

**Ocena biorównoważności
leku odtwórczego
sitagliptyny – 100 mg
firmy Polpharma
z lekiem referencyjnym**

Ocena biorównoważności leku odtwórczego sitagliptyny – 100 mg firmy Polpharma z lekiem referencyjnym

Inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (iDPP-4) należą do leków inkretynowych, które powodują wzrost zależnego od glikemii wydzielania insuliny i zmniejszenia wydzielania glukagonu, dzięki czemu ich stosowanie – zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym – prowadzi do redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) bez wzrostu ryzyka wystąpienia hipoglikemii. iDPP-4 wykazują również ochronny wpływ na komórki beta wysp trzustkowych, nie powodują przyrostu masy ciała^[1]. Najwcześniej zarejestrowanym (w 2006 r.), a zatem najdłużej stosowanym iDPP4 jest sitagliptyna.

prof. dr hab. med. Marlena Broncel
*Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

Farmacja Praktyczna®

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagiela
Redaguje Zespół: Michał Borysiuk, Marta Downer,
Marta Gawrylik, Justyna Grudniak, Magdalena Kochańska,
Marcin Lewandowski, Sylwia Lis, Joanna Ordańska-
-Kucińska, Dominika Petelicka, Anna Robak-Reczek,
Michał Wojtas.

Na zlecenie: ZF POLPHARMA S.A.,
Kontakt: ZF POLPHARMA S.A., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa
Wydawca: Valkea Media S.A., ul. Jerzego Ficowskiego 15, 01-747 Warszawa
Redaktor naczelny: Łukasz Kuźmiński
Dyrektor projektu: Tomasz Opiela
Projekt graficzny: Wojciech Jastrzębski



W badaniu TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) porównano sitagliptynę z placebo w aspekcie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Badaniem objęto grupę ponad 14 600 chorych z cukrzycą typu 2 i ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Czas terapii wyniósł ok. 3 lata. Pierwotny złożony punkt końcowy w postaci MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem, wystąpił równie często w grupie z sitagliptyną, jak z placebo (HR 1,0; 95 CI 0,83 – 1,20; $p = 0,98$), co stanowi dowód na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe tej gliptyny^[2]. Sitagliptyna nie zwiększyła ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jak stało się w przypadku saksagliptyny w badaniu SAVOR-TIMI^[3]. Ponadto sitagliptyna wyraźnie opóźniała konieczność zastosowania insulinoterapii u pacjentów biorących udział w badaniu (HR 0,70; 95% CI 0,63 – 0,79; $p < 0,001$).

Sitagliptyna, odznacza się bardzo korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi (patrz: tabela 1)^[4, 5, 6]. Po podaniu doustnym ulega szybkiemu wchłanianiu, szczytowe stężenie w osoczu osiąga maksymalnie w ciągu 4 godzin. Charakteryzuje się wysoką biodostępnością około 87%, niezależnie od czasu i rodzaju przyjmowanego pokarmu. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężeń od czasu (AUC) zwiększa się w sposób proporcjonalny od dawki leku, czyli sitagliptyna należy do preparatów o liniowej farmakokinetyce. Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 litrów, z białkami osocza wiąże się około 38% leku.

Jest nieznacznie metabolizowana w wątrobie przez CYP3A4 i CYP2C8 i wydalana przez nerki w 80% w postaci niezmienionej. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. Około 16% leku wydalane jest w postaci 6 metabolitów w śladowych stężeniach,

o nieistotnym znaczeniu klinicznym. Badania in vitro wykazały, że sitagliptyna nie jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19, CYP2B16 ani induktorem CYP3A4, CYP1A2.

Okres półtrwania sitagliptyny przy dawkowaniu 100 mg raz na dobę wynosi 12,4 godziny. Wykazuje duży potencjał hamowania enzymu DPP4. W ciągu pierwszych 15 minut po podaniu doustnym dochodzi już do 90% inaktywacji DPP-4, maksymalny efekt unieczynnienia enzymu to ok. 97%, natomiast ponad 80% inaktywacja utrzymuje się około 24 godzin.

Korzystna liniowa farmakokinetyka, duża biodostępność po podaniu doustnym niezależnie od pokarmu, obecność nieaktywnych metabolitów, nieznaczny metabolizm wątrobowy, sugerują, że zamiana preparatu oryginalnego na generyczny nie powinna wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, pod warunkiem wykazania biorównoważności w rzetelnie przeprowadzonym badaniu, zgodnie z zasadami *Good Clinical Practice* (GCP). Przestrzeganie tych zasad warunkuje odpowiedni dobór ochotników do badania, właściwe podawanie leków, pobieranie krwi, monitorowanie bezpieczeństwa.

Badanie biorównoważności biologicznej ma za zadanie potwierdzenie w warunkach in vivo właściwej jakości leku odtwórczego^[7]. Niektóre leki przeznaczone do podawania doustnego mogą uniknąć konieczności takiego badania, jeżeli zawierają substancję czynną o wysokiej rozpuszczalności, dużej przenikalności przez błony biologiczne i szybko uwalnianą z postaci farmaceutycznej. Badania równoważności biologicznej są jednak niezbędne w przypadku doustnych preparatów o modyfikowanym procesie uwalniania, transdermalnych systemów terapeutycznych, preparatów do podawania pozajelitowego, jak czopki, kremy, maści o działaniu ogólnoustrojowym. Zasady oceny równoważności biologicznej produktów leczniczych regulowane są w krajach UE przez dokumenty wynikające z Wytycznych Europejskiej Agencji Oceny Leków EMA^[7]. Metoda stosowana do określenia biorównoważności oparta jest na ocenie parametrów farmakokinetycznych. Należy wykazać podobieństwo dwóch parametrów farmakokinetycznych: AUC i maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max}). Badany lek generyczny uznaje się za biologicznie równoważny z oryginalnym produktem referencyjnym w przypadku, gdy porównywane leki nie różnią się w istotny sposób pod względem szybkości i stopnia wchłaniania. Zgodnie z zaleceniami europejskimi dopuszcza się odchylenia w wartościach powyższych parametrów dla leku generycznego, w stosunku do leku oryginalnego, w granicach od 80 do 125% przy 90% przedziale ufności dla stosunku C_{max} i AUC. Dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego wynika ze zmienności w odpowiedzi biologicznej wewnątrz, jak i międzypersonicznej każdego człowieka.



ginalnym produktem referencyjnym w przypadku, gdy porównywane leki nie różnią się w istotny sposób pod względem szybkości i stopnia wchłaniania. Zgodnie z zaleceniami europejskimi dopuszcza się odchylenia w wartościach powyższych parametrów dla leku generycznego, w stosunku do leku oryginalnego, w granicach od 80 do 125% przy 90% przedziale ufności dla stosunku C_{max} i AUC. Dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego wynika ze zmienności w odpowiedzi biologicznej wewnątrz, jak i międzypersonicznej każdego człowieka.

W celu określenia biorównoważności sitagliptyny (tabletki powlekane 100 mg – firmy Polpharma) z odpowiednim lekiem innowacyjnym, referencyjnym (Januvia – tabletki powlekane 100 mg – firmy Merck Sharp&Dohme) wykonano badania farmakokinetyczne w laboratorium Quinta – Analytica w Pradze, w Czechach.

Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne sitagliptyny

Parametry farmakokinetyczne	sitagliptyna
Doustna biodostępność %	87
T _{max} (h)	2-4
t _{1/2} (h)	12,4
Objętość dystrybucja (L)	198
Wiązanie z białkami (%)	38
Metabolizm wątrobowy	CYP3A4, CYP2C8
Wydalenie przez nerki (%)	80 w postaci niezmienionej

Tabela 2. Podsumowanie badania biorównoważności

Parametr	Zmienność wewnątrzsobnicza (%)	Średnia geometryczna po transformacji logarytmicznej		T/R Iloraz (%)	(90% przedział ufności)
		Lek testowany (T)	Lek referencyjny (R)		
AUC 0-t ngxh/mL	2,92	3166,33	3129,14	101,19	99,66-102,74
C _{max} ng/mL	16,05	309,96	320,70	96,65	88,96-105,01



Badanie przeprowadzono w sposób typowy, zgodnie z zasadami GMP, metodą krzyżowej, randomizowanej próby, z postacią doustną sitagliptyny w dawce 100 mg po jednorazowym podaniu, w 2 fazach, z 7-dniowym okresem przerwy. Czas trwania przerwy wynikał z faktu, że w okresie 1 tygodnia następuje 100% eliminacja podanej doustnie sitagliptyny w dawce 100 mg. Należy również podkreślić, że w minimalnym stopniu sitagliptyna ulega akumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych.

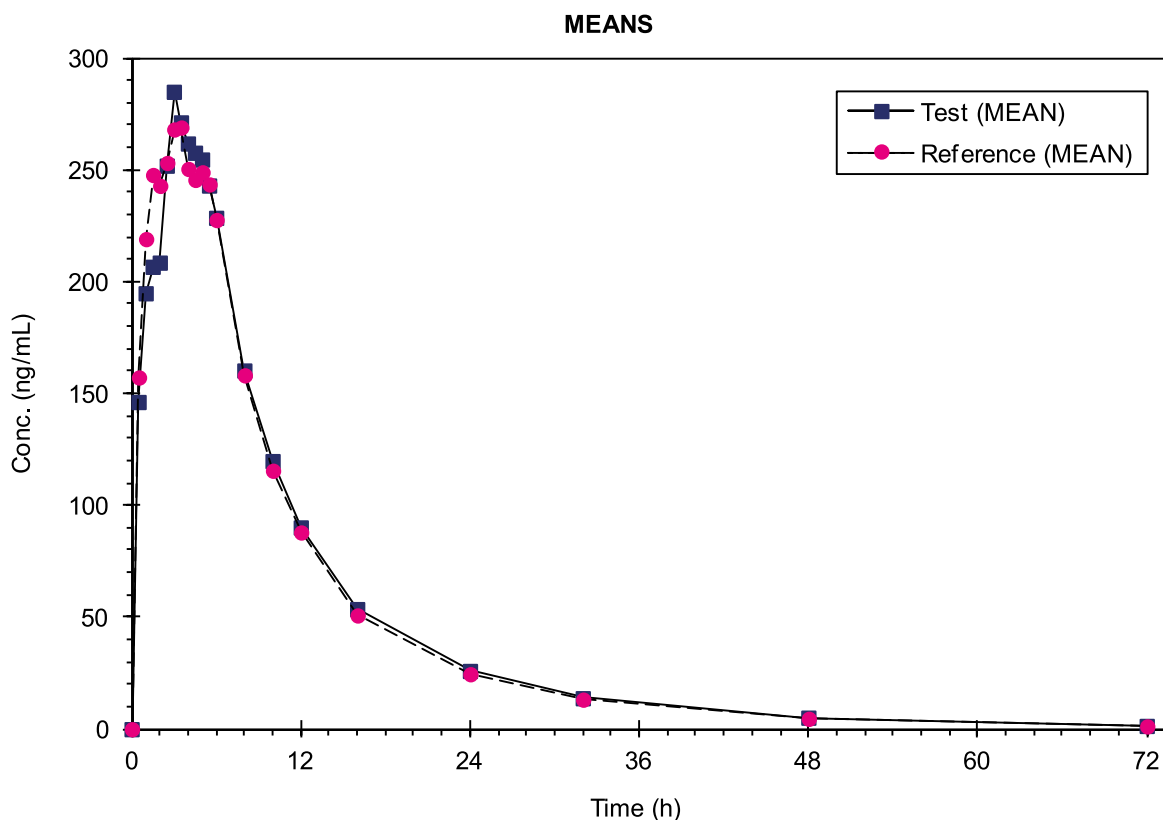
W badaniu wzięło udział 22 niepalących, zdrowych ochotników, w wieku 18-55, z BMI w przedziale 18,5-30 kg/m². Uczestnikom badania podawano doustnie jednorazowo 1 tabletkę 100 mg sitagliptyny produktu testowanego lub referencyjnego. Czas trwania każdej z dwóch faz badania wynosił 72 h. W tym czasie wykonano 21 pomiarów stężeń sitagliptyny w surowicy.

Na rycinie 1 przedstawiono średnie geometryczne wyniki pomiarów stężenia w surowicy preparatu badanego i referencyjnego w czasie. Linie i pola powierzchni (AUC) zależności stężenia od czasu dla dwóch badanych preparatów pokrywały się z niewielkimi, nieistotnymi statystycznie odchyleniami (rycina 1).

W tabeli 2 umieszczono porównanie parametrów biodostępności badanych preparatów. Nie wykazano statystycznie znamienych różnic w żadnym z ocenianych parametrów.

Badanie ostatecznie ukończyło 22 osoby. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych i zgonów. Profil bezpieczeństwa sitagliptyny testowej nie różnił się istotnie od leku referencyjnego. U jednego uczestnika po przyjęciu leku testowanego wystąpiło działanie niepożądane o łagodnym nasileniu.

Rycina 1. Średnie geometryczne wyniki pomiarów stężenia w surowicy preparatu badanego i referencyjnego w czasie



Należy pamiętać, że zamiana leku oryginalnego na generyczny musi odbywać się w oparciu o gruntowną wiedzę dotyczącą właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych. W oparciu o przedstawione

wyniki należy stwierdzić, że sitagliptyna w dawce 100 mg firmy Polpharma jest lekiem biorównoważnym z preparatem oryginalnym Januvia i może być stosowana zamiennie.

Piśmiennictwo:

- Ahrén B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycaemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2078-2084.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-42.
- Kaneko M, Narukawa M. Meta-analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 116:171-82.
- Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative Clinical Pharmacokinetics of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 501-14.
- Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017; 77: 209-24.
- Bergman AJ, Steven C, Zhou Y et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor: a double-blind randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin. Ther.* 2006; 28: 55-72.
- Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. *Farm Pol* 2009; 65:834-838.



NOWOŚĆ
 **Sigletic**
Sitagliptinum

Zachowaj równowagę
 w glikemii

NOWOŚĆ
 **Metsigletic**
*Sitagliptinum
 Metformini hydrochloridum*



Podwójne wsparcie
 w kontroli glikemii

REFUNDACJA*
30%



SIGLETIC



www.niebieskipasek.pl www.polpharmadlaciebie.pl www.ekowizyta.pl

Informacje o lekach dostępne po zeskanowaniu kodu lub u przedstawiciela Polpharmy.

*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.



METSIGLETIC