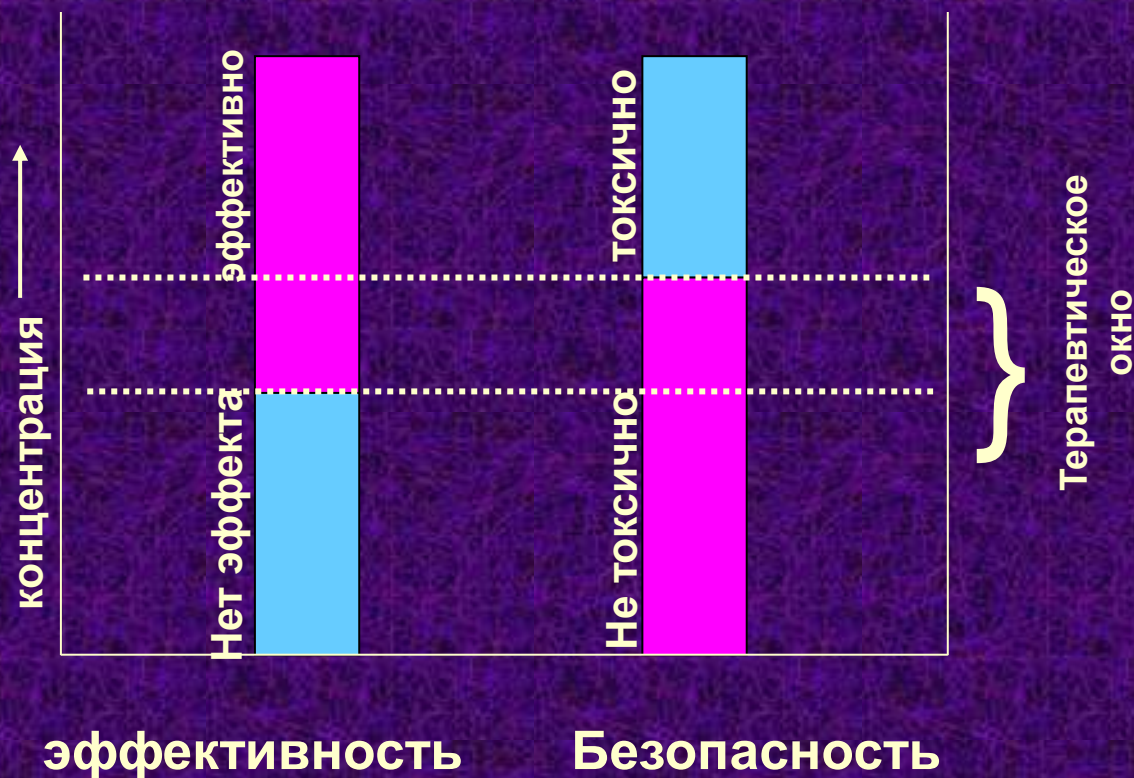


# Использование генерических иммуносупрессантов после трансплантации почки

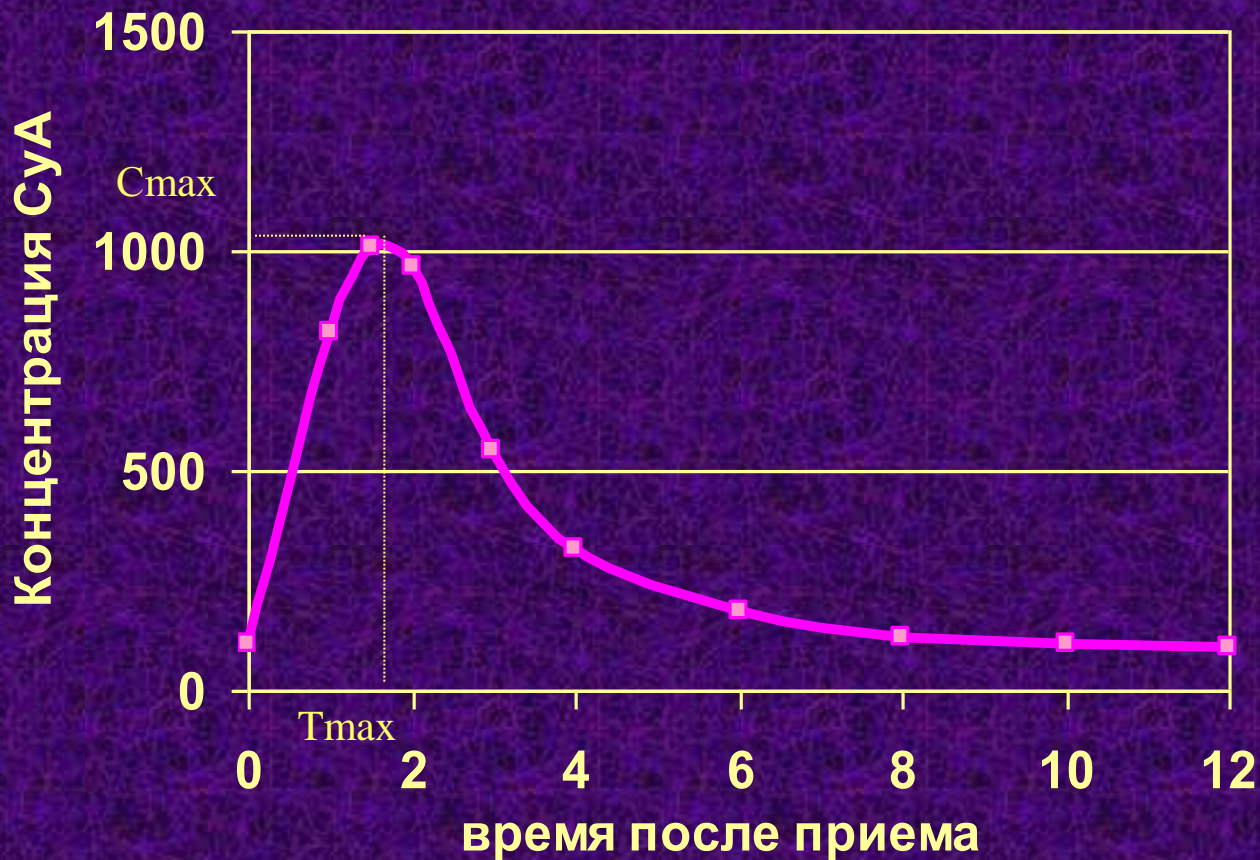
Столяревич Е.С.

Хабаровск  
30.10.2015

Препараты «критичной» дозы - лекарственные средства, у которых небольшие изменения экспозиции могут приводить к существенному изменению терапевтического эффекта, что определяет необходимость индивидуального дозирования и мониторинга концентрации препарата

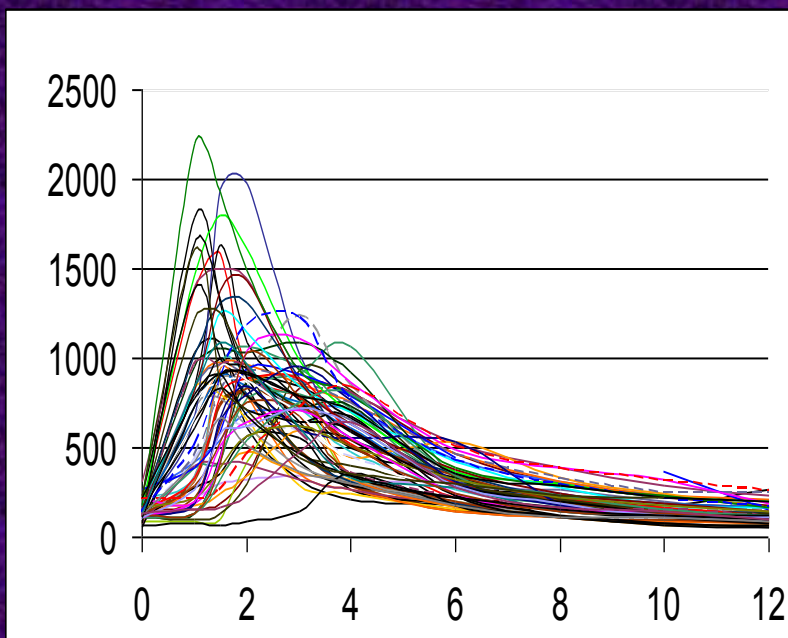


# Основные фармакокинетические параметры

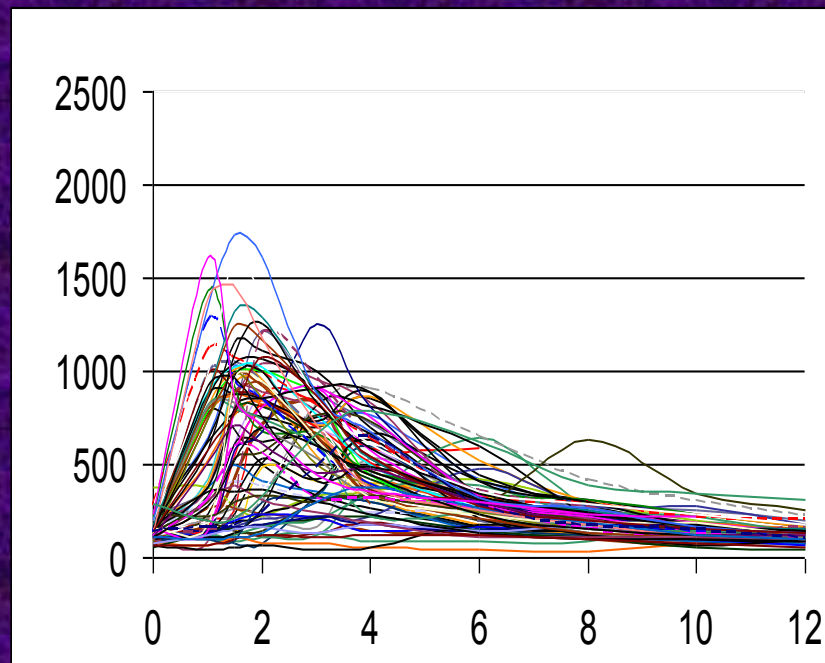


# Фармакокинетические кривые Сандиммуна-Неорала и других препаратов циклоспорина у разных больных (N=319 чел)

неорал

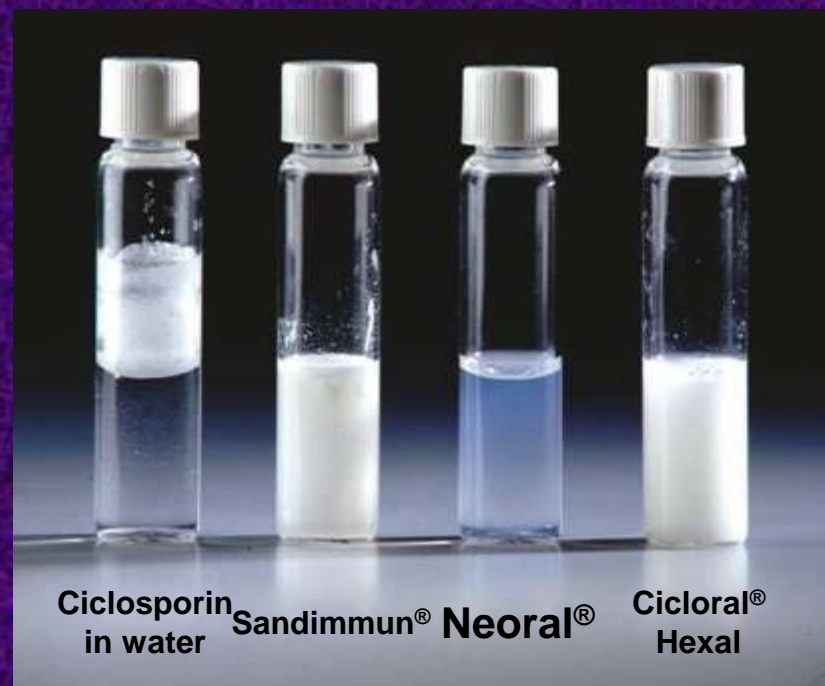


Генерики (Консупрен, Гексал, Веро-Циклоспорин, Биорал, Циклорал)

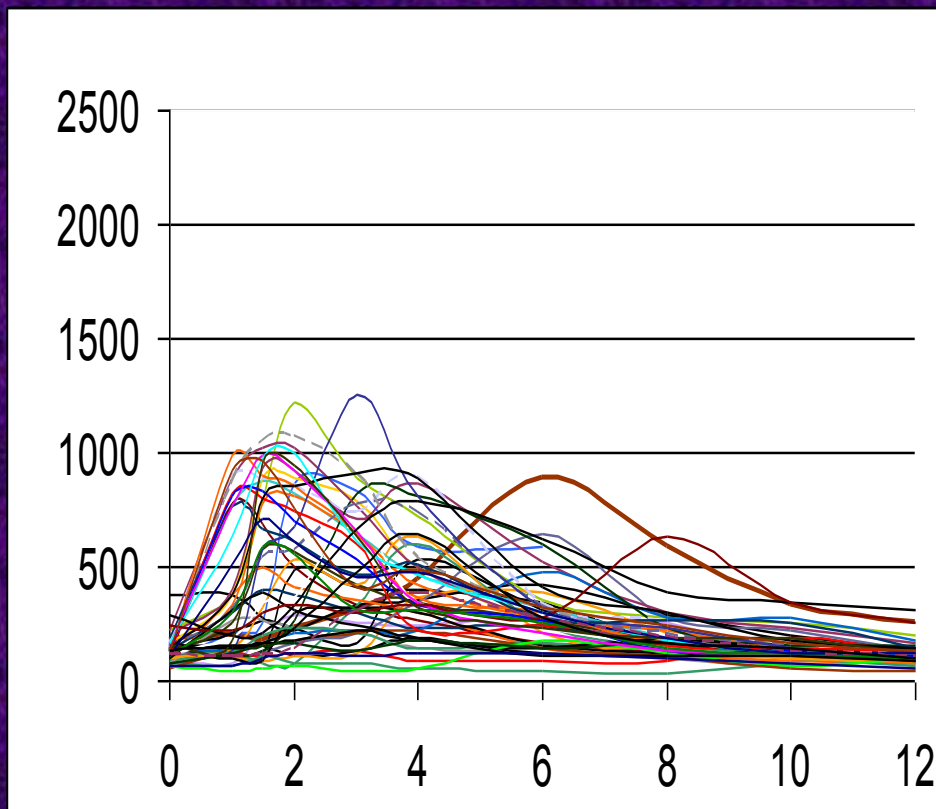


Лекарственная форма –  
основной фактор,  
определяющий  
вариабельность  
фармакокинетики  
циклоспорина

# Лекарственная форма – основной фактор, определяющий вариабельность фармакокинетики циклоспорина



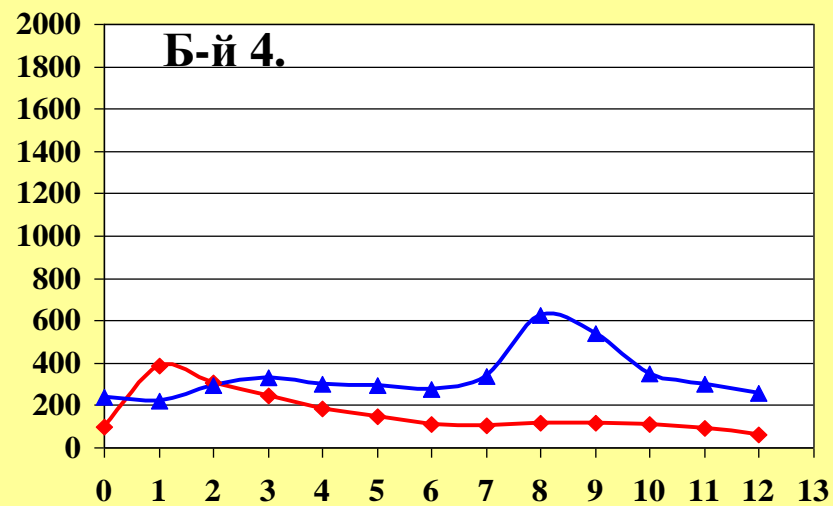
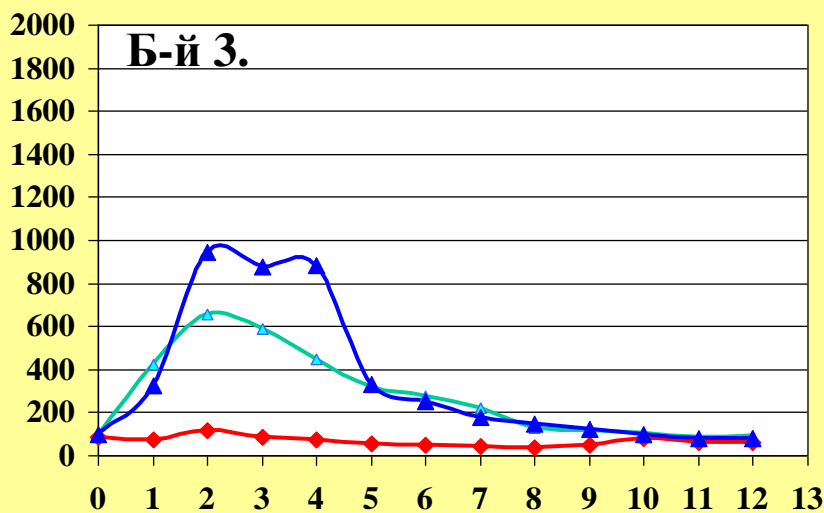
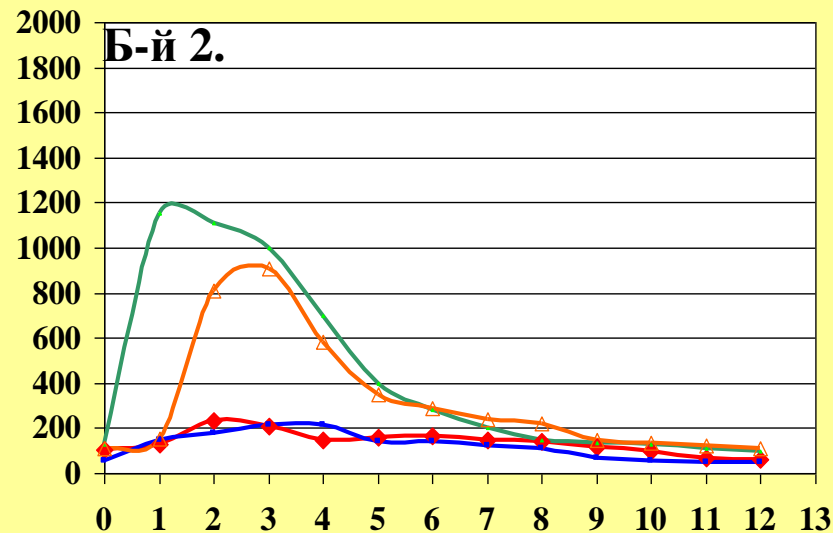
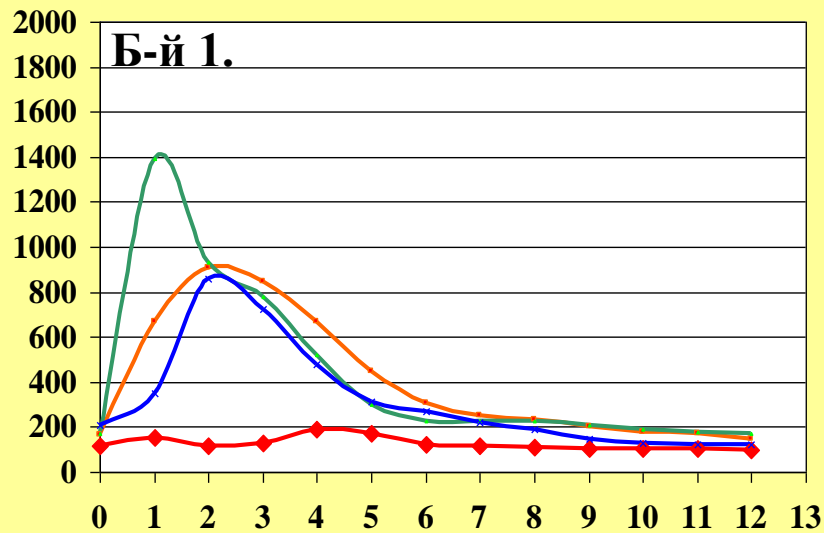
# Лекарственная форма во многом определяет интериндивидуальную вариабельность фармакокинетики циклоспорина



При пероральном приеме всасывание немикроэмульсионной формы количество всосавшегося препарата может варьировать от 5 до 90%

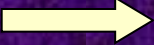
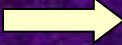
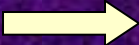
Lindholm A. - Ther Drug Monit  
1991

# Интраиндивидуальная вариабельность препаратов ЦИА

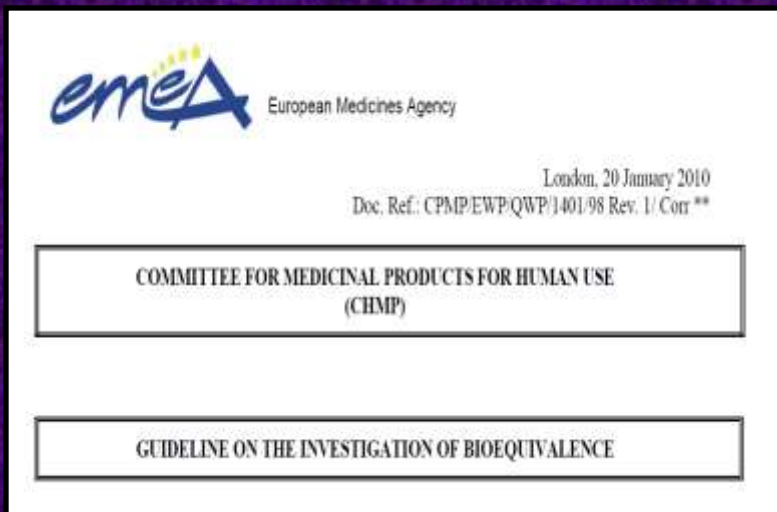




# Фармакокинетика генерического препарата в сравнении с оригинальным

- Идентична оригинальному  Возможна конверсия 1:1
- Отличается от оригинального, но характеризуется правильной формой кривой, которая воспроизводится как у одного пациента, так и интериндивидуально  При переводе с одного препарата на другой необходимо фармакокинетическое исследование
- Отличается от оригинального и характеризуется неправильной формой кривой с высокой интра- и интериндивидуальной вариабельностью  Использование препарата невозможно

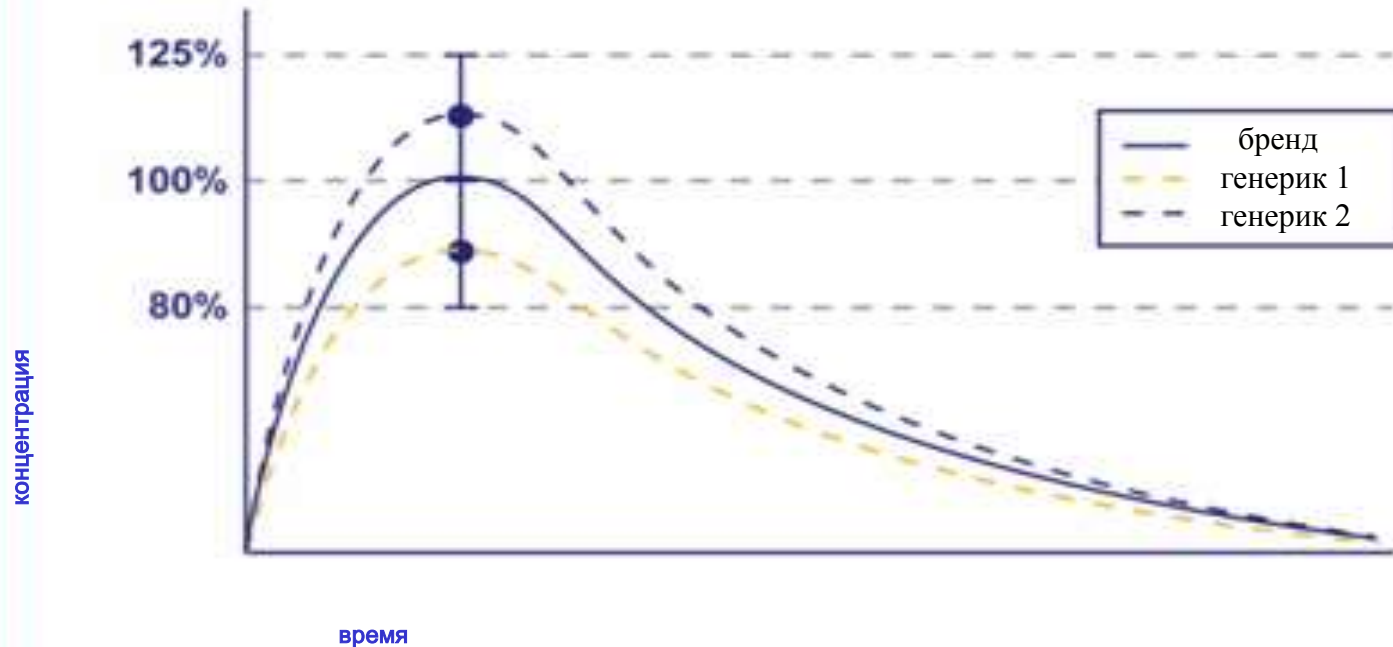
# критерий биоэквивалентности: AUC 80% - 125%



*“В специфических случаях применения препаратов с узким терапевтическим индексом, приемлемым интервалом должен быть более строгий интервал AUC, равный 90.00-111.11%.”*

- **НО!** Биоэквивалентность обычно проверяется с участием здоровых добровольцев, тогда как пациенты после АТТ могут иметь особенности всасывания, метаболизма и/или выведения, а также межлекарственные взаимодействия, которые отсутствуют у здоровых добровольцев.

# Возможный сценарий при замене препаратов



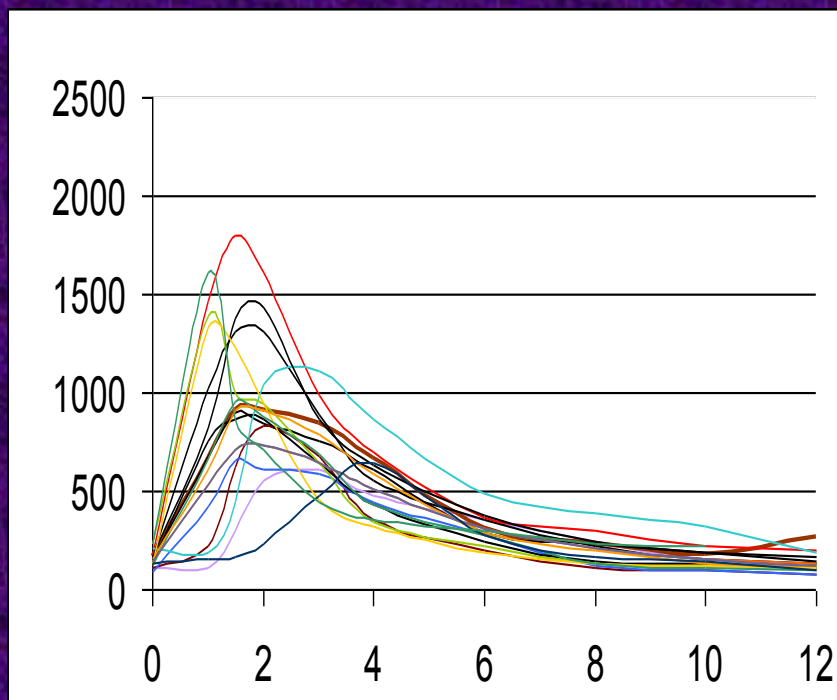
Генерик 1 и генерик 2 биоэквивалентны  
оригинальному препарату но не биоэквивалентны  
между собой

# Фармакокинетика генерического препарата в сравнении с оригинальным

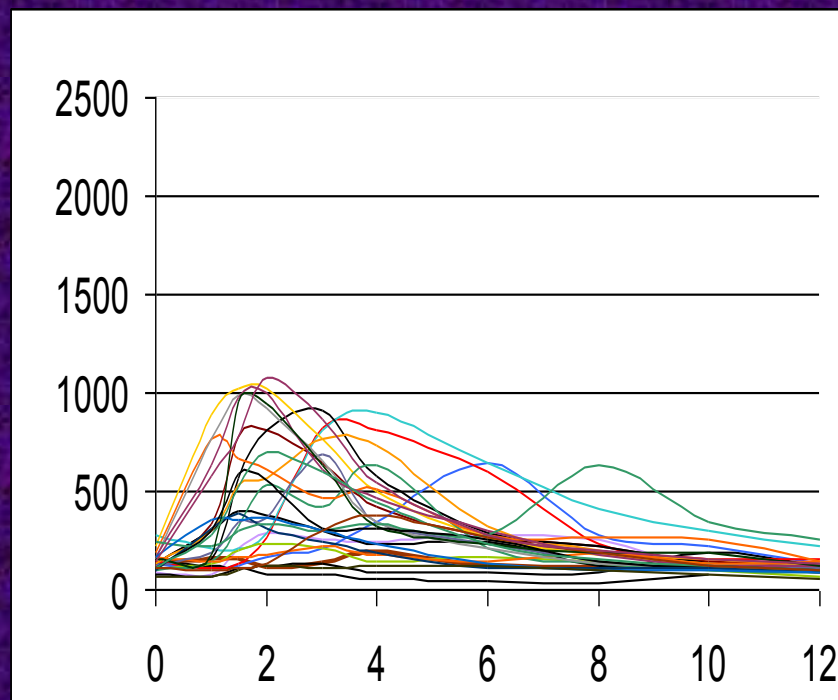
- Идентична оригинальному → Возможна конверсия 1:1
- Отличается от оригинального, но характеризуется правильной формой кривой, которая воспроизводится как у одного пациента, так и интериндивидуально → При переводе с одного препарата на другой необходимо фармакокинетическое исследование
- Отличается от оригинального и характеризуется неправильной формой кривой с высокой интра- и интериндивидуальной вариабельностью → Использование препарата невозможно

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

неорал

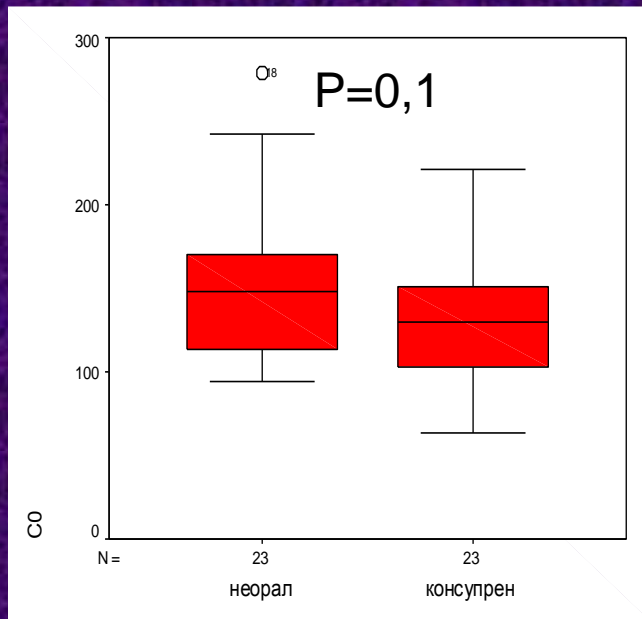


консупрен

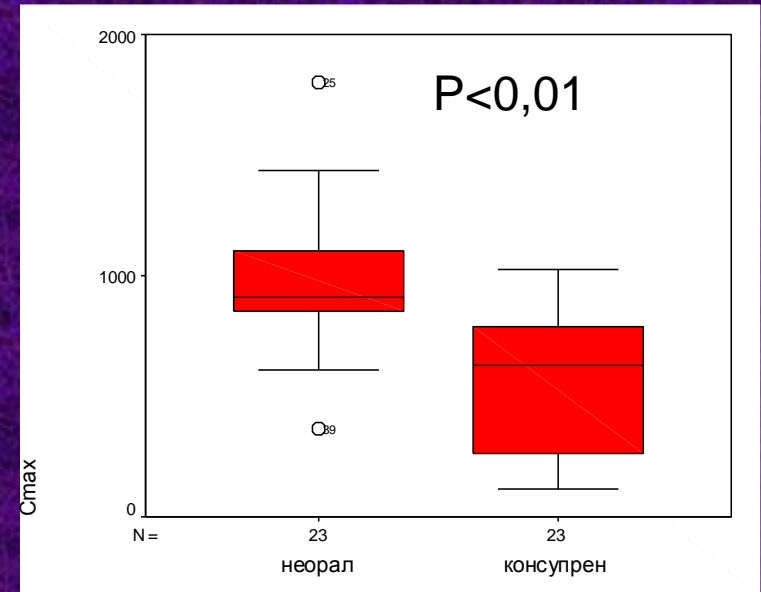


# Основные фармакокинетические характеристики неорала и консупрена у одних и тех же больных (N=23 чел)

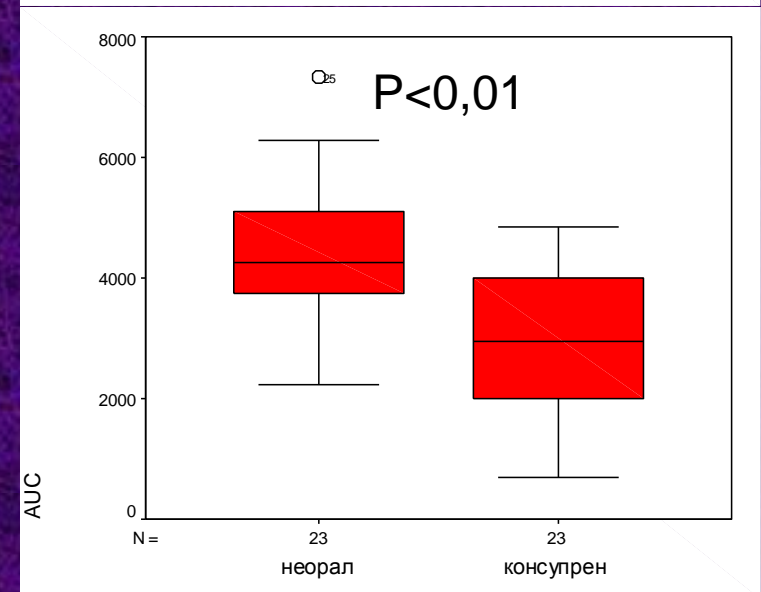
**Co**



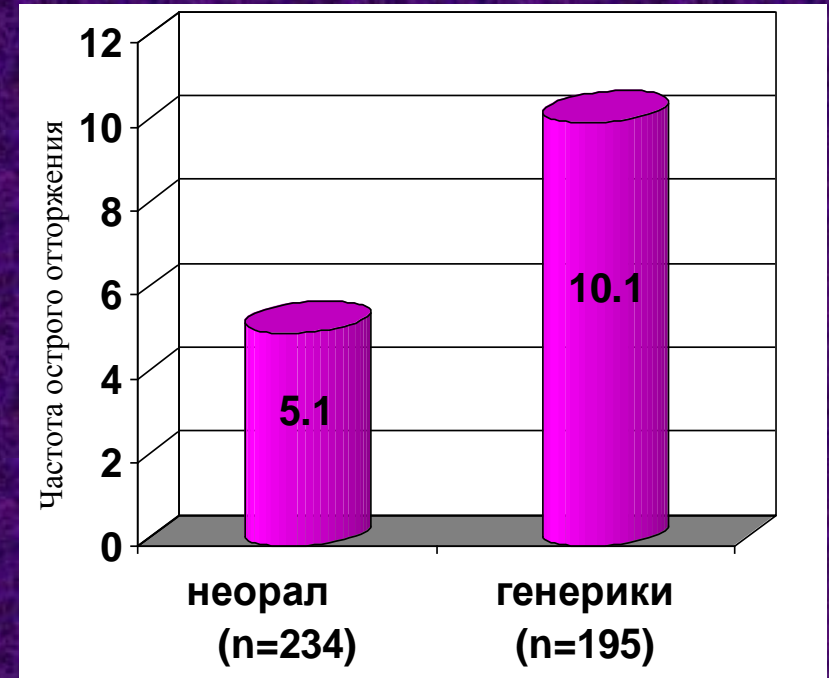
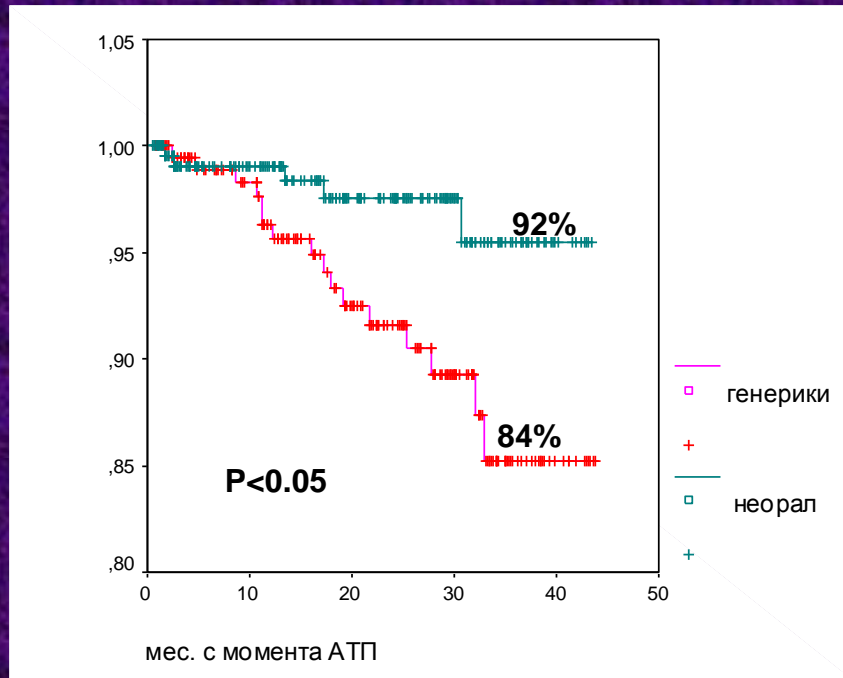
**Cmax**



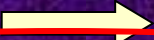
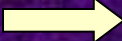
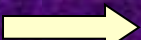
**AUC**



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

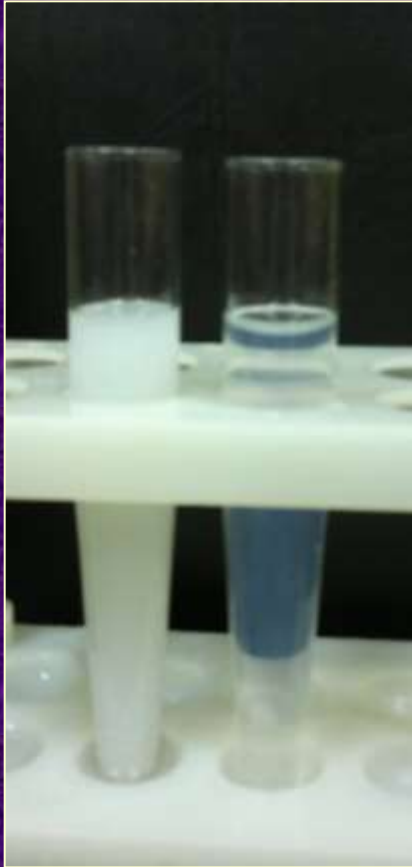


# Фармакокинетика генерического препарата в сравнении с оригинальным

- Идентична оригинальному  Возможна конверсия 1:1
- Отличается от оригинального, но характеризуется правильной формой кривой, которая воспроизводится как у одного пациента, так и интериндивидуально  При переводе с одного препарата на другой необходимо фармакокинетическое исследование
- Отличается от оригинального и характеризуется неправильной формой кривой с высокой интра- и интериндивидуальной вариабельностью  Использование препарата невозможно

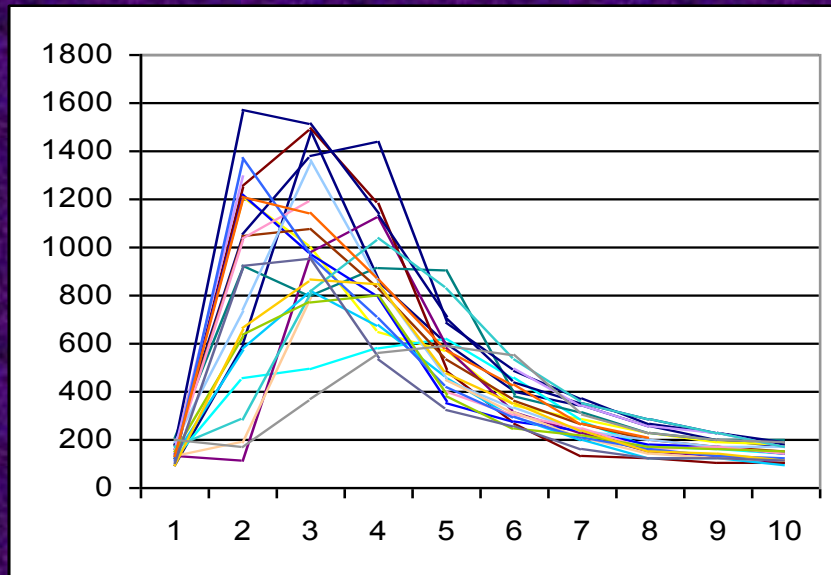


Лекарственная форма –  
основной фактор,  
определяющий  
особенности  
фармакокинетики  
циклоsporина и ее  
вариабельность

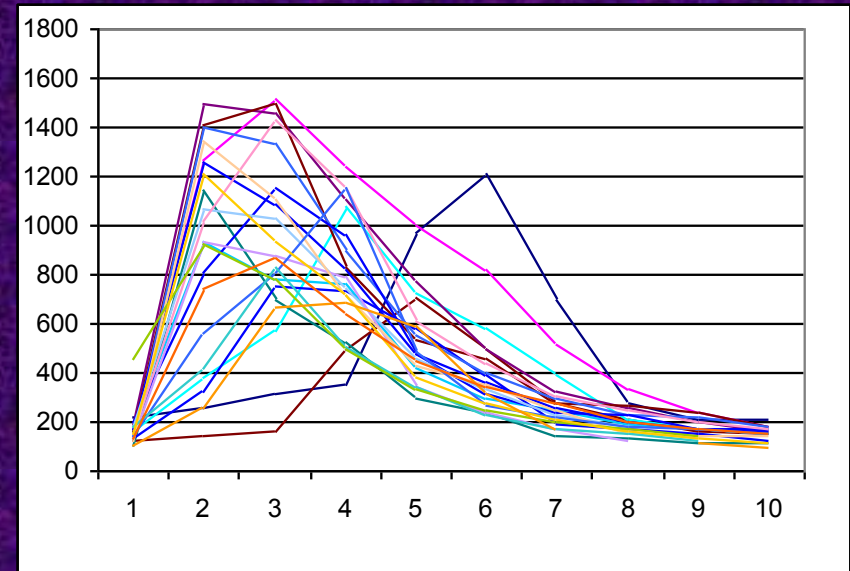


Экорал Неорал

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

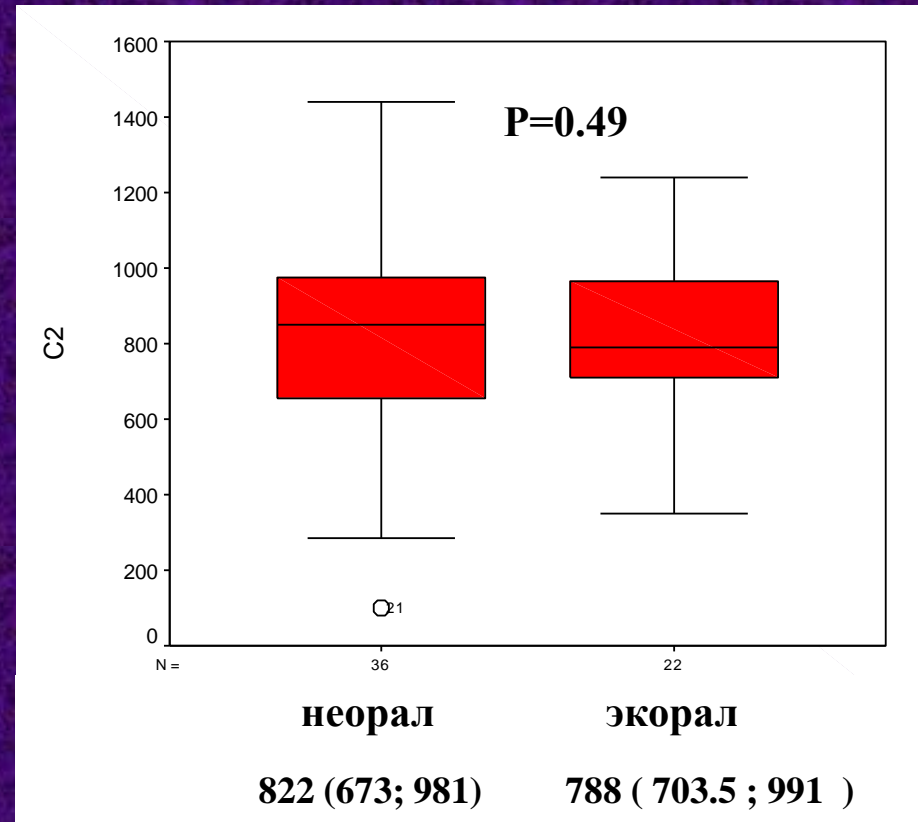
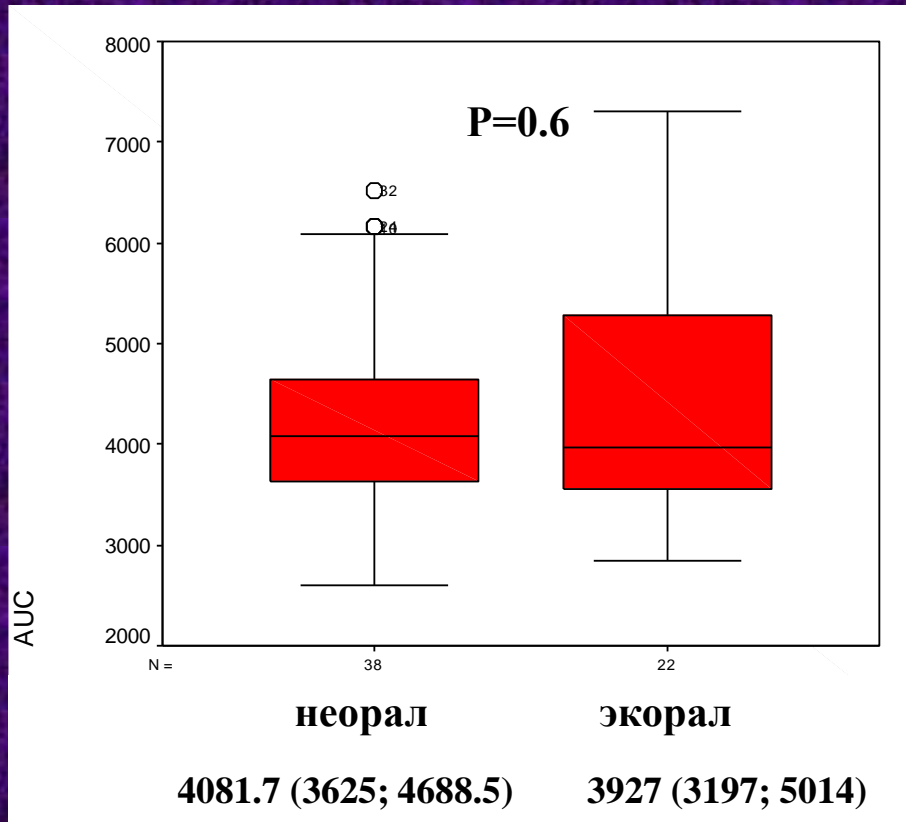


неорал

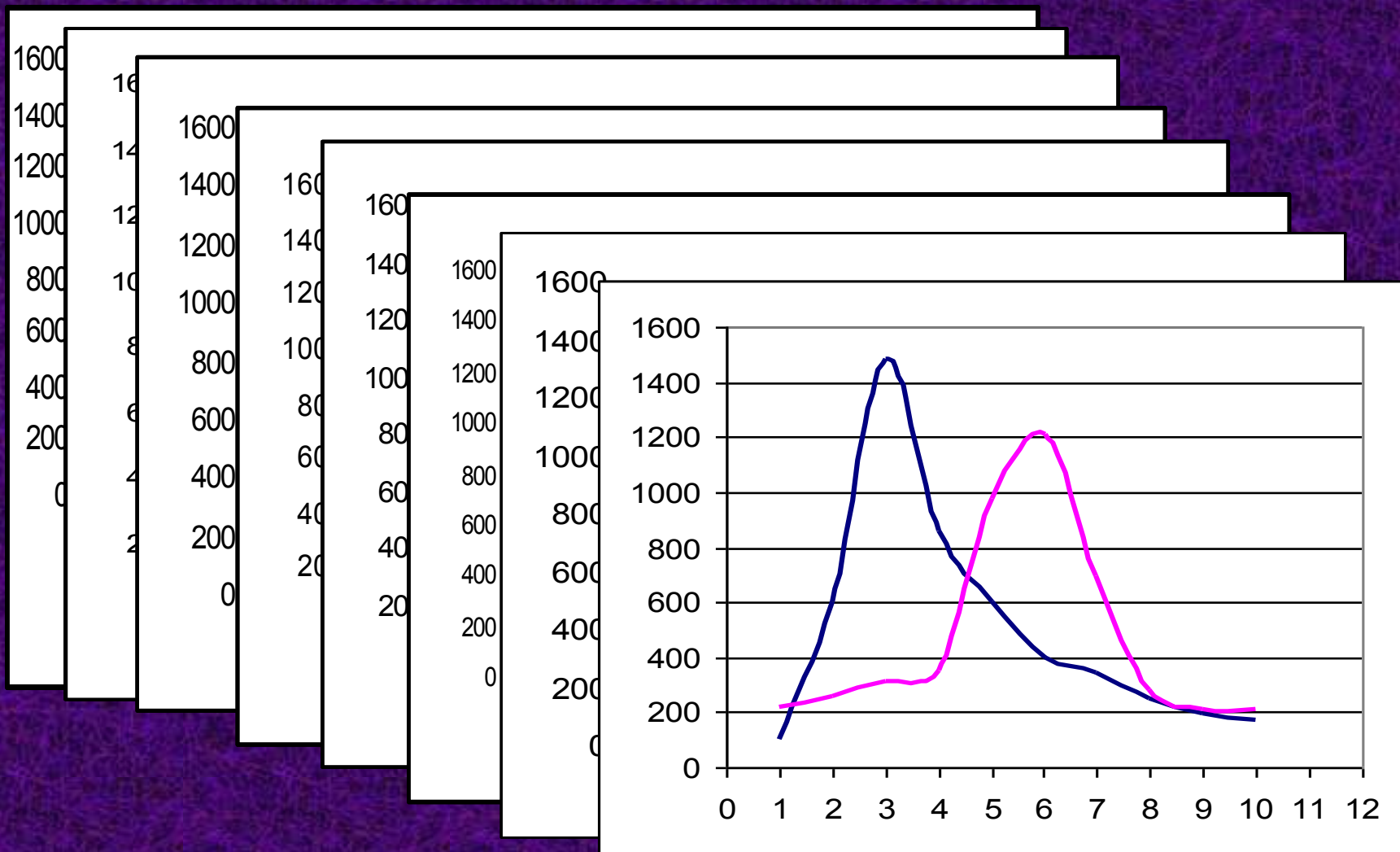


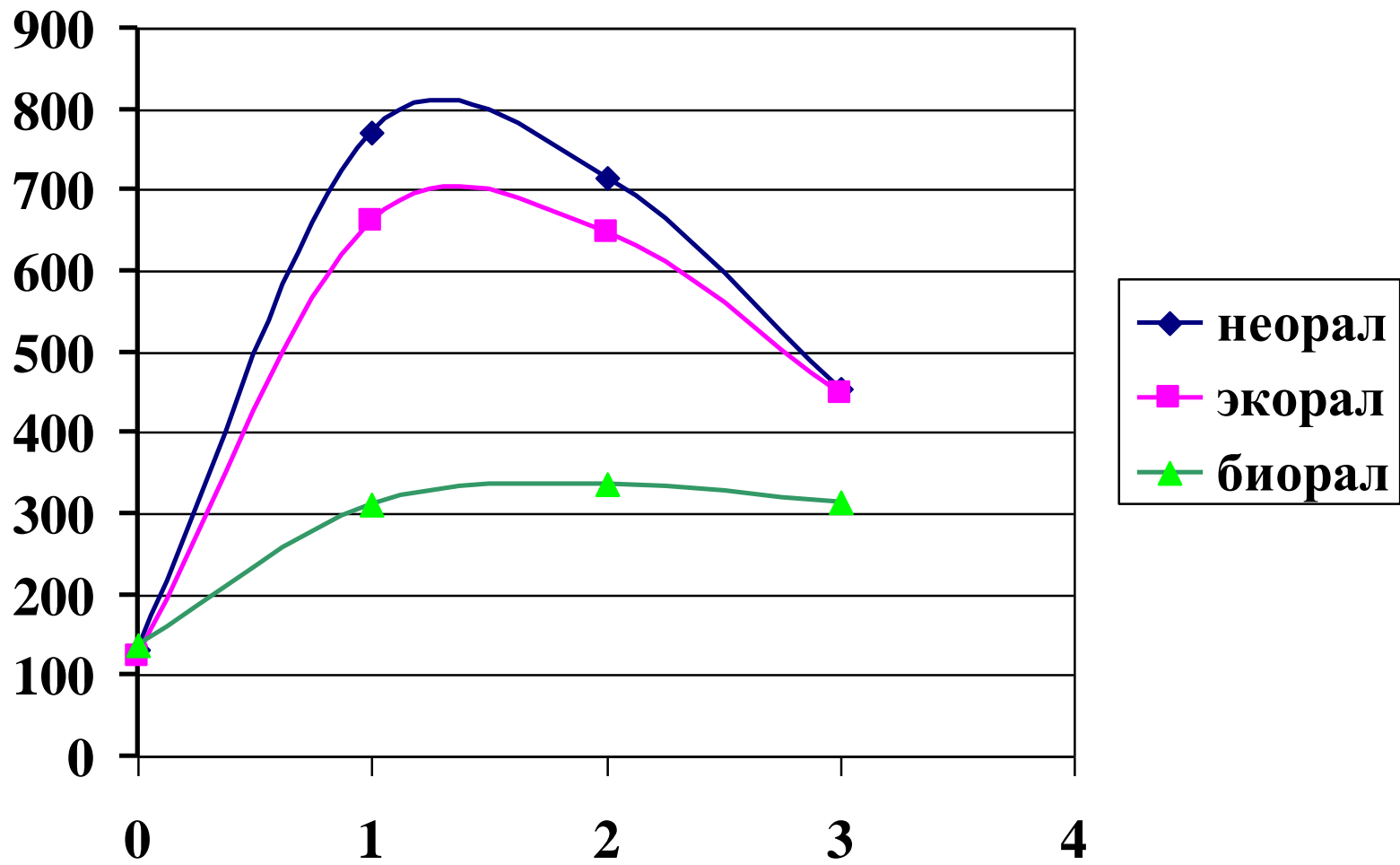
экорал

# Основные фармакокинетические характеристики неорала и экорала

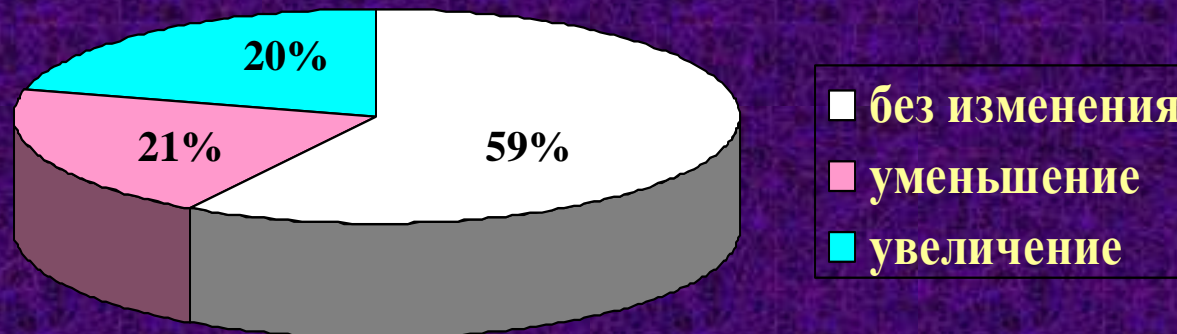


# Интраиндивидуальная вариабельность препаратов ЦиА





# Изменение концентрации действующего вещества в крови при замене одного ингибитора кальцинейрина на другой в рамках одного МНН



43 из 103 пациентов нуждались в изменении дозы препарата такролимуса после замены Прографа на генерический аналог

# ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ≠ ЗАМЕЩАЕМОСТЬ

## Взаимозаменяемость

(interchangeability)

Относится к врачебной  
практике

Подразумевает переход с одного лекарственного средства (ЛС) на другое эквивалентное ЛС при одинаковых показаниях

## Замещаемость

(Substitution)

Относится к аптечной  
практике

Термин характеризует замену в аптеке одного лекарственного средства на другое эквивалентное лекарственное средство без требования консультации с врачом, назначившим препарат

Transplant International  
European Society for Organ Transplantation

Advisory Committee Recommendations on  
Generic Substitution of  
Immunosuppressive Drugs



- Перевод пациентов с оригинального препарата на генерический аналог, а также с одного генерического аналога на другой, должен инициироваться только трансплантологом
- При проведении процедуры перевода 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 генерического препарата следует употреблять торговое название.

- Пациента необходимо информировать о переводе на генерический аналог. Пациент должен оповещать врача о случаях неконтролируемой замены одного препарата на другой.
- Новые генерические аналоги иммунодепрессантов, не отвечающие жестким критериям биоэквивалентности, применять не рекомендуется. Использование уже имеющихся на рынке генерических аналогов следует приостановить до тех пор, пока не будет установлено их соответствие критериям биоэквивалентности.
- Для более полного понимания преимуществ и ограничений, связанных с заменой на генерические аналоги необходимо проведение клинических исследований.