

GENERICKÁ SUBSTITUCE Z POHLEDU LÉKÁRNÍKA, NEJEN U AMINOPENICILINU

Poměrně často se jako lékárníci za tárou setkáváme se situací, kdy oprávněně zaměníme předepsaný léčivý přípravek v rámci povolené generické substituce (nejedná se o záměnu dle § 11 odst. 3 vyhlášky o správné lékárenské praxi), nicméně jsme následně konfrontováni s předepisujícím lékařem, který zpětně se substitucí nesouhlasí a argumentuje tím, že jsme pacientovi přivodili zdravotní problémy. Právo generické substituce vychází z legislativního zájemí definovaného Zákonem o léčivech č.378/2007 Sb. § 83 odst. 3 tohoto zákona, dále Vyhláškou o správné lékárenské praxi č. 84/2004 § 11 odst. 1 vyhlášky.

Rády bychom ukázaly odbornou argumentaci v rámci konkrétního případu, a to u záměny antibiotik ze skupiny aminopenicilinů. Pacient přišel do lékárny s lékařským předpisem na CURAM 1g, v lékárně z důvodu urgentnosti výdeje byl vydán AMOKSIKLAV 1g. Na lékařském receptu nebyla poznámka NEZAMĚŇOVAT. Lékárník byl následně lékařem nařčen z toho, že pacientovi způsobil špatně zvolenou generickou záměnou alergickou reakci.

Pojďme se teď podívat společně na odbornou analýzu této kauzistiky:

1. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem aminopenicilinů (všech penicilinových antibiotik) jsou alergické reakce. Těžké bezprostřední alergické reakce (anafylaktický šok, angioneurotický otok, ast-

Mgr. Jana Gregorová¹;
Mgr. Lucie Kotlářová²
¹Nemocniční lékárna, FN Na Bulovce, Praha;
Edukafarm, Praha

Problematika generické substituce je téma, které má být posuzováno přísně individuálně, jak z pohledu lékaře (indikace pacienta a jeho stav), tak z pohledu lékárníka (typ podávaného léčiva).

Lékař jakožto zdravotník zodpovědný za celý proces terapie pacienta je oprávněn poznamenat na receptu NEZAMĚŇOVAT, a tím omezit pravomoci lékárníka v rámci generické substituce.

Pokud tomu tak není, je na lékárníkovi, aby zhodnotil, zda je pro pacienta generická substituce přínosná, nebo zda naopak může způsobit pacientovi problémy.

matický záchvat) jsou vzácné. Pokud by měl pacient ve své zdravotní dokumentaci alergii na tato antibiotika, není pravděpodobné, že by je opakovaně dostal předepsané od lékaře.

2. Po podání aminopenicilinů se nejčastěji vyskytují **kožní vyrážky** (kopřivka nebo skvrnitý exantém podobný zarděnkám nebo spalničkám), **kteří**

mohou být původu buď alergického, nebo „toxického“ po vyšších dávkách nebo **v přítomnosti atypických lymfocytů**, např. při infekční mononukleóze, lymfatické leukemii, lymfomech, cytomegalovirové infekci apod. Tady si myslíme, že je nejdůležitější vyhodnotit situaci a ne každou vyrážku považovat za alergickou reakci. V některých případech tedy za výskyt kožní reakce může např. přítomnost virové infekce v těle, a nikoliv konkrétní přípravek.





3. Složení pomocných látek u našich čtyř dostupných přípravků (amoksiklav + kyselina klavulanová) ukazuje tabulka. Z tabulky je patrný minimální rozdíl ve složení pomocných látek mezi přípravky Curam a Amoksiklav. Pokud vycházíme z tvrzení lékaře, že výdejem Amoksiklavu místo Curamu byla způsobena pacientovi zdravotní újma ve formě projevu alergie, byl pacient zřejmě alergický na pomocnou látku **polysorbát 80**. V tomto případě je zodpovědností lékaře omezit možnost generické substituce a uvést poznámku NEZAMĚŇOVAT. Nicméně v tomto konkrétním případě můžeme s jistotou říci, že se alergie na polysorbát 80 nemohla projevit, jelikož pacient ve své farmakoterapeutické anamnéze (zpětně dohledána v PC dokumentaci) měl uveden i dobře snášený Aescin, který tuto pomocnou látku rovněž obsahuje.

DISKUSE

Jak obecně přistupovat ke generické substituci? Aby bylo možno odpovědět, zda využi-

	CURAM	AMOKSIKLAV	AUGMENTIN	MEGAMOX
koloidní bezvodý oxid křemičitý	A	A	A	A
magnesium-stearát	A	A	A	A
sodná sůl kroskarmelozy/sodná sůl karboxymetylskrobu	A	A	A	A
mikrokrystalická celulóza	A	A	A	A
hypromelóza	A	A	A	A
oxid titaničitý	A	A	A	A
etylcelulóza / hypromelóza	A	A	A	A
mastek	A	A		
povidon / krosopovidon	A	A		
triethyl citrát	A	A		
cetylalkohol	A			
natrium-lauryl-sulfát	A			
polysorbát 80		A		
makrogol 4000 a 6000			A	
propylenglykol				A

Vysvětlivky

	složení jádra tablety
	složení obalu tablety
	shoda mezi přípravky
	rozdíl mezi přípravky



jeme možnost generické substituce, či nikoliv, je třeba vždy zohlednit níže uvedené faktory:

Bioekvivalence – přípustný interval

V registračním řízení nově zaváděných generických léků se v ČR posuzuje **účinnost, bezpečnost i jakost léku**. Při povolování nového generika podle požadavků registračních úřadů u nás stejně jako v EU musí být prokázána jeho tzv. **bioekvivalence** (shoda biologické dostupnosti léku) s originální molekulou. Podle uznávaných pravidel se tak nahrazuje průkaz terapeutické ekvivalence s přípravkem již registrovaným a bioekvivalence s referenčním léčivem je uznávána za hlavní kritérium ve schvalovacím řízení. Platí tedy závěr, že podobný průběh plazmatických koncentrací léčiva vede u téhož subjektu k podobným koncentracím v místě účinku léku, tedy ve tkáni, a tím k celkově stejnému účinku. Konkrétně se zdravým dospělým dobrovolníkům ve zkřížené studii podává jedna dávka (podle WHO 18–24 jedincům) a hodnotí se množství a rychlost vstřebávání, které musí odpovídat 80–125 % originálního léku (AUC a C_{max}). Léky jsou bioekvivalentní, pokud jejich farmakokinetické charakteristiky (AUC, C_{max}) jsou obdobné. To znamená, že 90% interval spolehlivosti pro oba farmakokinetické parametry nového generika musí být v rozmezí **80–125 %** korespondujících parametrů originální molekuly.^{1–3} Průkaz terapeutické bioekvivalence není vyžadována.

Nově zaváděné generikum však ve skutečnosti nemusí mít stejnou **terapeutickou účinnost** neboli terapeutickou ekvivalenci. Metodologie a kritéria pro bioekvivalenční testy nepožadují žádný klinický program k průkazu účinnosti a bezpečnosti nového generika a 90% interval spolehlivosti může ve skutečnosti znamenat, že konkrétní pacienti mohou být mimo tento interval, přičemž u některých skupin pacientů toto riziko může být značné.

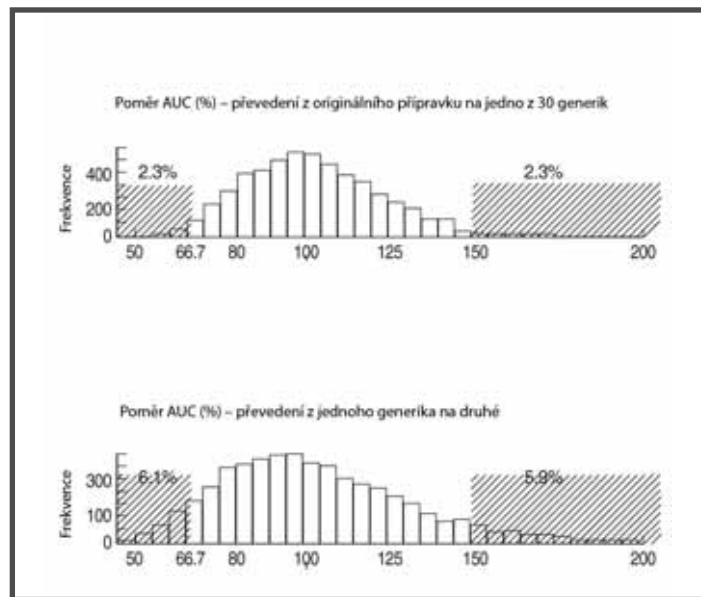
Šíře terapeutického okna

Setkáváme se s názory klinicky pracujících lékařů o selhání terapie nebo zvýšení výskytu nežádoucích účinků po převedení na jiný lék (antiepileptika⁴ – dokumentováno 20–30% snížení koncentrace u phenytoinu). Toto selhání se projevuje u pacientů užívajících hlavně léčiva s úzkou šíří terapeutického okna.

Zajímavý pohled na tuto problematiku přináší nově publikovaná práce, v níž byly pomocí počítačové simulace sledovány farmakokinetické parametry plocha pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) a maximální koncentrace léku (C_{max}) při substituci. Tato práce vznikla jako odpověď na diskuse o bezpečnosti generické substituce. Byly vytvořeny čtyři scénáře situací záměn (2 situace záměny originálního léčiva za generikum a 2 situace záměny jednoho generika za jiné). Simulace byla nastavena na 5 000

virtuálních pacientů. Za rizikové z hlediska substituce bylo definováno snížení AUC pod 67 %, nebo naopak zvýšení nad 150 %. Při substituci originálního léčiva za generikum se dostalo do těchto rizikových situací méně než 6 % pacientů, v případě substituce generika za generikum bylo toto procento vyšší, 9–12%. Práce poukazuje na rizika selhání léčby při substituci, především u léčiv s úzkou šíří terapeutického okna.⁵

(Graf 1, 2)



Graf 1 Poměr AUC v % při různých typech generické záměny léčiv

Účinná látka, skupina	ATC zařazení
aminofylin/ teofylin*	R03DA05
*pozor u přípravků s prodlouženým uvolňováním, je potřeba ověřit, zda jsou bioekvivalentní	R03DA04
	R03DB04
	R03DA54
	R03DA74
lithium	N05AN01
hormony štítné žlázy	H03AA
warfarin	B01AA03
antiepileptika kromě benzodiazepinů	N03 (kromě N03AE)
imunosupresiva	L04
antiarytmika	C01B
centrálně působící anorektika	A08AA
tricyklická antidepresiva	N06AA

Tabulka 1 Léčiva s úzkým terapeutickým indexem – stanovisko představenstva ČLnK k provádění generické substituce v zařízeních lékárenské péče ze dne 15.2.2008

Vlastnosti účinné látky

V praxi se vyskytují různé formy jedné konkrétní účinné látky – např. různé soli, izomery, estery, ethery, směsi izomerů, komplexy či deriváty účinné látky. Všechny tyto formy se považují za stejnou léčivou látku za dodržení podmínky stejné účinnosti a bezpečnosti. Příkladem jsou např. různé soli valproátu, diklofenaku či warfarinu.

Vlastnosti pomocných látek

Vlastnosti pomocných látek jsou důležité pro vytvoření léčivého přípravku, pro jeho vzhled, chuť, stabilitu, pro manipulaci s léčivým přípravkem, pro ovlivnění absorpce, biologické dostupnosti účinné

látky. V praxi se nerozlišuje forma esteru či soli. V souvislosti s generickou substitucí se přeceňuje jejich vliv na vznik alergických reakcí po podání určitého konkrétního přípravku. Jisté jsou v populaci alergici, u kterých je dobré se držet konkrétního vyzkoušeného přípravku. Můžeme uvést případ naší pacientky s těžkou prokázanou potravinovou alergií, která užívala přípravek Omepirex 20, jenž se přestal dovážet. Po vyzkoušení „naslepo“ dvou přípravků s účinnou látkou omeprazolem, které nesnášela, se nám podařilo cíleně pro ni nalézt přípravek s naprosto stejným složením pomocných látek Omeprazol AL 20 (jediný ze záplavy omeprazolů na našem trhu) k její naprosté spokojenosti.

Depotní přípravky, přípravky s modifikovaným uvolňováním	GS pouze v případě stejných dávkových intervalů v SPC
Rozdílné časy užití léku, např. ve vztahu k potravě	GS pouze pokud tyto rozdíly nejsou klinicky relevantní
Tablety/kapsle k rozpouštění, žvýkání, rychle rozpádavé či aplikované do ústní dutiny, atd.	GS pouze při respektování této lékové formy
Nosní spreje, inhalační aplikátory, oční kapky, atd.	GS pouze pokud aplikační pomůcky nejsou významně rozdílné
Přípravky se sulfasalazinem či mesalazinem (A07EC)	tyto přípravky nejsou bioekvivalentní

Tabulka 2 Generická substituce ve specifických případech – stanovisko představenstva ČLnK k provádění generické substituce v zařízeních lékárenské péče ze dne 15. 2. 2008

Léková forma

1. Perorální formy léčivých přípravků:

Je potřeba se zamyslet nad tím, je-li vždy tableta s dvoufázovým uvolňováním léčivé látky originálního přípravku bez púlicí rýhy stejná jako tableta s dvoufázovým uvolňováním léčivé látky generické-ho přípravku s púlicí rýhou.

2. Lokálně působící přípravky:

U přípravků aplikovaných lokálně je generickou substitucí možné doporučit pouze při respektování lékové formy (tedy např. mast za mast, krém za krém; nikoliv mast za krém apod.). Upozorní-li pacient na předchozí alergické obtíže spojené s použitím lokálně působících přípravků, je třeba věnovat zvýšenou pozornost i obsahu konzervačních a dalších pomocných látek (*stanovisko představenstva ČLnK k provádění generické substituce v zařízeních lékárenské péče ze dne 15.2.2008*).

Léková anamnéza pacienta

Čím rozsáhlejší a složitější má pacient lékovou anamnézu, tím je vhodnější nepouštět se do generické substituce z důvodu:

1. compliance a bezpečnosti pacienta – zatím nemáme taková balení, na kterých by byla zřetelně na prvním místě vyznačena účinná látka a síla (což by mohlo být podpořeno i grafickým a barevným řešením);

2. právě možného střetu *připustného intervalu bioekvivalence a lékové interakce* nezávažné nebo málo závažné, a tím nepředvídatelnému ovlivnění biologické dostupnosti účinné látky.

Specifické případy

Dalšími faktory jsou *pacient samotný* (jeho právní, věk, inteligenční schopnosti a další psychologické aspekty) a *dostupnost určitého léčivého přípravku* a finanční stránka.

Nejasné případy

V případě nejasností ohledně vzájemné zaměnitelnosti léčivých přípravků je nutné postupovat s ohledem na stanovisko Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

ZÁVĚREM

Pokud má lékárník v ruce nástroj generické záměny, měl by vždy pečlivě vážit její dopady na pacienta. Po výše uvedené analýze problematiky s aminopeniciliny dospíváme k názoru, že substituce z pohledu lékárníka byla možná a nikterak neohrozila zdravotní stav pacienta. Zároveň se domníváme, že by lékárník měl být opatrný při generické substituce u chronicky podávaných léčiv, léčiv s úzkým terapeutickým oknem, u pacientů s bohatou farmakoterapií, a měl by být vímavý i k postojí pacienta samotného.

Literatura

1. European Commission. *Marketing authorisation*. November 2002.
2. Meredith P. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996;15:233–242.
3. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875–2890.
4. MUDr. Hana Ošlejsková, Ph.D. Epilepsie a její léčba. Možné pozitivní a negativní aspekty využití generických antiepileptik. *Praktické lékárenství* 2008;4(2):55–59.
5. Dong-Seok Yim. Simulation of the AUC changes after generic substitution in patients. *J Korean Med Sci* 1009;24:7–12.
6. Stanovisko představenstva ČLnK k provádění generické substituce v zařízeních lékárenské péče ze dne 15. 2. 2008



TISKOVÁ ZPRÁVA

Českému zdravotnictví hrozí krize

Dne 31. března v Praze proběhla pod záštitou Ministerstva zdravotnictví a předsednictví ČR v Radě EU konference Evropské generické asociace (EGA) na téma **Úloha generických léků pro udržitelnost a dostupnost zdravotní péče**. V rámci konference se konal i panel pořádaný Českou asociací farmaceutických firem (ČAFF), věnovaný problematice na téma **Polize a perspektiva generických léků v systému zdravotnictví**, kterého se zúčastnili také prezident České lékařské komory Milan Kubek, prezident České lékárnické komory Stanislav Havlíček, ředitel odboru farmacie MZ ČR Pavel Šroub, předseda Lékové komise Svazu zdravotních pojišťoven Lubomír Chudoba a za farmakology zástupce společnosti INFOPHARM Michal Prokeš.

Hlavním tématem a klíčovým motivem celé konference se stala udržitelnost financování systému zdravotnictví. **Právě blokování vstupu generik na český trh je jednou z hlavních hrozeb pro celý systém poskytování kvalitní a dostupné zdravotní péče občanům České republiky**. Existují rozdílné ceny léků i rozdílné prodejní ceny a pojišťovny hradí léky se stejnou účinnou látkou různě. Veškeré regulační kompetence jsou v rukou jednoho subjektu, Státního ústavu pro kontrolu léčiv, který je zcela zahlcen nadbytečnou administrativou, a není tak schopen plnit povinnosti dané zákonem včas nebo je neplní vůbec.

Účastníci panelové diskuse se proto shodli na těchto závěrech:

1. Je nutno zachovat referenční systém stanovování cen a úhrad.
2. Je nezbytné urychlit přístup generických léků na český trh, tedy především proces stanovování cen a úhrad.
3. Je třeba zajistit, aby byl každoročně publikován roční plán revize systému.
4. V procesu stanovování cen a úhrad je nezbytné urychleně provést potřebné legislativní změny, a to zejména novelizovat Zákon č.48/1997 Sb. a související vyhlášky.

Česká asociace farmaceutických firem požaduje zahájení neodkladné veřejné diskuse o nápravě současného stavu se všemi zodpovědnými subjekty a žádá co nejrychlejší nápravu.