Следует отметить, что критерием биоэквивалентности препарата считается определение AUC в пределах от 80 до 125 %. Кроме того, в специфических случаях применение препаратов с узким терапевтическим индексом, приемлемым интервалом должен быть более строгий интервал AUC, равный 90,00–111,11 %.

В недавних исследованиях показано, что замена одного ингибитора кальцинейрина на другой в рамках одного МНН может сопровождаться изменением концентрации действующего веще-

ства в крови. Так, 43 из 108 реципиентов после перехода с прографа на генерический препарат такролимус нуждались в изменении дозы (Momper J.D. [et al.] / Am J. Transplant. – 2011. – P. 1861).

Следует подчеркнуть, что результаты трансплантаций органов зависят от эффективности применяемых иммуносупрессантов. При использовании генерических препаратов, имеющих сходные фармакокинетические характеристики, для подтверждения их эффективности необходимо проведение клинического исследования. Конечными точками испытания должны быть определение фармакокинетики, сходства клинического эффекта и побочных действий препарата.

При получении результатов идентичной фармакокинетики генерического препарата при сравнении с оригинальным возможна конверсия 1:1. В случае определения отличающейся фармакокинетики от оригинального препарата с неправильной формой кривой, высокой интра- и интериндивидуальной вариабельностью использование препарата невозможно.

Правила замены иммуносупрессантов с узким терапевтическим окном (eso)

Перевод пациентов с оригинального препарата на генерический аналог, а также с одного

генерического аналога на другой, должен инициироваться только трансплантологом или врачом, наблюдающим реципиента.

При переводе пациента на альтернативный препарат необходимо добиться, чтобы концентрация действующего вещества находилась в рамках целевого терапевтического диапазона.

Повторные переводы пациента на другие генерические препараты того же действующего вещества не рекомендуются. Во избежание повторной замены одного генерического аналога на другой при назначении и выписке следует употреблять его торговое название.

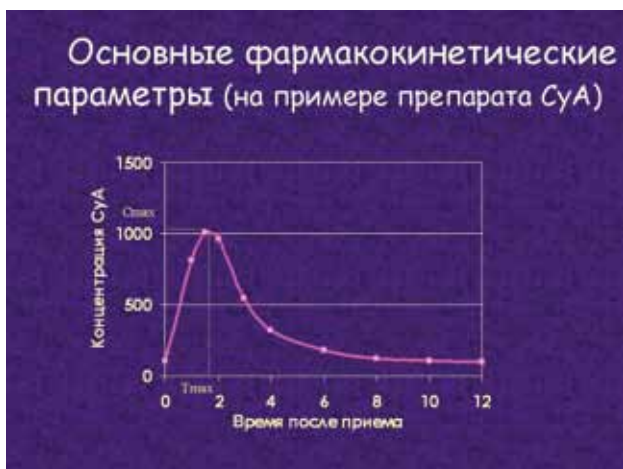
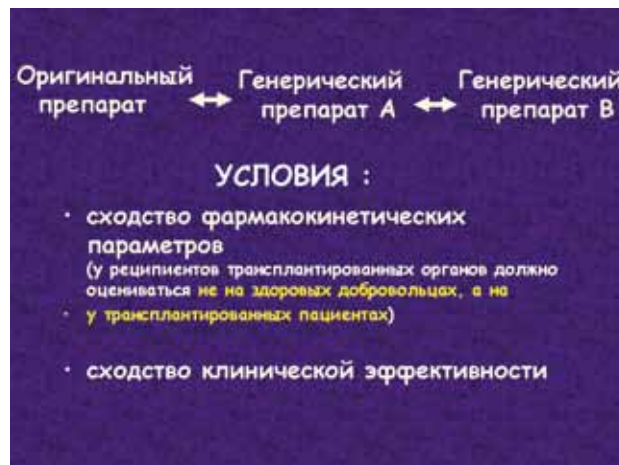
Пациента необходимо информировать о переводе с оригинального препарата на генерический аналог, а также с одного генерического аналога на другой.

Пациент должен быть обучен тому, как идентифицировать тот или иной аналог и оповещать врача о случаях неконтролируемой замены препарата.

Генерические аналоги иммунодепрессантов с неподтвержденной клинической безопасностью и эффективностью использовать не следует, а применение уже появившихся на рынке должно быть приостановлено до установления их соответствия критериям биоэквивалентности, представленным в обновленном руководстве Европейского медицинского агентства (ЕМА).

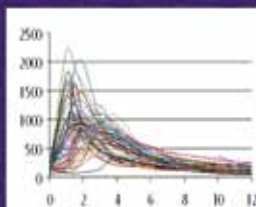
При переводе пациента с одного препарата на другой необходимо фармакокинетическое исследование.

Использование нескольких препаратов одного действующего вещества одновременно недопустимо.

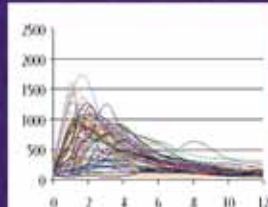


Фармакокинетические кривые Сандиммуна-Неорала и других препаратов циклоспорина у разных больных (N=319 чел)

Неорал

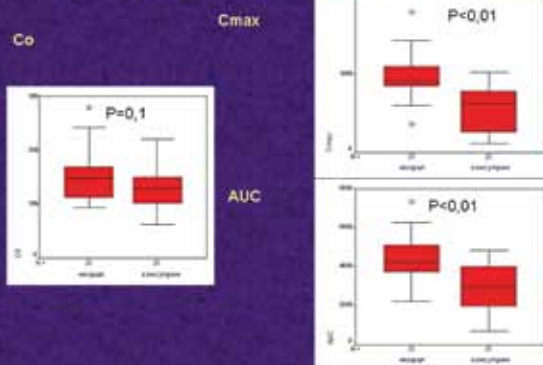


Генерики (Консупрен, Гексал, Веро-Циклоспорин, Биорал, Циклорал)



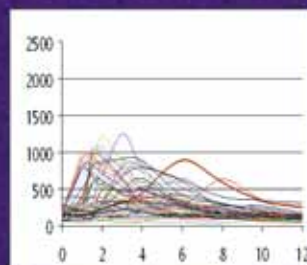
ИНВИТРО 2005 г.

Основные фармакокинетические характеристики неорала и консупрена у одних и тех же больных (N=23 чел)



неорал

Лекарственная форма во многом определяет интериндивидуальную вариабельность фармакокинетики циклоспорина

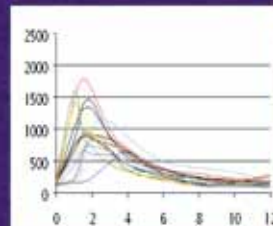


При пероральном приеме **всасывание** немикрอมальсионной формы количество всосавшегося препарата **может варьироваться от 5 до 90%**

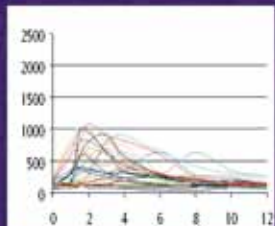
Lindholm A. - Ther Drug Monit 1991

Фармакокинетические кривые неорала и консупрена у одних и тех же больных (N=23 чел)

неорал

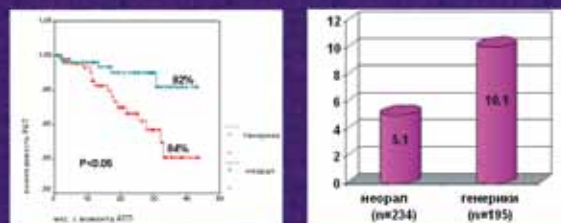


консупрен



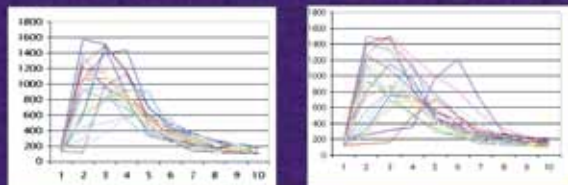
ИНВИТРО 2005 г.

Частота поздних кризов отторжения и выживаемость трансплантатов у пациентов, получавших неорал и генерики



ИНВИТРО 2005 г.

Фармакокинетические кривые неорала и экорала у одних и тех же больных (N=22 чел)



неорал

экорал

ФГУ ФНИЦ ТИО 2012 г.

Означает ли биоэквивалентность сходную терапевтическую эффективность ?

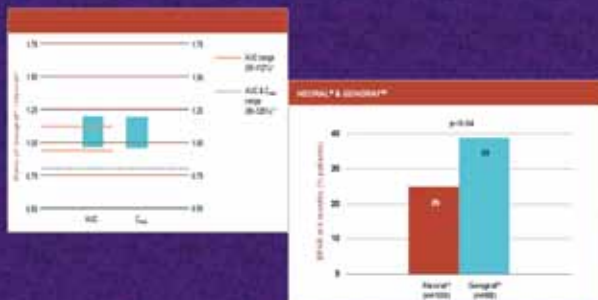
Does Bioequivalence Between Modified Cyclosporine Formulations Translate into Equal Outcomes?

David J. Taber,¹ G. Mark Bailly,^{2,3} Elizabeth E. Ashcraft,² Jeffrey Rogers,³ Angella Liu,³ Foad Afari,³
Prabhakar Baliga,² P. R. Rajagopalani,³ and Kenneth D. Chavin^{3,4}

Neoral was replaced with a generic cyclosporine formulation on our hospital formulary. We compared outcomes for de novo kidney transplant recipients who either received Cangrel (n = 88) or Neoral (n = 198) in a single-center, retrospective review. As compared to patients who received Neoral, patients who received Cangrel were significantly more likely to have an acute rejection episode (39% vs. 20%, $P = 0.04$), more likely to have a second rejection episode (11% vs. 0%, $P = 0.01$), or to have received an antibody preparation to treat acute rejection (39% vs. 0%, $P = 0.02$). Patients treated with Cangrel had a higher degree of interpatient variability for cyclosporine trough concentrations as determined by NCV ($P < 0.001$). The incidence of acute rejection at 6 months posttransplant was significantly higher in patients who received Cangrel compared to Neoral. A larger, prospective analysis is warranted to compare these formulations of cyclosporine in de novo kidney transplant recipients.

Keywords: Kidney transplantation, Cyclosporine, Bioequivalence, Acute rejection.
(Transplantation 2009;89: 1631-1635)

Пример Ген графа: биоэквивалентность не равна клинической эквивалентности



Taber DJ. Transplantation. 2009;89:1631-1635.

Transplant International
European Society for Organ Transplantation

Advisory Committee Recommendations on
Generic Substitution of
Immunosuppressive Drugs

Van Gelder T et al Transplant International 2011, 24, 1135-1147

Трансплантологическое общество Испании

Трансплантологическое общество Великобритании