

Gyógyszerek egyenértékűségének kérdései

Tóthfalusi László Ph.D.

SE Gyógyszerhatástani Intézet

Néhány tévhit..



HVG 2015, augusztus 15

Visszahívott gyógyszerek

Felfüggesztett bevétel

Az egész Európát érintő hamisítási ügy részeként kilenc gyógyszer forgalmazási engedélyét felfüggesztették fel.

DUZZOG AZ INDIAI KORMÁNY: lemondta az Európai Bizottság kereskedelmi főtárgyalójával Delhi-ben tervezett legmagasabb szintű találkozóját. A kontinensnyi ország és az EU szabadkereskedelmi megállapodásról folyó egyeztetései ezzel újabb késedelmet szenvednek. „Az EU igazságtalan és minden bizonyítékot nélkülöző döntést hozott” – kommentálta a sértődöttség okát az indiai gyógyszeripari szövetség vezérigazgatója. Az „igazságtalanság” következménye az a minden eddiginél nagyobb skandalum, hogy összesen 700 gyógyszer forgalmazását kellett számos uniós tagországban felfüggeszteni. Magyarországon kilenc készítményt érintett az Európai Bizottság határozata.

„Ezek a gyógyszerek már az év elején eltűntek a patikákból, amikor a forgalmazókat tájékoztattuk a felmerült gyanúról. Így jóval a forgalombahozatali engedélyek augusztus 3-ai hivatalos felfüggesztése előtt önként léptek az érintettek” – mondta a HVG kérdésére Kőszeginé Szalai Hilda, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYEI) főigazgató-helyettese. Aki korábban szedett ezekből az egyébként vényköteles szerekből (lásd táblázatunkat), azért nem kell utólag nyugtalanodnia. Az orvosságok minőségével, hatásosságával nem volt gond, nem jelentettek sem az itthoni, sem más európai ország gyógyszerhatóságánál semmilyen jelentős, váratlanul fellépett mellékhatást. Ez azon-



TESZTELÉS A GVK BIO HAIDARÁBÁDI KÖZPONTJÁBAN. *Eredményzsmilelet*

ban önmagában nem elegendő ahhoz, hogy egy-egy készítmény forgalmazása zöld utat kapjon az uniós tagországokban. Mind a 700 szerben közös, hogy lejárt szabadalmú originális készítmények úgynevezett generikus másolatáról van szó, amelynek piaca dobásához jóval kevesebbet kell bizonyítani, mint a teljesen új, innovatív szereknek. Ámde ezt a keveset azért produkálni kell. Ezen a bizonyítási eljárás esett csorba ebben az esetben – legalábbis ezt táarta fel a francia gyógyszer-engedélyező hatóság.

Általános szabály, hogy a generikus szerek hatásosságát elegendő egyetlen klinikai vizsgálattal dokumentálni, amelyben kisszámú – legfeljebb 40 fős – egészséges önkéntes vesz részt. A másolat paramétereit az EU-ban törzskönyveztet eredeti orvossághoz kell hasonlítani. Ezt az etalon referencia-készítménynek nevezik. A kipróbálásban részt vevő önkéntesek egy része az originális szert, másik része a generikust kapja. Ha a két összehasonlított szer hatóanyaga bizonyos tűrőhatáron belül azonos gyorsasággal, koncentrációval jelenik meg a véráramban, akkor bizonyítást nyert a biológiai egyenértékűség. Ezeket a vizsgálatokat valamennyi

A kistávozott medicínák

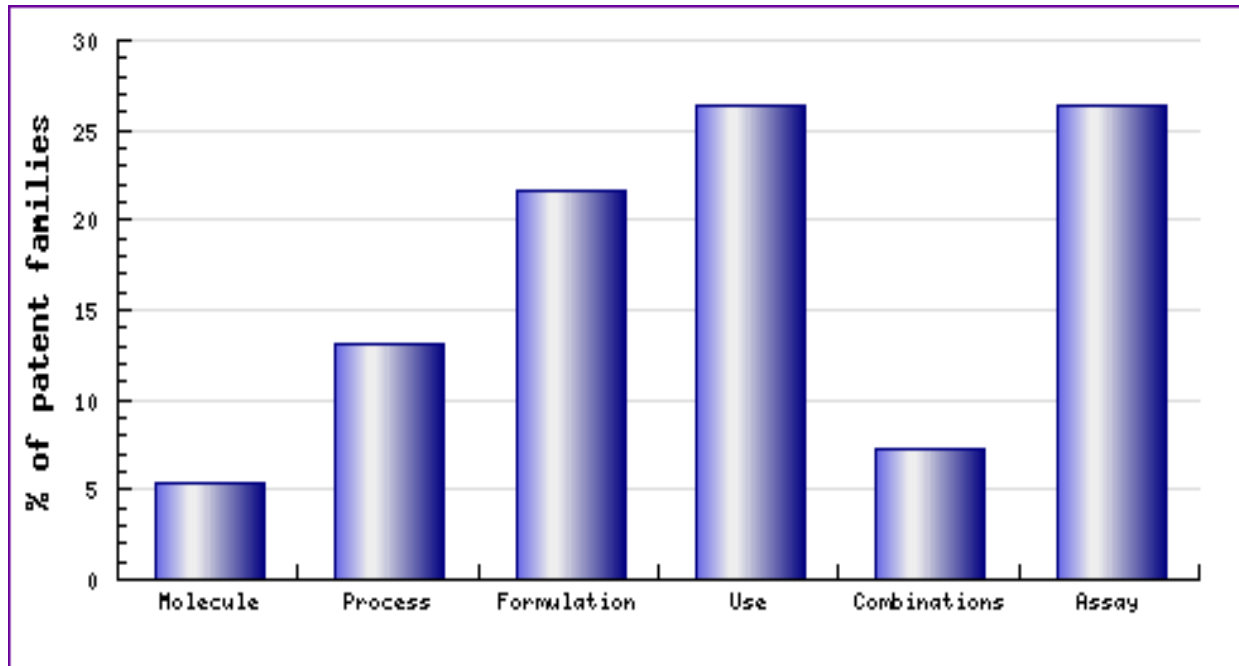
Készítmény	Alkalmazás
Inallier 5 mg filmtabletta	allergia
Gluforlyn	antidiabetikum
Trimetazidine Mylan 35 mg	koszorúér-betegség
Esomeprazole Mylan 20 mg	reflux
Esomeprazole Mylan 40 mg	reflux
Apstar 35 mg	koszorúér-betegség
Desloratadin Teva 5 mg	allergia
Desloratadin Teva 5 mg	allergia
Trimetazidine Sandoz 35 mg	koszorúér-betegség

Forrás: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Generikus gyógyszer = lejárt szabadalmú gyógyszer

- Nem egy hanem akár 1300 („cluster”)- egyenként
- Szabadalom „privát” dolog – hatóságnak nincs feladata vele
- Csakis nemzeti szabadalmak vannak (az EU-ban is)

Anastrazol – hány szabadalom védte



A szabadalmat a generikus gyártók igyekeznek megkerülni , a szabadalmi perek nagyon gyakoriak

A szabadalom helyett adat és piaci kizárólagosság van 10+1 éve: EU szintű jogszabály

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Cordarone 200 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg amiodaron-hidroklorid tablettánként.

Segédanyag: laktóz-monohidrát,

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Fehér, ill. halvány krémszínű, kerek, metszett élű, egyik oldalán bemetszett felező törővonalal, mélynyomású szív-alakú szimbólummal és „200” jelzéssel ellátott tabletta.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az alábbi ritmuszavarok recidívájának megelőzése:

Közvetlenül az életet veszélyeztető kamrai tachycardia; a kezelést kórházban, monitorozás mellett kell beállítani.

„A molekulát ingyen adjuk
csak az alkalmazási elő-
iratért kérünk pénzt”

Nem molekula az érdekes
hanem a molekuláról való
információ !

Adat kizárólagosság= lényegében copyright
„Nem hivatkozhat az originális
dokumentációjára a hatóságnál”

Piaci kizárólagosság

Az originális törzskönyvezése után 8 évig nem
lehet gyártani

+2 év generikus fejlesztés
és törzskönyvezés de
forgalmi engedélyt nem kap

+1 év
oltalom
ha új
indikáció

Érinti a gyógyszerészt a szabadalom ?- A kék varázs és a szabadalom

- A szabadalmi jog és az adat kizárólagosság két teljesen külön kategória
- A szabadalmi jog a világ legtöbb országában, így Magyarországon is húsz év oltalmat biztosít. E szerint a szildenafil önmagában való védelme 2011 júniusában lejárt. De az 1991-es szabadalom a szildenafilre mint antianginás szerként hivatkozott
- Az erekciós diszfunkcióra egy 1994-ben egy újabb szabadalmi bejelentést tett
- Az eredeti szabadalom lejártá után, 2011 júniusától a vegyület Magyarországon szabaddá vált, bárki tetszőleges célra gyárthatja és forgalmazhatja – kivéve az időközben, 2012 tavaszán engedélyezett második szabadalommal védett célra azaz a merevedési zavarok kezelésére.
- Az eredeti oltalom 2011-es lejártá után viszont – összesen – nyolc hazai gyógyszergyártó, valamint - forgalmazó azonnal lecsapott a lehetőségre, s meg is jelent saját sildenafil tartalmú gyógyszerével.
- De a Fővárosi Törvényszék 2012 nyarán ideiglenes intézkedéssel eltiltotta a gyártót, illetve nagykereskedőt termékeik gyártásától, forgalmazásától (holott már az OGYI engedélyezte őket)
- Az OGYI nem vizsgál szabadalmat és a tíz év eltelt !

Érinti a gyógyszerészt a szabadalom és adatkizárólagosság ?- Piac figyelés

Table 1: Generics under review by EMA*

Common name	Therapeutic area	Number of applications	Originator product	Originator company					
Amlodipine/valsartan	Renin-angiotensin (high blood pressure)	1	Exforge	Novartis					
Aripiprazole	Psycolectic (schizophrenia)	5	Abilify	Otsuka Pharmaceutical					
Atazanavir	Anti-retroviral (HIV treatment)	1	Reyataz	Bristol-Myers Squibb					
Bortezomib	Antineoplastic (multiple myeloma)	2	Velcade	Janss					
Caspofungin	Antimycotic (antifungal)	1	Cancidas	Merck					
Cinacalcet	Calcium homeostasis	1	Mimpara	Amgen					
Docetaxel	Antineoplastic (chemotherapy)	1	Taxotere	Sanofi					
Duloxetine	Psychoanalaptic (anxiety, depression)	3	Cymbalta	Eli Lilly					
Eptifibatide	Antithrombotic (blood-clot prevention)	1	Integrilin	Glaxo					
Lopinavir/ ritonavir	Anti-retroviral (HIV treatment)	1	Kaletra	AbbVie					

Trade Name (generic name) Company(ies)	Therapeutic Use(s)	Estimated U.S. Sales†	Anticipated Generic Availability	Anticipated Launch Type*
COPAXONE® (glatiramer acetate) Teva	Multiple Sclerosis	\$3.7 billion	Q1 2015	Competitive
BARACLUDE® (entecavir) Bristol Myers Squibb	Hepatitis B	\$314 million	February 2015	Unknown
TARKA® (trandolapril/verapamil hydrochloride) AbbVie	Hypertension	\$29 million	February 2015	Exclusive
WELCHOL® (colesevelam hydrochloride) Daiichi Sankyo	Primary Hyperlipidemia; Type 2 Diabetes Mellitus	\$574 million	March 2015	Competitive
ABILIFY® (aripiprazole) Otsuka	Schizophrenia; Bipolar Disorder; Adjunct Treatment for Major Depressive Disorder; Irritability Associated with Autism	\$6.5 billion	April 2015	Competitive
EMEND® (aprepitant) Merck	Chemo-Associated Nausea & Vomiting; Prevention of Post-Op Nausea & Vomiting	\$114 million	April 2015	Exclusive
OXYTROL® (oxybutyrate)	Overactive Bladder	\$23 million	April 2015	Exclusive

←EMA

Piac figyelő--->

COPAXONE 20 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben



kép nem áll rendelkezésre

Hatóanyag:
glatiramer acetate

ATC:
Glatiramer acetate

- Normatív TB támogatás: **nem**

- Közgyógyellátásra adható: **igen**

Kíszerelés:
28x1 ml

Fogyasztói ár: **198683 Ft**
Támogatott ár: **198683 Ft**

Törzskönyvi szám: OGYI-T-9993/01
Gyártó: Teva Gyógyszergyár

2016 ?

Érinti a gyógyszerészt a szabadalom-

Szabadalmi taktikák a lejárati előtt

- A szabadalom lejárt előtt az originátor elkezdheti a termékét más néven „generikusként” (sokkal olcsóbban) forgalmazni.
 - A legtöbb nagy originális gyárnak van „generikus” gyára
 - Novartis-> Sandoz, Servier-> Egis, Sanofi-> Zentiva
 - vagy szerződést köt egy generikus gyártóval (előbb átadja licenst).
 - Ezek a „second-brand” készítmények (amelyek törzskönyvét esetleg el is adja !)
 - Ezek nyilvánvalóan azonos és „helyettesíthető” az originálissal csak nagyon nehéz megmondani !
- A szabadalom „meghosszabbításának” számos módja ismeretes
 - Optikai izomer
 - Technológia, formuláció váltás : Tacrolimus: Prograf -> Advagraf
 - Indikáció kiterjesztés
 - Só (pld perindopril>>perindopril arginin)-
 - mg-ra más lesz (ZAVARÓ)
 - kémiaiilag stabil (ez jó hosszabb lejárati idő)
 - Általában a generikus lejárati ideje eltérhet !

Példa: optikai izomerek.

- Számos esetben ha a molekula szabadalmának lejárata közeleg akkor megjelenik az optikai izomer
- Ezek az optikailag aktív formát tartalmazzák a másik inaktív (vagy sokkal kevésbé aktív).
- Ezért a dózis pont fele a nem racém változatnak.
- Számít ez optikai izomer ? Helyettesíthetőek ?
- Példák L-cetirizin, S- citalopram, S-zopiclon,
- S-omeprazol példa
 - Mikor az omeprazol szabadalmának lejárta közelgett (2001) AstraZeneca két újítással szabadalommal jött ki
 - S-omeprazol
 - „MUPS szisztém”: késleltetett felszívódású mikrogranulátum hagyományos késleltetett felszívódású egy nagy kapszula helyett

Pld: Racém módosulatok helyettesíthetősége

- Az OEGYI helyettesíthetőségi listáján az optikai izomerek nem helyettesíthetőek
 - „nem azonos a dózis”
- A farmakológia indoklás az hogy kisebb gyógyszer mennyiség
 - Kisebb metabolikus terhelés, kisebb interakciós veszély
 - De az EU (EMA) nem ismeri el automatikusan új molekulának az enantiomert („market exclusivity”)- be kell bizonyítani hogy tényleg van előnye !
 - Például az escitalopram esetén az EMA úgy találta hogy teljesen egyenértékű a citaloprammal (és S-citalopram készítményeket ilyen alapon törzskönyvezett)
- Következtetés:
 - Nyugodtan helyettesíthetünk L-cetirizint, S-omprazole-t (OTC)
 - Kórházi megrendelés, orvossal való konzultáció után: escitalopram

Azonban azonos dózis kitétel sem mindig érvényesül.

„Egymással helyettesíthetők (a gyógyszertár készletében lévő gyógyszerek közül) az OGYI által meghatározott, azonos hatóanyagú, hatásereőségű és gyógyszerformájú készítmények.”
[www. Patikapedia.hu](http://www.Patikapedia.hu)

Hatóanyag neve:	fenofibratum 145 mg vagy 160 mg filmtabletta/kemény kapszula			
OGYI-T-20826	FENOSWISS 160 mg kemény kapszula		TK	ATC C10AB05
OGYI-T-08967	LIPIDIL 145 mg filmtabletta		TK	ATC C10AB05
OGYI-T-07695	LIPIDIL SUPRA 160 mg filmtabletta		TK	ATC C10AB05

OGYI helyettesítési lista

Egy gyakorlatibb probléma „dózis” probléma : nem osztható a tablettá ! (törésvonal)

De van hogy a generikusok „újítanak” :Szubsztitúciós indikáció

- Az alapszabály ugyan az, hogy a generikusnak ugyanaz az indikációja mint az originalisnak.
- De a generikus gyakran megteszi azt hogy fix kombinációs készítményt gyárt több hatóanyagból
- Ekkor a generikusnak egy indikációja van:szubsztitúciós: (pld)
- „A Lisonorm azoknak a felnőtt betegeknek a számára javasolt szubsztitúciós kezelésként, akik vérnyomása megfelelő egyensúlyban tartható az egyidejűleg adott, e készítménnyel azonos dózisú lizinoprillel és amlodipinnel”.
- Együtt felírási gyakoriság + irodalom elégséges lehet az ilyen kombináció létrehozására.
- De ezt a helyettesítési lehetőség nem szerepel az OGYI listáján !

Azonos indikáció...

Helyettesíthetőségi Lista

Az alábbi lista az Országos Gyógyszerészeti Intézet által bioegyenértékűnek és a terápia során egymással helyettesíthetőnek minősített készítményeket sorolja fel hatóanyag szerinti abc sorrendben.

A helyettesítés a hatályos alkalmazási előírásokban szereplő indikációk szerint kell, hogy történjen.

A helyettesíthetőségi listában szereplő készítmények esetében a kicserélhetőség csak azonos indikációkban érvényesíthető.

- Csak az azonos indikáció....
- Zolendronat
 - Először 2002- ben törzskönyvezték csont metasztázis
 - Majd 2006 –osteporozis
- Kérdés: 2013 – ben lehetővé vált generikus törzskönyvezése de szabadalmi ok miatt csont metasztázis...
- És mi van ha „off-label” rendeli az orvos ?

Eltérések a generikus indikációban

EGÉSZSÉGPOLITIKA

	Schizophrenia kezelése	Egyéb pszichotikus állapotok kezelése	Demens betegek viselkedés- zavarának kezelése	Bipoláris zavar mániás fázisának terápiája	Mentális retardációban viselkedési zavarok kezelése	5 éves autista és serk kezelés
HUNPERDAL	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermek kezelésében	
HUNPERDAL- RICHTER	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermek kezelésében	
PERDOX	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermek kezelésében	
PROSPERA	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermek kezelésében	
RESOMED	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermek kezelésében	
RILEPTID	csak 15 évesnél idősebbeknél van indikálva		csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	csak 18 évesnél idősebbeknél van indikálva	csak 5 évesnél idősebbeknél van indikálva	
RIMISON	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermek kezelésében	

Miért : Az EU útmutatók nem egységesek: SPC harmonizáció

Mindezen háttér információ demonstrálása a clopidogrel példáján.

- Az originális forgalma 3 ezer milliárd forint !
- Eleinte két szabadalom még védte
 - 1-bezilát só, 2- az az indikáció hogy akut koronária szindrómában is adható
- Ezért az első „20” generikum az EU ban
 - Nem bezilát só volt hanem , klorid, szulfát só
 - Csak az indikáció volt hogy stroke és infarktus másodlagos megelőzése.
- Az első generikusokat azonban egy indiai cég gyártotta (Glochem Pharma) és ezeket visszakellett hívni gyártási probléma miatt. Érintett gyógyszerek voltak:
 - Clopidogrel 1A Pharma, Clopidogrel Hexal, Clopidogrel Ratiopharm, Clopidogrel Ratiopharm GmbH and Clopidogrel Sandoz.
- Originális gyártó stratégia
 - Levél a kardiológusoknak melyben felhívja figyelmet hogy a különböző sók hatása nem tisztázott a stentre és nincs indikáció ACS –ben

Vissza a HVG-hez

- „Általános szabály, hogy a generikus szerek hatásosságát elegendő egyetlen klinikai vizsgálattal dokumentálni”
- Valójában nem. Alábbiak lehetségesek
 - Formuláció alapján (mert injekció, szemcsepp)-összetétel
 - Számos „régí” hatóanyag- WEU („Well Established Use”)
 - In-vitro vizsgálat
 - Tabletta, kapszula ... stb esetén- kioldódás
 - Spray –”szitarendszer”
 - A klinikai vizsgálatoknak két típusa van
 - Kinetikai vizsgálat – összehasonlítom a farmakokinetikát bioekvivalencia vizsgálat
 - Terápiás ekvivalencia

Mi a bioekvivalencia ?

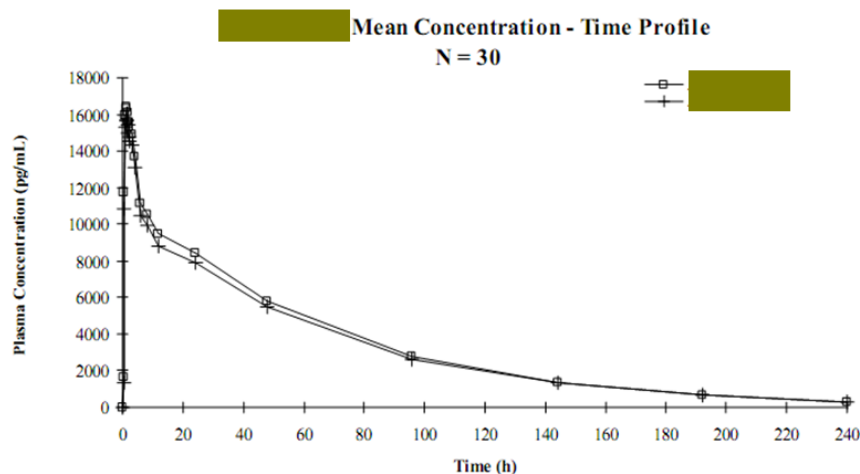
- Alapfeltevés:
 - Ha két készítmény bevétele után a plazmakoncentráció közel azonos akkor terápiás hatásuk és mellékhatásuk azonos.
 - A **gyógyszerforma a felszívódás mértékét és sebességét** befolyásolja az eloszlás és kiürülés folyamatát nem. A felszívódás sebessége technológia paramétereiktől függ

Hogyan vizsgálják a bioekvivalenciát ?

A cikk szerint

- „a klinikai vizsgálatban... kisszámú – legfeljebb 40 fő – egészséges önkéntes vesz részt. A másolat paramétereit az EU-ban törzskönyvezett eredeti orvossághoz kell hasonlítani. Ezt az etalont referenciakészítménynek nevezik. A kipróbálásban részt vevő önkéntesek egy része az originális szert, másik része a generikust kapja.”
- 1. A szám nincs korlátozva. Néhány gyógyszer esetén, tipikus példák ahol felszívódás nagyon alacsony (bifoszfónátok) akár 150- 200 önkéntes is részt vesz.
- 2 Különböző hatáserősség esetén pld nem proporcionális összetétele esetén a legkisebb és legnagyobb hatáserősség
- 3. Általában tényleg egészséges önkéntesek vesznek részt de pld citosztatikumok esetén a kinetikai vizsgálat betegeken folyik.
- 4. Mindegyik önkéntes megkapja egymás után T(eszt) illetve a R(eferens) készítményt. Az önkéntesek egyik része először kapja a T majd az R készítményt, míg másik része előbb az R –t , majd miután teljesen kiürült a gyógyszer akkor a T készítményt. Ezért hívják ezt az elrendezést „ keresztezett” elrendezésnek

Egy anastrazole vizsgálat eredményei



Pharmacokinetic parameters (arithmetic mean)

Treatment	AUC _{0-t} ng.h/ml	AUC _{0-∞} ng.h/ml	C _{max} ng.h/ml	t _{max} h	T _{1/2} h
Test	745.892	793.352	17.336	1.34	44.44
Reference	770.503	828.737	17.914	1.22	45.86
*Ratio (90% CI) Geometric means	93.81-100.95	92.87-100.70	93.01-100.85	-	-
CV (%)	7	8	8	-	-

AUC_{0-∞} area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity
AUC_{0-t} area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours
C_{max} maximum plasma concentration
t_{max} time for maximum concentration
T_{1/2} half-life

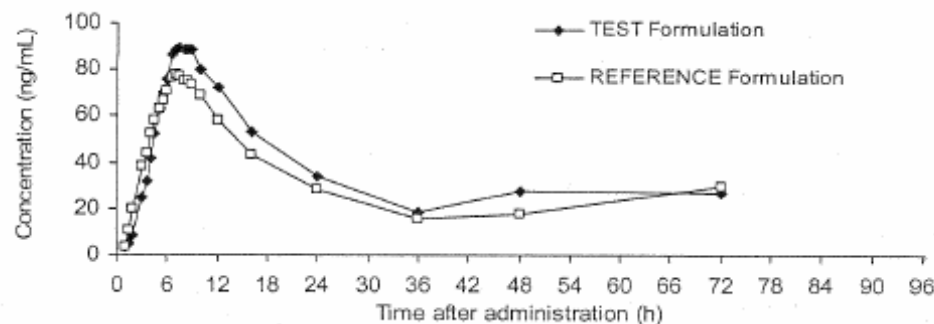
**ln-transformed values*

Max 8 % eltérés

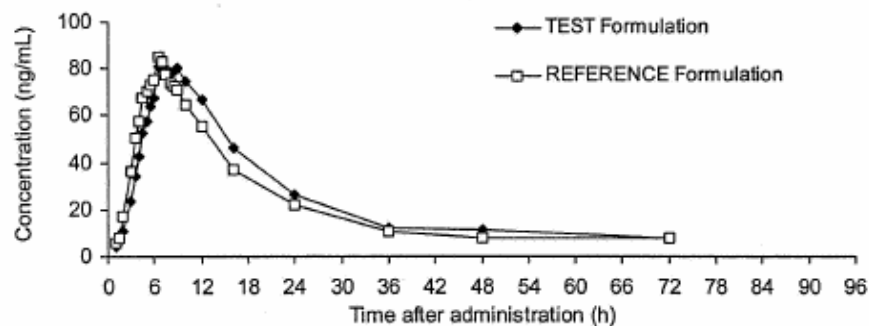
Van olyan probléma az anasztrozollal kapcsolatban ami megkérdőjelezi a bioekvivalenciát ?

- Szennyezés stb - Ez ellenőrizve
- Dózis: A kinetika lineáris 1-20 mg tartományban (USA)
- Egészséges- beteg
 - Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az anasztrozol farmakokinetikája időbeni vagy dózisfüggőséget mutatna.
 - Stabil májcirrrosisban vagy veseelégtelenségben szenvedő önkénteseknél az anasztrozol orális clearance-e az egészséges önkénteseknél mért tartományokban maradt.

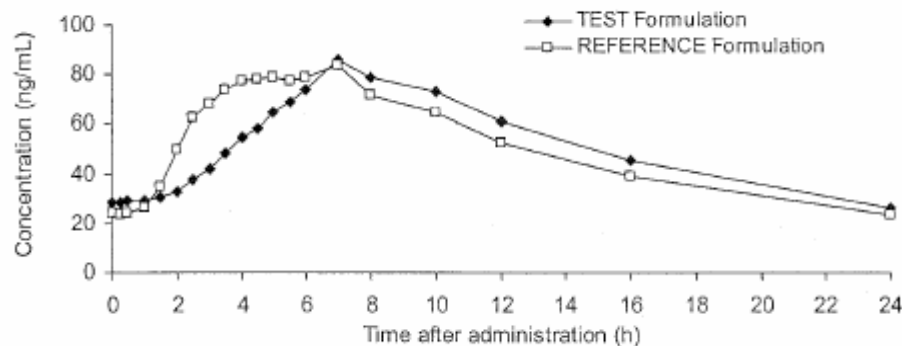
Módosított felszívódású készítmények estén nem egy hanem három bioekvivalencia vizsgálatot kell végezni



Egyszeri adagolás
éhgyomorra



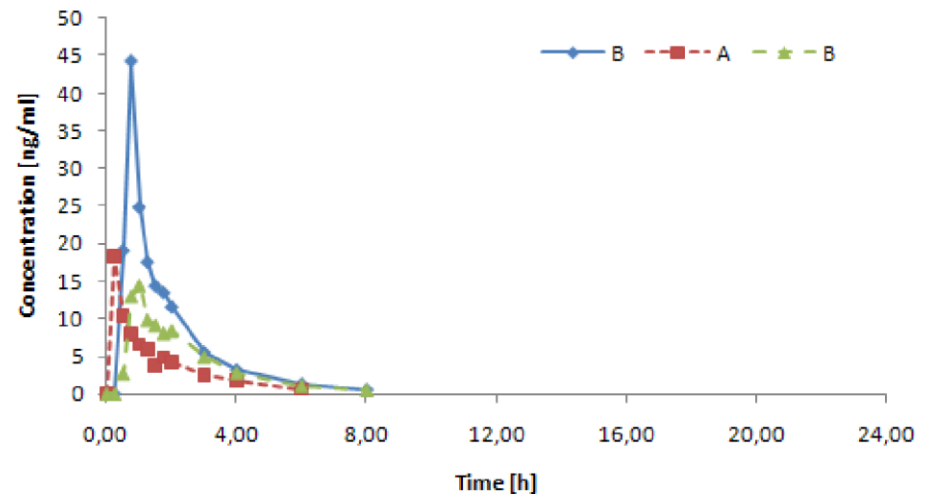
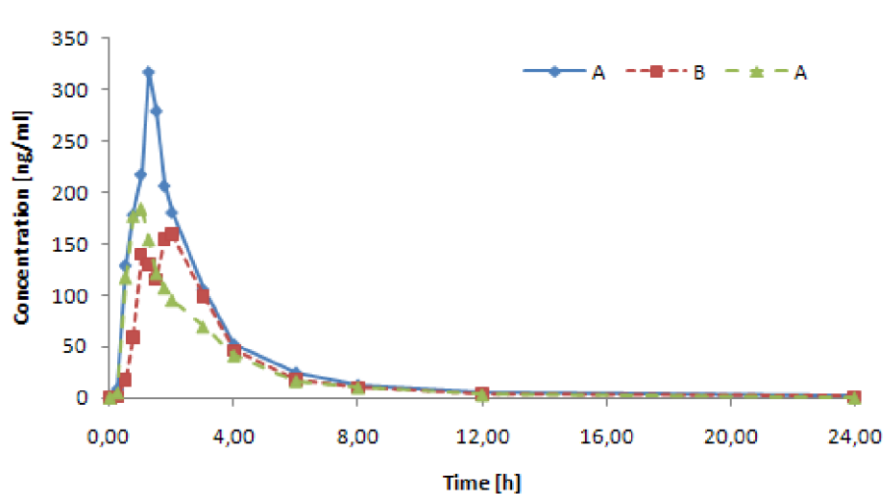
Egyszeri adagolás, 1000
Kcal táplálék után



Fenntartó adagolás

Milyen vitapontok és állítások vannak a bioekvivalencia vizsgálatok kapcsán ?

- Két generikus között akár 50 % eltérés is lehet. Valójában az a tipikus ha valaki kétszer vesz be ugyanazt a dózist akkor jelentős az eltérés



Keskeny terápiás szélességű vegyületek esetén még maximális ± 20 eltérés is túl sok. Valójában a hatáság csak 10 % engedélyez.

Törzskönyvezett generikus készítmény és helyettesíthetőségi lista nem azonos !

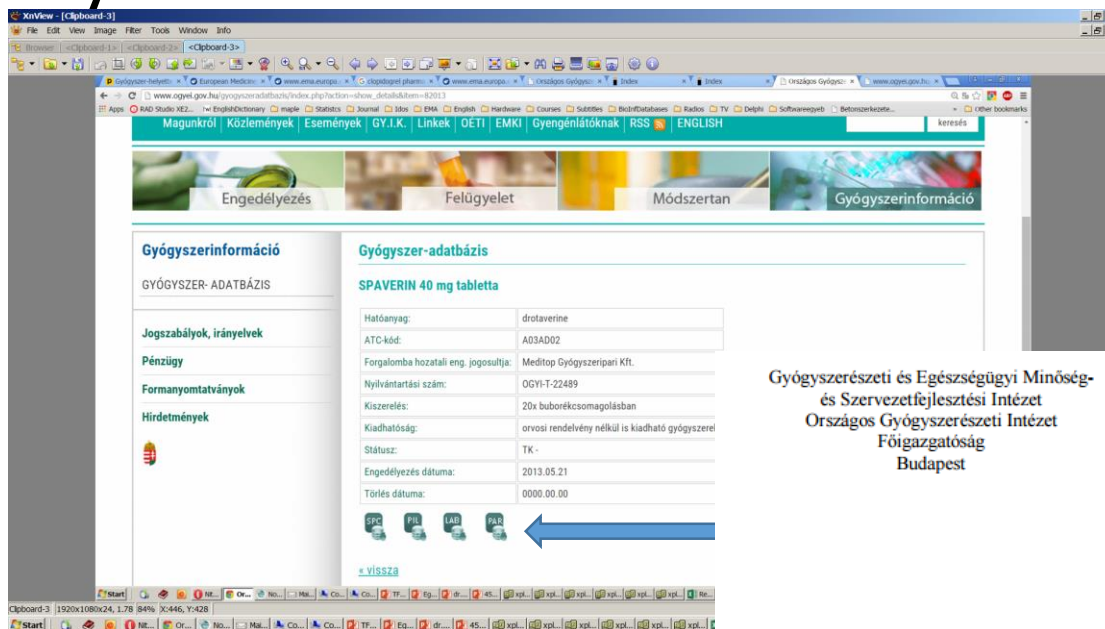
Gyógyszer neve	Kiszerelés	Hatóanyag	ATC-kód	Forgalomba hozatali eng. jogosultja	Kiadható
ALGOFLEX-M tabletta	6x+6x buboréksomagolásban	ibuprofen , drotaverine	A03ED	sanofi-aventis zrt.	VN
ALGOPYRIN COMPLEX tabletta	10x buboréksomagolásban , 20x buboréksomagolásban , 30x buboréksomagolásban	metamizole sodium , drotaverine	N02BB52	sanofi-aventis zrt.	V
DROTAVEP 40 mg tabletta	30x buboréksomagolásban	drotaverine	A03AD02	Extractum-Pharma zrt.	VN
DROTAVERIN-CHINOIN 40 mg oldatos injekció	5x2ml	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	V
DROTAVERIN-CHINOIN 40 mg tabletta	20x buboréksomagolásban , 24x buboréksomagolásban	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	VN
NO-SPA 40 mg oldatos injekció	5x2ml OPC ampullában	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	V
NO-SPA 40 mg tabletta	20x buboréksomagolásban , 24x buboréksomagolásban	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	VN
NO-SPA FORTE tabletta	10x buboréksomagolásban , 20x buboréksomagolásban , 24x buboréksomagolásban	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	VN
NO-SPA NEO 40 mg filmtabletta	24x buboréksomagolásban (OPA/Al/PVC//Al), 24x buboréksomagolásban (PVC/PVDC//Al)	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	VN
NO-SPA NEO FORTE 80 mg filmtabletta	24x buboréksomagolásban (Al/Al), 24x buboréksomagolásban (PVC/PVDC/Al)	drotaverine	A03AD02	sanofi-aventis zrt.	VN
PANIVERIN tabletta	50x	nicotinic acid , drotaverine	C04AC51	sanofi-aventis zrt.	VN
QUARELIN tabletta	10x buboréksomagolásban , 20x buboréksomagolásban	metamizole sodium , drotaverine	N02BB52	sanofi-aventis zrt.	V
SPAVERIN 40 mg tabletta	20x buboréksomagolásban	drotaverine	A03AD02	Meditop Gyógyszeripari Kft.	VN
SPAVERIN 80 mg tabletta	10x buboréksomagolásban , 20x buboréksomagolásban	drotaverine	A03AD02	Meditop Gyógyszeripari Kft.	VN

Hatóanyag neve:	drotaverinum 40 mg tabletta
OGYI-T-22461	DROTAVEP 40 mg tabletta
OGYI-T-03889	DROTAVERIN-CHINOIN 40 mg tabletta
OGYI-T-06267	NO-SPA 40 mg tabletta
OGYI-T-06267	NO-SPA NEO 40 mg filmtabletta

Miért nincs a Spaverin a listán ?

Helyettesíthetőségi lista!

Nyomozás – PAR



Gyógyszer-adatbázis

SPAVERIN 40 mg tabletta

Hatóanyag:	drotaverine
ATC-kód:	A03AD02
Forgalomba hozatali eng. jogosultja:	Medtop Gyógyszeripari Kft.
Nyilvántartási szám:	OGYI-T-22489
Kiszerelés:	20x buboréksomagolásban
Kiadhatóság:	orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer
Státusz:	TK -
Engedélyezés dátuma:	2013.05.21
Törlés dátuma:	0000.00.00

SPC PIL LAB **PAR**

[VISSZA](#)

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

DrotavEP

40 mg tabletta

Az hogy egy generikust törzskönyveznek az nem jelenti azt hogy rajta van a helyettesíthetőségi listán. Miért?

Drotaverin-EP

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A referens készítmény a Magyarországon 1962 óta forgalomban lévő No-Spa 40 mg tabletta (Sanofi-Aventis Chinoïn Ltd.) volt.

Szabványos kétkarú keresztezett vizsgálatot végeztek. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be két-két tablettát a vizsgálati (teszt-) illetve a referens készítményből. A mintavételi időpontok az megfelelőek voltak.

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC/MS eljárással határozták meg.

Spaverin

IV.4 Klinikai hatásosság

A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációkban a kérelmező megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolta.

Van olyan cég aki bioekvivalencia vizsgálattal van olyan aki „WEU” alapján törzskönyvezet. De ha „WEU” alapján törzskönyveztet akkor nem lesz a helyettesíthetőségi listán!

Kérdés: Mindkét tabletta VN azaz OTC tabletta. Mi az értelme a helyettesíthetőségi listának ebben az esetben ?- Közgyógy, asszisztensnek segítség

Gyógyszerforma

Idézet az OGYI helyettesítési listából:

„Parenterális készítmények nem szerepelnek a listán, mivel ezeknél bioegyenértékűségi vizsgálat nem szükséges, amennyiben teljesülnek a CPMP/EWP/QWP/1401/98 irányelvben megadott feltételek.”

- A CPMP/EWP/QWP/1401/98 nem más mint az EMA bioekvivalencia útmutatója.
- Eszerint bioekvivalencia vizsgálat törzskönyvezhető
 - i.v. és vizes oldat
 - sc és i.m injekció vizes és olajos injekció
- Praktikus problémák amelyek még is felmerültek
 - Na és K só (vérnyomás)
 - Méret sorozat



London, 20 January 2010
Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

Parenterális gyógyszerek amelyeket nem lehet csak a gyógyszerforma alapján törzskönyveztetni

- Propofol
 - Viskozitás, cremaphor
- Makromolekulát tartalmazó injekciók
 - Biohasznos készítmények
 - Miért: mert a hatóanyag nem ellenőrizhető teljesen kémiai úton
- Célzott eloszlással rendelkező készítmények
 - Nem a felszívódás (ami nincs) hanem az eloszlás és kiürülés formuláció (és nem hatóanyag) függő
 - A kötődés és elimináció függhet a beteg státuszától
 - Immunválasz - Antitest
 - Kémiaiilag nem jellemezhető teljesen

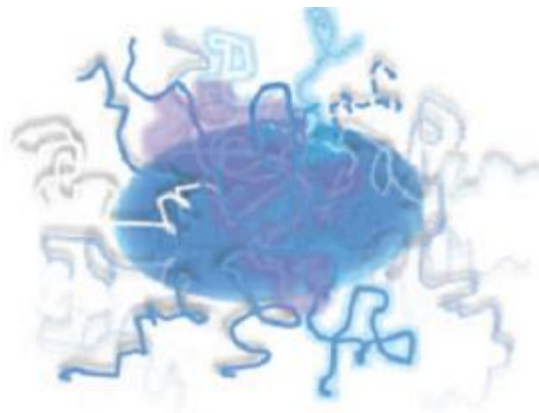
Liposzómák

Product	Year Approved	API	Sparingly Soluble	Revenue
Visudyne®	2000	Verteporfrin	Yes	90
DOXIL/Caelyx®	1995	Doxorubicin	No	550
AmBisome®	1990	Amphotericin B	Yes	400
ABELCET®	1995	Amphotericin B	Yes	
Definity®	2001	Octafluoropropane	Yes	
Myocet®	2001	Doxorubicin	No	
DepoCyte®	2002	Cytarabine	No	
DepoDur®	2004	Morphine	No	
Daunoxome®	1996	Daunorubicin	No	
Octocog alfa®	2009	Factor VIII	No	

Liposzomák-Miért nem elégséges a kvalitatív adat ?



Flat configuration



Mushroom-brush configuration

(linker, PEG- gyártó)

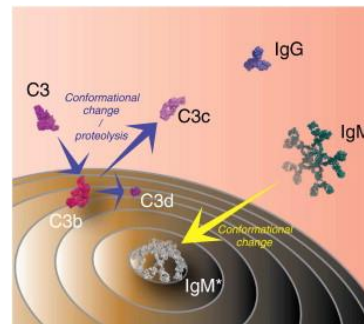
Pld: Alak

A- nehéz mérni

B- különböző módszerek különböző értéket adnak

C- Nem lehet megadni „határértéket”

Alakfüggő változások

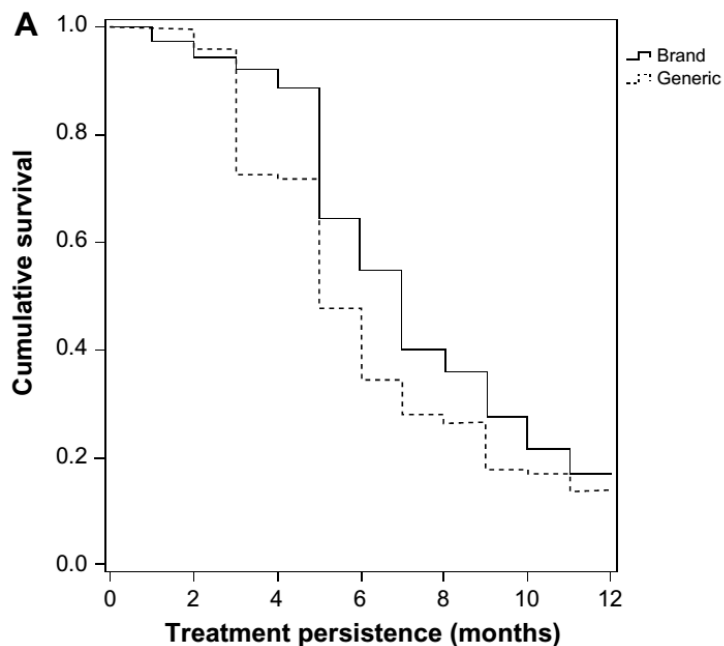


Eltérő toxicitás
(Kéz-láb szindróma)

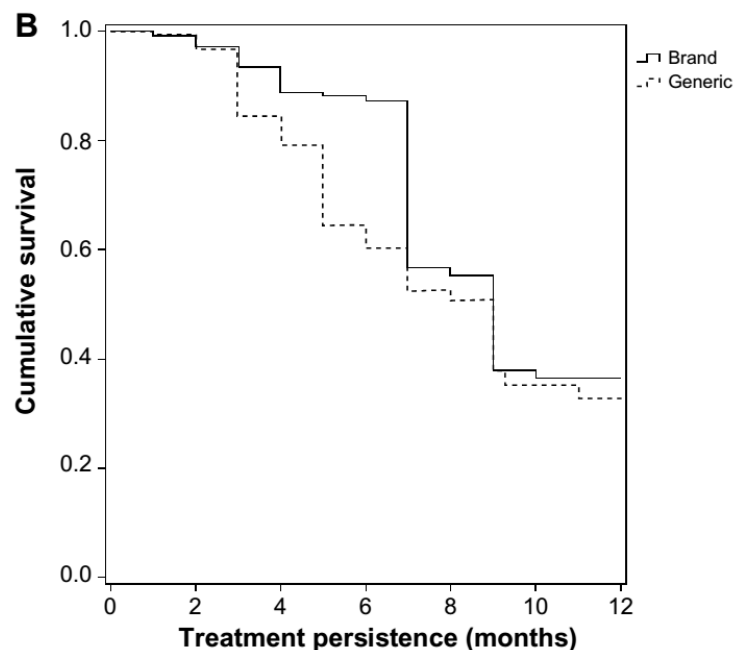
Eltérő Complement válasz
(Anafilaxiás shock)

Általános problémák a generikus készítményekkel kapcsolatban: „Adherencia” -

Számos vizsgálatot végeztek abból a célból, hogy mely tényezők befolyásolják a generikus gyógyszerekkel való „adherencia-t” (beszedi vagy nem) azonos vagy eltér az originálstól. Az alábbi két ábra egy spanyol vizsgálat adatait mutatja



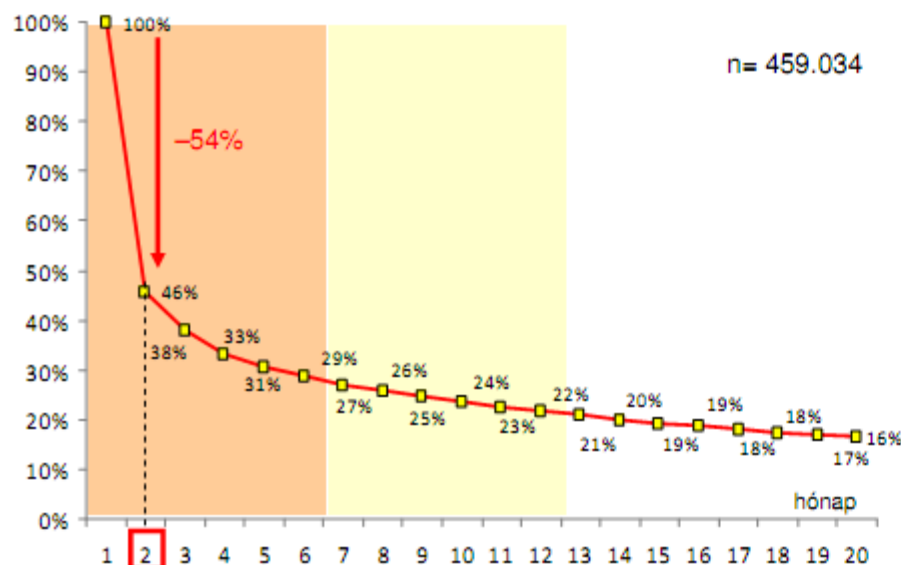
Az originális gabapentint a betegek átlag
1 hónappal továbbstedték neuropathias
fájdalomban



Venlafaxin szorongásban
20 nappal továbbstedték
az originálist

Néhány faktor az adherenciához – -perzisztencia (Országghatás)

A sztatinszedők perzisztenciája



Sztatin-perzisztencia nemzetközi összehasonlításban

Ország	6-havi perzisztencia	12-havi perzisztencia
Finnország	85%	75%
USA	45%	35%
Magyarország	29%	22%

Prekoncepció- Egy kérdőíves USA felmérés

Állítás	Afrikai-Amerikai	Fehér
A legtöbb gyógyszer többet árt mint használ	25%	16%
A gyógyszer szedését néha abba kell hagyni	20%	10%
A legtöbb gyógyszerhez hozzá lehet szokni mint a dohányzáshoz	40%	27%
A generikusok nem olyan jók mint az originálisok	39%	19%
A TB az én egészségem rovására akar spórolni a generikusokkal	71%	56%

Adherenciát befolyásoló egyéb tényezők

- Szín- alak
 - Egy vizsgálatban a szín megváltozása 34 százalékkal, az alak megváltozása 66 százalékkal növelte annak valószínűségét, hogy a beteg abbahagyja a gyógyszer szedését.
- Megzavarja a beteget
 - Egyszerre szedi be a megmaradt előzővel
 - Nem szedi be mert ismeretlen
 - Nem tudja nyomon követni a fogymást
 - Nem bízik benne
- Betegség
 - Egy vizsgálatban csak a pszichiátriai betegek 34% fedezett új mellékhatást amikor a generikusra átállították
- Adherenciát növel
 - Ha az ár nagyon fontos faktor akkor a generikussal jobb lesz az adherencia mint az originálissal
 - A gyógyszerész plusz megjegyzése (ugyanaz de most piros !)

Összefoglalás

- Generikus gyógyszerek a szabadalom lejártá után vagy a szabadalom megkerülésével kapnak forgalomba hozatali engedélyt.
- Gazdasági döntéseknél célszerű figyelni mikor jár le a 10 év.
- A generikus a terápiás ekvivalenciát bioekvivalencia vagy más vizsgálat útján bizonyítja.
- A terápiás ekvivalenciában valószínűleg legfontosabb faktor a beteg adherencia
- Az adherencia növelhető a beteg megismerésével és informálásával.