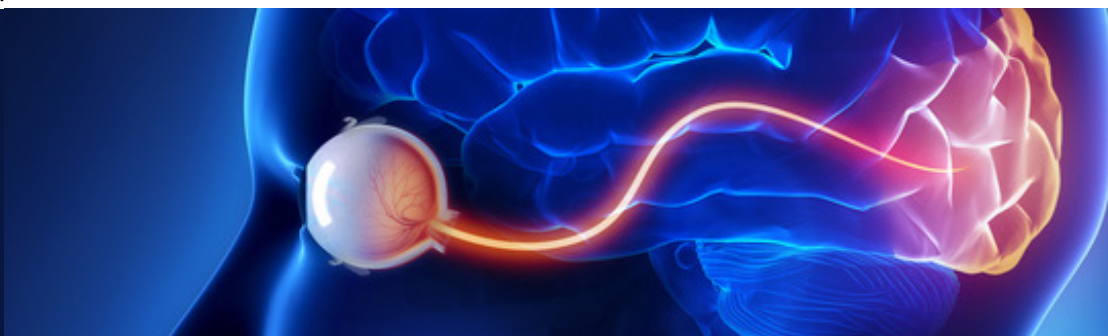




# Ophthalmology

JOURNAL



**Leki oryginalne i generyczne w okulistyce  
— bezpieczeństwo i skuteczność terapii**

Branded and generic drugs in ophthalmology — safety and efficacy of therapy

*Dominika Nowakowska, Robert Rejda*



# Leki oryginalne i generyczne w okulistyce — bezpieczeństwo i skuteczność terapii

## Branded and generic drugs in ophthalmology — safety and efficacy of therapy

Dominika Nowakowska<sup>1</sup>, Robert Rejdak<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Okulistyki Ogólnej z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, Polska

<sup>3</sup>European School for Advanced Studies in Ophthalmology in Lugano, Switzerland

### STRESZCZENIE

Teoretycznie, lek oryginalny i generyczny nie powinny wykazywać istotnych różnic w praktyce klinicznej. Jednak istnieją liczne publikacje wskazujące na możliwość pogorszenia miejscowego i/lub ogólnego stanu chorego przy zamianie preparatu oryginalnego na preparat generyczny. W przypadku leków odtwórczych brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, a procesy produkcyjne leków generycznych i oryginalnych nie są jednolite w różnych firmach. Zmienność pH, substancji pomocniczych, toniczności i wielu innych czynników może mieć poważny wpływ na tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność leków generycznych. Ocena działania tych leków jest szczególnie trudna w odniesieniu do preparatów okulistycznych. W związku z samą specyfiką budowy anatomicznej oka niemożliwe jest wykonywanie niektórych badań farmakokinetycznych *in vivo*, a na efekt terapeutyczny może mieć wpływ nawet budowa buteleczki, wielkość kropli czy ilość substancji czynnej w jednej kropli.

**SŁOWA KLUCZOWE:** leki generyczne, leki oryginalne, antybiotyki okulistyczne

*Ophthalmol J 2018; tom 3, supl. 1, 1–7*

### ABSTRACT

Theoretically, branded and generic drugs should not show significant differences in clinical practice. However, there are numerous publications indicating the possibility of deterioration of the local and/or general condition of the patient when converting the original medicine into a generic form. Generic drugs have no data on safety and efficacy from randomized controlled trials, and the production processes of generic and branded medicines are not uniform in various companies. Variability of pH, excipients, tonicity and many other factors can have a serious impact on the tolerance, safety, and efficacy of generic drugs. The evaluation of the effects of these drugs is particularly difficult with regard to ophthalmic preparations. Due to the specificity of the anatomical structure of the eye, it is impossible to perform some pharmacokinetic studies *in vivo*, and the therapeutic effect may be affected even by the construction of the bottle, the size of the drops or the amount of active substance in one drop.

**KEY WORDS:** generic drugs, original medicines, ophthalmic antibiotics

*Ophthalmol J 2018; Vol. 3, Suppl. 1, 1–7*

### WSTĘP

Obecnie w dobie generykalizacji produktów leczniczych w Polsce, leki oryginalne stanowią jedynie 20% całkowitej dostępnej ilości preparatów

leczniczych. Przy czym udział w wartości rynku leków wynosi 50% zarówno dla leków oryginalnych, jak i generycznych. W wysoko rozwiniętych krajach Unii Europejskiej, w których kładzie się nacisk na

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dominika Nowakowska, MD, Klinika Okulistyki Ogólnej z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, e-mail: dominika.nowakowska85@gmail.com

bezpieczeństwo, przeważają natomiast produkty oryginalne zarówno w ujęciu ilościowym, jak i wartościowym [1].

Według Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA, *European Medicines Agency*) lek oryginalny (innovacyjny, referencyjny) to produkt leczniczy po raz pierwszy wprowadzony na rynek farmaceutyczny. Rejestracja takiego leku dokonywana jest na podstawie wyników pełnych badań chemiczno-farmaceutycznych, farmakologiczno-toksykologicznych i klinicznych faz I, II i III [2]. Bardzo często zalecane są również badania fazy IV – trwające już po wprowadzeniu leku do obrotu i kontynuujące ocenę bezpieczeństwa i skuteczności. Nowy lek stanowi własność firmy farmaceutycznej, która wprowadziła go do lecznictwa i jest objęty ochroną prawną zwykle przez 25 lat. Prawa patentowe dają firmie wyłączność do komercjalizacji leku w okresie przysługującej ochrony [3]. Ochrona patentowa ma zapewnić odpowiednią rekompensatę kosztów poniesionych w związku z wynalezieniem leku. Oznacza to także, iż po 20–25 latach może zostać wyprodukowana generyczna wersja leku i być sprzedawana przez inne koncerny. Leki generyczne są sprzedawane po znacznie niższych cenach niż leki oryginalne, gdyż wprowadzenie ich na rynek nie wymaga większych nakładów czasu i pieniędzy. Dla porównania wprowadzenie nowego leku oryginalnego zajmuje około 10–12 lat i pochłania około 100–500 mln USD, a przygotowanie do sprzedaży leku generycznego — około 2–3 lat i kosztuje do 1 mln USD [4]. Zasady dotyczące zatwierdzania leków generycznych są dużo mniej surowe niż leków innowacyjnych. Według amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) nie jest konieczne wykonywanie tych samych badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność, które zostały przeprowadzone przez wynalazcę leku. Lek generyczny musi jedynie wykazać bioekwiwalentność, czyli równoważność farmaceutyczną [2]. W związku z tym lek generyczny, czyli odtwórczy, to produkt leczniczy zawierający taką samą substancję czynną, w takiej samej dawce i w takiej samej postaci jak lek innowacyjny.

Teoretycznie lek oryginalny i generyczny nie powinny wykazywać istotnych różnic w praktyce klinicznej. Jednak istnieją liczne publikacje wskazujące na możliwość wystąpienia 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 nie-

liniowej farmakokinytyce oraz w przypadku słabej rozpuszczalności substancji leczniczej w wodzie [3, 4]. Rozdźwięk w dyskusji nad skutecznością, bezpieczeństwem i kosztami terapii z zastosowaniem leków generycznych i oryginalnych wynika z udziału w niej wielu konkurencyjnych głosów. Firmy farmaceutyczne w trosce o ochronę patentu sugerują, iż odpowiedniki nie są wystarczająco podobne do ich leku oryginalnego. Inne koncerny farmaceutyczne promują leki generyczne jako bezpieczne i skuteczne, by zagwarantować sobie długofalowy zysk. Agencje rządowe starają się zachowywać obiektywizm i zapewnić bezpieczeństwo pacjentom. Lekarze i farmaceuci pragną wykorzystać swoją wiedzę i doświadczenie, by skutecznie leczyć. Pacjenci natomiast liczą na dostęp do tańszych, ale bezpiecznych i sprawdzonych leków.

Stąd celem niniejszej pracy jest przedstawienie wymogów prawnych obowiązujących przy wprowadzaniu na rynek leków generycznych, porównanie leków generycznych z oryginalnymi oraz zaprezentowanie wyników badań porównujących działanie obu typów leków.

### **POSTANOWIENIA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, EUROPEAN MEDICINES AGENCY, USTAWY Z DNIA 6 WRZEŚNIA 2001 R. PRAWO FARMACEUTYCZNE ORAZ URZĘDU PATENTOWEGO RZECZPOSPOLITEJ POLSKIEJ W SPRAWIE LEKÓW GENERYCZNYCH**

Agencja Żywności i Leków wymaga, by lek generyczny charakteryzował się znacznym podobieństwem farmaceutycznym do leku oryginalnego, któremu odpowiada [5]. Oznacza to, iż lek generyczny musi zawierać taką samą substancję czynną, w takiej samej dawce i postaci farmaceutycznej, tożsame etykietowanie, wskazania i drogę podania co lek oryginalny. Podkreśla ona, że lek generyczny wobec oryginalnego musi być równoważny farmaceutycznie (bioekwiwalentny, biorównoważny), czyli odsetek absorpcji leku generycznego musi zawierać się w pewnym zakresie absorpcji leku oryginalnego [5]. Producenci leków generycznych zobowiązani są do udokumentowania charakterystyki chemicznej leku, etapów produkcji i metod kontroli jakości. Produkcja leków generycznych musi odbywać się zgodnie z tymi samymi zasadami Dobrej Praktyki Wytwórczej (GMP, *Good Manufacturing Practice*) co leków oryginalnych oraz spełniać wymagania farmakopealne zawarte w *Farmakopei* odpowiedniej dla kraju,

w którym lek będzie produkowany (w Polsce: *Farmakopea Polska X*). Wymaga się, by leki generyczne pozostawały w niezmienionej postaci i zachowały swoje właściwości do ustalonej daty ważności, tak by prezentować stabilność równą lekom oryginalnym [6]. Jednak nie wymaga się, żeby producenci leków odtwórczych przeprowadzali przedkliniczne i kliniczne badania, by dowieść bezpieczeństwa i skuteczności substancji czynnej znajdującej się w leku. Prawo pozwala im użyć danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z badań nad lekiem referencyjnym [1]. Agencja podaje jeszcze jedną bardzo ważną definicję — terapeutycznej równoważności, która zakłada, że lek generyczny uzyskuje ten sam efekt kliniczny i profil bezpieczeństwa, jaki osiągany jest przez lek oryginalny. Chociaż wiele leków generycznych jest równoważna farmaceutycznie wobec leków referencyjnych, którym odpowiada, to nie spełnia wymogów równoważności terapeutycznej zawartej w definicji FDA [6, 7]. Problem kliniczny z lekami generycznymi sprowadza się więc do oceny równoważności farmaceutycznej i co więcej terapeutycznej, a nie stawiania znaku równości między nimi.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych jest organizacją podlegającą Unii Europejskiej, która pomaga nadzorować zatwierdzanie leków w Europie. Grupy eksperckie pracujące nad lekami generycznymi muszą przedstawić dokładnie, z jakich substancji czynnych będzie się składał nowy lek odtwórczy, oraz udokumentować informacje dotyczące jego biorównoważności [2]. Raporty muszą zawierać zarówno dane dotyczące zanieczyszczeń znalezionych w substancjach czynnych, jak i opisy badań oceniających biorównoważność (podobnie jak w wymaganiach FDA). Wymagane jest również podanie informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności substancji czynnych, aby wykazać, że właściwości leku referencyjnego nie różnią się od leku generycznego po wprowadzeniu zmian na przykład w postaci chemicznej leku (sól, ester, izomer). Agencja nie wymaga publikacji wyników badań klinicznych ani wyników badań farmakologicznych czy toksykologicznych. Ze względu na możliwe różnice w składzie — a zatem i w działaniu terapeutycznym — leków generycznych, ważne jest rozważenie wartości zlecenia badań farmakologicznych lub badań fazy IV w Polsce i na całym świecie.

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne podaje, że możliwe są trzy drogi rejestracji leku generycznego. Pierwsza odbywa się za zgodą

producenta leku referencyjnego na wykorzystanie badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych do oceny odpowiednika produktu leczniczego. Druga tak zwana procedura „skrócona” jest możliwa po wygaśnięciu wszystkich patentów na lek oryginalny, w której należy wykazać, że lek odtwórczy jest biorównoważny z oryginalnym. Trzecia metoda to rejestracja leku na podstawie tak zwanej *well-established use*, czyli zasady ugruntowanego zastosowania medycznego, oparta na danych bibliograficznych [8]. Proces rejestracji leku generycznego oceniany jest przez odpowiednie agencje do spraw rejestracji leków w każdym z krajów Unii Europejskiej, w Polsce jest to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Żeby zachować równowagę na rynku farmaceutycznym pomiędzy rozwojem leków innowacyjnych i leków generycznych, z jednej strony istnieje procedura tak zwanej skróconej rejestracji leków generycznych, a z drugiej strony Dyrektywa 2004/27/EC, która wprowadziła dodatkową ochronę produktu oryginalnego dotyczącą wyłączności danych rejestracyjnych, obejmującą 11 lat (zasada 8 + 2 + 1), czyli okres kiedy wytwórca leku generycznego nie może powołać się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych przez wytwórcę leku oryginalnego [3].

## PORÓWNANIE LEKÓW GENERYCZNYCH Z LEKAMI ORYGINALNYMI

Obecnie istnieje presja ekonomiczna, aby jak najczęściej zalecać leki generyczne. Mając na uwadze ulgę finansową, jaką zapewniają pacjentom w porównaniu z lekami oryginalnymi, forsowane jest stanowisko, by były lekami pierwszego wyboru. Leki generyczne są przepisywane jako alternatywne dla markowego produktu, często przy założeniu, że są naprawdę „identyczne”. Leki generyczne mogą się jednak znacznie różnić od ich oryginalnych odpowiedników, szczególnie pod względem ich właściwości farmakokinetycznych [9]. Kryteria ustalania biorównoważności są szerokie [2, 6, 8]. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród neurologów zapytano o bezpieczeństwo stosowania generycznych leków przeciwpadaczkowych. Aż 81,6% respondentów uważało, iż wytyczne FDA w sprawie oceny biodostępności nie są wystarczająco rygorystyczne [10]. Co więcej, pewne organizacje lekarskie stwierdziły, że niektóre metody określania biorównoważności mogą być wadliwe [11]. Podsumowując, biorównoważność może zapewniać fałszywe

poczucie jednolitości między lekami generycznymi a oryginalnymi. Różnice między lekami odtwórczymi i referencyjnymi mogą wynikać również z użycia różnych substancji pomocniczych, pojemników lub z różnic w procesach produkcyjnych [9]. Posiadanie tych samych aktywnych składników nie gwarantuje biorównoważności, ponieważ składniki nieaktywne, pH oraz materiały i środki konserwujące mogą zakłócać penetrację, absorpcję i biodostępność substancji czynnych w miejscu ich działania [12]. Te potencjalne zmienne stanowią o istnieniu generycznych leków, ale również mogą być odpowiedzialne za znacznie inne właściwości niż ich oryginalnych odpowiedników. W literaturze dostępne są wyniki kilku badań prezentujących efekty zamiany leku oryginalnego na generyczny, który wykazał mniejszą skuteczność kliniczną i większe działania niepożądane. Pacjenci, którzy zamienili oryginalny lek Lamifical na lamotryginę generyczną, doświadczyli znacznego spadku zdolności do kontroli napadów. Objawiało się to przez zwiększenie średniej dawki dziennej leku, większą liczbę zwolnień lekarskich niż w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, wzrost liczby wizyt lekarskich i wydłużenie czasu hospitalizacji [13]. Stosowanie innego leku przeciwpadaczkowego — generycznej fenytoiny — wiązało się natomiast ze spadkiem stężenia leku w osoczu i zmniejszoną kontrolą napadów w porównaniu z lekiem referencyjnym [14]. Ponadto *British National Formulary* stwierdza, że nie należy zakładać biorównoważności między różnymi preparatami karbamazepiny i fenytoiny. Jednak brytyjski Departament Zdrowia oświadczył, że nie istnieją dane jasno wskazujące, iż przejście z markowej na generyczną lamotryginę może skutkować gorszym efektem terapeutycznym i ostateczną decyzję co do rodzaju przepisywanego leku pozostawia lekarzowi [15]. Udowodniono natomiast nawrót objawów lękowych lub zaburzeń nastroju i rozwój działań niepożądanych, takich jak bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe u pacjentów, którzy zamienili oryginalny citalopram na jego generyczny odpowiednik [16]. Co więcej, u niektórych pacjentów z arytmią serca po zmianie leku referencyjnego na generyczny odnotowano występowanie nawrotów arytmii a nawet zgonów [17]. W innym badaniu stwierdzono istotne różnice w parametrach farmakokinetycznych między markowym i generycznym diazepamem [18]. Mimo iż producenci leków generycznych muszą przestrzegać niektórych przepisów, inne nieuregulowane prawnie zmienne mogą

modyfikować właściwości i skuteczność leków generycznych.

## WADY GENERYCZNYCH LEKÓW OKULISTYCZNYCH

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 można prowadzić jedynie na modelach zwierzęcych; wskaźniki wchłaniania leku mogą się jednak różnić między oczami zwierząt a ludzi, więc wyniki mogą być mylące [19]. Chociaż leki generyczne mają takie same składniki aktywne jak referencyjne leki, to mogą mieć zupełnie odmienne cechy. Generyczne leki okulistyczne nie muszą zawierać takich samych substancji pomocniczych jak oryginalne leki, choć niekiedy substancje pomocnicze stanowią znaczną część leku [19]. Substancjami pomocniczymi mogą być: środki konserwujące, regulatory pH, przeciwutleniacze, środki zagęszczające, bufory i regulatory toniczności, które mogą zakłócać farmakokinetyczne i farmakodynamiczne właściwości substancji czynnych. Brechue i Maren odnotowali, iż pH roztworów okulistycznych wpływa na jonizację leku, farmakokinetykę i skuteczność [20]. Różnice w budowie chemicznej leku wynikają również z faktu, iż poszczególne firmy farmaceutyczne mają różne procesy produkcyjne i etapy produkcji [21]. Ponadto sama budowa opakowania (buteleczki) często wpływa na wielkość kropli. Wykazano, iż wielkość kropli może wynosić od około 25  $\mu$ l do 70  $\mu$ l [22]. Jeśli pacjent otrzymuje inną ilość leku niż jest to zamierzone, skuteczność może być zmniejszona i/lub mogą wystąpić efekty niepożądane [23].

Wiele problemów, w tym zmniejszenie skuteczności i zwiększenie częstości występowania objawów ubocznych, wywołały obawy wobec stosowania generycznych leków okulistycznych, między innymi: niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), miejscowych kortykosteroidów, analogów prostaglandyn,  $\beta$ -blokerów i antybiotyków. W 1999 roku pojawiły się doniesienia o zdarzeniach niepożądanych u pacjentów stosujących NLPZ po operacji zaćmy i chirurgii refrakcyjnej. Okazało się, że leki (roztwór diklofenaku i bromfenaku sodu) były toksyczne w stosunku do rogówki i powodowały całe spektrum powikłań, począwszy od powierzchownej keratopatii punktowej, po perforację rogówki, aż



do rozmiękania rogówki [24–28]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w tych sprawozdaniach nie zawsze było podane występowanie współistniejących chorób oczu/ogólnych lub jaki rodzaj operacji był wykonany. W niektórych opisach przypadków nie było również jasne, który dokładnie NLPZ został użyty. Jednak w jednym z artykułów wyraźnie stwierdzono, że większość zgłoszonych powikłań rogówkowych była związana ze stosowaniem generycznego diklofenaku [29]. Amerykańskie Towarzystwo Chirurgii Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród jego członków wydało ostrzeżenie o tym, że miejscowe generyczne NLPZ mogą przyczyniać się do owrzodzenia rogówki po operacjach przedniego odcinka oka [29]. Niedługo potem producent generycznego roztworu diklofenaku do oczu (Falcon) wycofał swój lek z obrotu [29]. W krótkim czasie po zniknięciu z rynku generycznego diklofenaku, wyniki jednego z badań wykazały, iż częstość występowania pooperacyjnych zdarzeń niepożądanych powróciła do poziomu sprzed wprowadzenia odtwórczego diklofenaku [30].

Kolejną grupą leków powszechnie stosowanych w okulistyce są miejscowe kortykosteroidy. Oceniając generyczny octan prednizolonu, zaobserwowano, że jego cząsteczki są większe i mniej jednolite oraz nie pozostają w zawieszynie tak długo jak cząsteczki oryginalnego leku. Może to prowadzić do zmniejszenia jednorodności kropli całego leku i zmniejszonej biodostępności [31]. W innym badaniu wykazano, że generyczny prednizolon zawiera istotnie statystycznie mniejsze stężenia składnika aktywnego w jednej kropli w porównaniu z lekiem oryginalnym [32]. Stringer i Bryant odnotowali, że stężenia kropelek są wysoce zmienne w oryginalnych i generycznych zawieszinach prednizolonu, przy czym stężenia generycznego prednizolonu wykazywały znacznie gorszą jednolitość dawek [33]. Odkryto również, że generyczna okulistyczna zawieszyna 1% octanu prednizolonu ma tendencję do wytrącania osadu, który często zaczopowuje zakraplacz, całkowicie lub częściowo uniemożliwiając stosowanie leku [31].

Dużą grupą leków z wieloma odpowiednikami generycznymi są leki przeciwwjaskrowe. W jednym z badań porównywano wpływ oryginalnego latanoprostu (Xalatan) i jego wersji odtwórczej na ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*). Podczas gdy 9 spośród 11 pacjentów z jaskrą otwartego kąta, którzy otrzymywali Xalatan przez 12 tygodni, miało > 30% obniżone IOP, tylko u 3 spośród 18

pacjentów z generycznym latanoprostem stwierdzono podobny spadek; obniżenie IOP wyniosło ~37% przy użyciu Xalatanu w porównaniu z ~25% z generycznym latanoprostem [34]. W analizie chemicznej wersji generycznej wykazano podwyższony poziom cząstek stałych i wyższe pH w porównaniu z markowym lekiem. Czynniki te mogą wpływać na stabilność leku i uwalnianie składnika czynnego [34]. Porównanie pięciu generycznych form latanoprostu i Xalatanu pozwoliło ustalić, że dawka dostarczana może różnić się nawet o 20% pomiędzy różnymi preparatami. W innym badaniu wykazano istotne statystycznie różnice w lepkości, pH, ciężarze właściwym, ilości i liczbie kropli na butelkę, budowie butelki, średnim rozmiarze kropli i mikrogramach substancji czynnej na kroplę, pomiędzy trzema rodzajami preparatów latanoprostu i Xalatanem [35]. W przypadku innego popularnego leku przeciwwjaskrowego — tymololu zauważono pewne różnice w skuteczności i występowaniu skutków ubocznych. W jednym z badań wykryto, że osiem godzin po zakropieniu oryginalny 0,5% maleinian tymololu indukował większy spadek IOP niż jego wersja generyczna [36]. Naukowcy zaobserwowali również, że różne preparaty tymololu odpowiedzialne są za odmienne efekty uboczne. Maleinian tymololu z sorbatem potasu dawał większe odczucie klucia niż hemihydrat tymololu i roztwór tworzący żel tymololu. Tymololowy roztwór tworzący żel po zastosowaniu powodował natomiast zamazane widzenie [37].

Antybiotykowe krople do oczu to jedne z najpowszechniej przepisywanych preparatów w praktyce okulistycznej. W literaturze znajduje się niewiele badań, w których porównywano generyczne i oryginalne krople do oczu z antybiotykiem. Weir i wsp. zebrali 130 próbek 3 mg/ml ciprofloksacyny w postaci kropli do oczu wytwarzanych przez pięć różnych firm farmaceutycznych dystrybuowanych na terenie Indii. Materiał (30 losowo wybranych próbek) wysłano do międzynarodowych referencyjnych laboratoriów w Wielkiej Brytanii w celu oznaczenia zawartości ciprofloksacyny. Badania wykonano przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorami fluorescencji. Okazało się, że sześć próbek (20%) generycznych kropli do oczu z ciprofloksacyną zawierało niższe stężenia substancji czynnej niż jest dopuszczalne, z odchyleniami w zakresie od -16,1 do -36,4% deklarowanej zawartości [38]. Podobny projekt badawczy przeprowadzili niemieccy naukowcy, oceniając pięć różnych antybiotyków — oryginalnych i generyków — na terenie Kenii oraz Demokratycznej Republiki Konga.

W sumie analizie chromatograficznej poddano 33 preparaty antybiotyków w kroplach. We wszystkich próbkach stwierdzono obecność deklarowanej substancji. Dziewięć próbek (27%) posiadało stężenie substancji czynnej o 10% niższe niż zalecane, a 10 próbek (30%) miało stężenie wyższe niż zalecane nawet o 10%. Ponadto 75% leków oryginalnych i tylko 12% generycznych posiadało substancję czynną w zalecanej stężeniu ( $\pm 5\%$  wartości nominalnej) [39]. W ostatnio opublikowanym badaniu autorzy dokonali oceny rzeczywistej objętości buteleczek na krople różnych preparatów antybiotyków stosowanych po operacji zaćmy. Zmierzono również ilość kropli w każdej z buteleczek. Wśród ocenianych antybiotyków znajdowała się również para oryginalnego leku — gatifloksacyny oraz jej generycznego odpowiednika. Okazało się, że wszystkie leki miały większą objętość preparatu niż deklarowana na etykiecie. W przypadku oryginalnej gatifloksacyny buteleczka była przepełniona o 0,32 ml (12,8%), a jej odpowiednik generyczny o 0,1 ml (4%). Ponadto markowy lek zawierał o 12,7 kropli więcej niż preparat odtwórczy [40].

Należy koniecznie przeprowadzić więcej badań, aby wiarygodnie ocenić różnice między oryginalnymi i generycznymi kroplami antybiotykowymi oraz porównać ich skuteczność kliniczną.

## PODSUMOWANIE

Klinicyści mają wiele kwestii do rozważenia przed podjęciem decyzji o przepisaniu swoim pacjentom generycznego leku okulistycznego. W przypadku leków generycznych brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, a procesy produkcyjne leków generycznych i oryginalnych nie są jednolite w różnych firmach. Zmienność pH, substancji pomocniczych, toniczności i wielu innych czynników może mieć poważny wpływ na tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność leków generycznych. Właściwe stosowanie leków, zgodnie z zaleceniem lekarza może być kłopotliwe dla pacjentów wrażliwych na obniżenie komfortu lub nasilenie działań niepożądanych wynikające z stosowania zamienników leków oryginalnych. Nawet minimalne zmiany w skuteczności mogą mieć szkodliwe długoterminowe skutki. Jeśli generyczny lek przeciwjaskrowy ma nieznacznie obniżoną skuteczność, nawet niewielki wzrost IOP może zwiększać szybkość progresji utraty pola widzenia w jaskrze. Oszczędności mogą być również zniko-

me, ponieważ wizyty pacjentów mogą się zwiększać z powodu złej tolerancji lub skuteczności leków generycznych. Wszystkie te problemy wchodzą w grę, gdy rozważane jest przepisanie leku generycznego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Polityka lekowa państwa; 2004.
2. EWP, Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp) Guideline on the Investigation of Bioequivalence Discussion in the Joint Efficacy and Quality Working Group Discussion On Rev.1 in The PK-Group of the Efficacy Working Party 2010.
3. Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej. [https://www.uprp.pl/strona-glowna/Menu01\\_9\\_0\\_index.pl](https://www.uprp.pl/strona-glowna/Menu01_9_0_index.pl) (18.03.2018).
4. Nagori BP, Mathur V, Garg S. Generic drug approval: a US perspective. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(3): 541–545, doi: [10.1185/03007995.2010.548374](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.548374), indexed in Pubmed: [21219120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21219120/).
5. C. for D.E. and Research, Guidance, Compliance, & Regulatory Information.
6. C. for D.E. and Research, Guidances (Drugs) — Generics.
7. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(9): 2179–2189, doi: [10.1185/03007990903116867](https://doi.org/10.1185/03007990903116867), indexed in Pubmed: [19601710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19601710/).
8. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20011261381> (19.03.2018).
9. Chambers WA. Ophthalmic generics — are they really the same? *Ophthalmology.* 2012; 119(6): 1095–1096, doi: [10.1016/j.ophtha.2012.03.033](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.033), indexed in Pubmed: [22656890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22656890/).
10. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(6): 995–998, doi: [10.1016/j.yebeh.2004.05.011](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.05.011), indexed in Pubmed: [15582850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582850/).
11. Green WL. New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: a clinician's response. *AAPS J.* 2005; 7(1): E54–E58, doi: [10.1208/aapsj070107](https://doi.org/10.1208/aapsj070107), indexed in Pubmed: [16146330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16146330/).
12. 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): S110–S114, doi: [10.4103/0976-500X.120972](https://doi.org/10.4103/0976-500X.120972), indexed in Pubmed: [24347975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347975/).
13. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology.* 2008; 70(22 Pt 2): 2179–2186, doi: [10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25), indexed in Pubmed: [18505997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505997/).
14. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology.* 2004; 63(8): 1494–1496, doi: [10.1212/01.wnl.0000142091.47698.a2](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142091.47698.a2), indexed in Pubmed: [15505173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505173/).
15. Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(3): 335–341, doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03718.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03718.x), indexed in Pubmed: [20716231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716231/).
16. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, et al. Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(5): 472–476, doi: [10.1177/0269881107077373](https://doi.org/10.1177/0269881107077373), indexed in Pubmed: [17664246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664246/).
17. Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol.* 2000; 85(10A): 46D–52D, doi: [10.1016/s0002-9149\(00\)00906-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00906-1), indexed in Pubmed: [10822040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822040/).
18. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther.* 2003; 25(6): 1578–1592, indexed in Pubmed: [12860486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860486/).
19. Czech A, Jachowicz R. Postać leku: optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2014.
20. Brechue W.F., Maren T.H. pH and Drug Ionization Affects Ocular Pressure Lowering of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors.



21. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs R D*. 2008; 9(2): 65–72, doi: [10.2165/00126839-200809020-00001](https://doi.org/10.2165/00126839-200809020-00001), indexed in Pubmed: [18298125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18298125/).
22. Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49(2): 197–213, doi: [10.1016/j.survophthal.2003.12.009](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.12.009), indexed in Pubmed: [14998692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14998692/).
23. German EJ, Hurst MA, Wood D. Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern? *Eye (Lond)*. 1999; 13 ( Pt 1): 93–100, doi: [10.1038/eye.1999.17](https://doi.org/10.1038/eye.1999.17), indexed in Pubmed: [10396391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10396391/).
24. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1: S232–S240, doi: [10.1038/sj.bjp.0706400](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706400), indexed in Pubmed: [16402109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402109/).
25. Brejchova K, Liskova P, Hrdlickova E, et al. Matrix metalloproteinases in recurrent corneal melting associated with primary Sjögren's syndrome. *Mol Vis*. 2009; 15: 2364–2372, indexed in Pubmed: [19936308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936308/).
26. Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, et al. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea*. 2006; 25(2): 224–227, doi: [10.1097/01.ico.0000177835.93130.d4](https://doi.org/10.1097/01.ico.0000177835.93130.d4), indexed in Pubmed: [16371788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371788/).
27. Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001; 99: 205–10; discussion 210, indexed in Pubmed: [11797308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11797308/).
28. Lin JC, Laibson PR, Eagle RC, et al. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch. Ophthalmol*. 2000; 8(118): 1129–1132.
29. Flach A. Topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corneal problems: an interim review and comment. *Ophthalmology*. 2000; 107(7): 1224–1226, doi: [10.1016/s0161-6420\(00\)00223-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00223-2), indexed in Pubmed: [10889089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889089/).
30. Congdon NG, Schein OD, von Kulajta P, et al. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27(4): 622–631, doi: [10.1016/s0886-3350\(01\)00801-x](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(01)00801-x), indexed in Pubmed: [11311634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11311634/).
31. Roberts CW, Nelson PL. Comparative analysis of prednisolone acetate suspensions. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007; 23(2): 182–187, doi: [10.1089/jop.2006.0070](https://doi.org/10.1089/jop.2006.0070), indexed in Pubmed: [17444806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444806/).
32. Roberts CWA. A comparison of branded to generic prednisolone acetate for control of postoperative inflammation. *IOVS* 2000; 41. 2000; 4: 15015.
33. Stringer W, Bryant R. Dose uniformity of topical corticosteroid preparations: difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% versus branded and generic prednisolone acetate ophthalmic suspension 1%. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 1119–1124, doi: [10.2147/OPTH.S12441](https://doi.org/10.2147/OPTH.S12441), indexed in Pubmed: [20957058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20957058/).
34. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2007; 55(2): 127–131, doi: [10.4103/0301-4738.30707](https://doi.org/10.4103/0301-4738.30707), indexed in Pubmed: [17322603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322603/).
35. Brian S, Jayat C, Desmis A, et al. Pharmaceutical evaluation of the quality and delivered dose of US latanoprost generics. W: Abstract presented at ARVO Annual Meeting. ; 2012.
36. Stewart WC, Sharpe ED, Stewart JA, et al. The safety and efficacy of timolol 0.5% in xanthan gum versus timolol gel forming solution 0.5%. *Curr Eye Res*. 2002; 24(5): 387–391, doi: [10.1076/ceyr.24.5.387.8516](https://doi.org/10.1076/ceyr.24.5.387.8516), indexed in Pubmed: [12434307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12434307/).
37. Sonty S, Mundorf TK, Stewart JA, et al. Short-term tolerability of once-daily timolol hemihydrate 0.5%, timolol maleate in sorbate 0.5%, and generic timolol maleate gel-forming solution 0.5% in glaucoma and/or ocular hypertension: a prospective, randomized, double-masked, active-controlled, three-period crossover pilot study. *Clin Ther*. 2009; 31(10): 2063–2071, doi: [10.1016/j.clinthera.2009.10.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.10.003), indexed in Pubmed: [19922877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922877/).
38. Weir RE, Zaidi FH, Charteris DG, et al. Variability in the content of Indian generic ciprofloxacin eye drops. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(9): 1094–1096, doi: [10.1136/bjo.2004.059519](https://doi.org/10.1136/bjo.2004.059519), indexed in Pubmed: [16113355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113355/).
39. Briesen S, Guthoff R, Kilangalanga N, et al. Counterfeiting von Augentropfen? *Der Ophthalmol. Der Ophthalmol*. 2012; 12(109): 1207–1210.
40. Crowell EL, Koduri VA, Groat RS, et al. Cost comparison of commonly used postoperative topical ophthalmic antibiotics. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43(10): 1322–1327, doi: [10.1016/j.jcrs.2017.07.028](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.07.028), indexed in Pubmed: [29120716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29120716/).