

**Ocena badania  
biorównoważności  
Zilibra  
(lakozamidu  
firmy Polpharma)  
z lekiem referencyjnym**

# Ocena badania biorównoważności Zilibra (lakozamidu firmy Polpharma) z lekiem referencyjnym

**Korzyści farmakoekonomiczne ze stosowania leków odtwórczych są niezaprzeczalne. Umożliwiają one nowoczesne leczenie szerokiej grupy pacjentów. Dodatkowo chorzy stosujący leki generyczne chętniej kontynuują terapię niż osoby stosujące leki oryginalne. Głównym decydującym czynnikiem jest w tym przypadku mniejszy udział pacjenta w pokrywaniu kosztów leczenia.<sup>[1, 2]</sup> Producent leku generycznego nie jest zobowiązany do przedstawienia organowi rejestracyjnemu badań przedklinicznych ani klinicznych, powinien jednak zaprezentować wyniki testu biorównoważności przeprowadzonego ściśle według obowiązujących zasad.**

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

---

## Farmacja Praktyczna®

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagielał  
Redaguje Zespół: Joanna Ordańska-Kucińska, Justyna Grudniak,  
Magdalena Kochańska, Marta Gawrylik, Anna Robak-Reczek,  
Beata Kamosińska, Katarzyna Kęska, Dominika Petelicka,  
Bożenna Płatos, Sylwia Lis, Michał Borysiuk,  
Marcin Lewandowski.

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



Zgodnie z zaleceniami WHO minimalna liczba dorosłych zdrowych ochotników uznawana za wystarczającą do przeprowadzenia badania biorównoważności wynosi od 18 do 24.<sup>[3]</sup> Liczebność badanej grupy należy zwiększyć, kiedy wchłanianie i wydalanie leku są bardzo zmienne. Ochotnicy biorący udział w tych badaniach nie mogą palić tytoniu ani stosować leków innych niż badany. W celu wykluczenia potencjalnego wpływu posiłków na badane doustne leki generyczne zaleca się przeprowadzanie badań ich biorównoważności przy zastosowaniu odpowiedniej wystandaryzowanej diety.<sup>[4]</sup> Badanie powinno być wykonane metodą krzyżową, co oznacza, że lek badany oraz lek oryginalny są przyjmowane w dwóch grupach ochotników, przy czym lek badany jest przyjmowany najpierw w grupie A, a następnie w B, zaś lek oryginalny najpierw w grupie B, a następnie A. Oznacza to, że wszyscy uczestnicy badania otrzymują obydwa leki w trakcie całego badania.<sup>[5]</sup> Biodostępność leku generycznego i oryginalnego jest wyznaczana na podstawie pomiaru pola pod krzywą zmian stężenia w czasie (AUC), maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) i czasu osiągnięcia  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ).

Akceptowane są odchylenia przedziału ufności w granicach 20-25%. Ta dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego nie oznacza, że leki te nie są takie same. Ta różnica jest uwarunkowana zmiennością odpowiedzi biologicznej każdego człowieka.<sup>[6, 7]</sup>

Istnieją doniesienia na temat różnic pomiędzy generycznymi i oryginalnymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz badania na małych grupach chorych, u których zamiana leku oryginalnego na generyczny była przyczyną nawrotu napadów padaczkowych.<sup>[8, 9]</sup> Jeżeli jednak bliżej przypatrzymy się tym doniesieniom, to dotyczą one wyłącznie leków przeciwpadaczkowych tzw. starej generacji, o nieliniowej farmakokinetyce, wąskim indeksie terapeutycznym i intensywnym metabolizmie wątrobowym: karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenytoiny.<sup>[10, 11]</sup> Warunkiem bezpiecznego i skutecznego stosowania takich leków jest indywidualny dobór dawki i monitorowanie pacjenta.<sup>[12]</sup>

Zupełnie inaczej sytuacja wygląda w przypadku nowych leków przeciwpadaczkowych.

### Właściwości farmakokinetyczne lakozamidu<sup>[13, 14, 15]</sup>

- Lakozamid po podaniu doustnym szybko i całkowicie się wchłania, stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) osiąga już po 0,5 godzinie, maksymalnie do 4 godzin.
- Biodostępność wynosi 100%. Pokarm nie wpływa ani na szybkość, ani też na stopień wchłaniania.
- Lakozamid łączy się z białkami osocza w niewielkim stopniu, mniejszym niż 15%, a objętość jego dystrybucji wynosi 0,6 l/kg.
- Głównymi związkami wydalonymi z moczem są niezmieniony lakozamid (około 40% dawki) oraz jego metabolit O-desmetylowy (mniej niż 30%).
- W badaniach *in vitro* wykazano, że izoenzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 cytochromu P450 mogą katalizować powstawanie metabolitu O-desmetylowego, jednak wyniki badań *in vivo* nie potwierdziły znaczącej roli któregośkolwiek z izoenzymów cytochromu P-450.
- Nie stwierdzono również istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych lakozamidu u osób intensywnie metabolizujących (z aktywnym CYP2C19) i wolno metabolizujących (z nieaktywnym CYP2C19).
- Badanie interakcji z omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nie potwierdziło istotnych klinicznie zmian stężenia lakozamidu.
- Lek jest wydalany głównie drogą nerkową (około 95%) i z kałem (0,5%).
- Okres półtrwania wynosi 13 godzin. Stan stacjonarny uzyskiwany jest po 3 dniach, przy dawkowaniu dwa razy na dobę. Należy podkreślić, że stężenie w osoczu po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 200 mg jest zbliżone do stężenia w stanie stacjonarnym osiąganym po przyjęciu doustnym dawki 100 mg 2 razy na dobę.

**Reasumując, lakozamid ma korzystny profil farmakokinetyczny obejmujący niski stopień wiązania z białkami osocza, długi okres półtrwania i dobrą biodostępność, na którą nie wpływa przyjęcie pokarmu. Ponadto brak indukcji i inhibicji izoenzymów wątrobowego cytochromu P-450 skutkuje małym potencjałem do wywołania znaczących klinicznie interakcji lekowych. Farmakokinetyka lakozamidu jest proporcjonalna do dawki i niezmienna w czasie z małą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą.**

**W oparciu o te dane można wnioskować, że wykazanie biorównoważności leku generycznego lakozamidu z oryginalnym jest wystarczające, aby móc te preparaty zamieniać.**



Lakozamid zaliczany jest do grupy aminokwasów funkcjonalizowanych. Nasila wybiórczo powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych. Lakozamid wykazywał działanie przeciwdrgawkowe w wielu zwierzęcych modelach napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych. Obecnie wskazaniem do stosowania leku jest monoterapia i terapia wspomagająca w napadach częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci od 4 lat.<sup>[13]</sup>

W celu określenia biorównoważności lakozamidu (Zilibra tabletki powlekane 200 mg – firmy Polpharma) z odpowiednim lekiem innowacyjnym (Vimpat® – tabletki powlekane 200 mg – firmy UCB Pharma SA – Belgia) wykonano w Algorithm Pharma Inc (Kanada), wymagane badania farmakokinetyczne. Zawartość substancji czynnej w preparacie testowanym wynosiła 100% i nie różniła się istotnie od zawartości w leku referencyjnym 101%. I etap badania wykonano w dniu 21/06/2016, drugi etap – 28/06/2016.

**Tabela 1. Plan badania**

	ETAP I 21/06/2016	ETAP II 28/06/2016
Grupa A (n=20)	Lek badany	Lek referencyjny
Grupa B (n=20)	Lek referencyjny	Lek badany

**Tabela 2. Podsumowanie badania biorównoważności – porównanie parametrów farmakokinetycznych leku badanego i referencyjnego**

Parametr	Zmienność wewnątrzsobnicza (%)	Średnia geometryczna po transformacji logarytmicznej		T/R iloraz (%)	(90% przedział ufności)
		Lek testowany (T) (n=20)	Lek referencyjny (R) (n=20)		
$C_{max}$ ng/mL	7.5	6173.1	6008.3	102.74	98.60-107.06
$AUC_{0-72}$ ngxh/mL	3.5	116139.7	114930.4	101.05	99.11-103.03

**Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych w grupach badanych**

Parametr	Lek testowany N=20	Lek referencyjny N=20
Działania niepożądane – AE [n]	26	21
Pacjenci z co najmniej 1 AE [n%]	12 (60)	12 (60)
Pacjenci z AE związanymi z lekiem [n%]	12 (60)	12 (60)
Poważne działania niepożądane – SAE	0	0
Zgony	0	0

Tabela 4. Rodzaje działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badania

Działania niepożądane	Lek testowany N (%)	Lek referencyjny N (%)
<b>Ogólne objawy</b>	<b>11 (55)</b>	<b>5 (25)</b>
Złe samopoczucie	9 (45)	4 (20)
Zmęczenie	0	2 (10)
Uczucie gorąca	1 (5)	0
Uczucie odprężenia	1 (5)	0
Ból	1 (5)	0
<b>Objawy ze strony układu nerwowego</b>	<b>7 (35)</b>	<b>9 (45)</b>
Zawroty głowy	2 (10)	4 (20)
Senność	3 (15)	3 (15)
Niedoczulica jamy ustnej	2 (10)	1 (5)
Parestezje jamy ustnej	1 (5)	2 (10)
Zaburzenia smaku	0	1 (5)
Hipestezja	0	1 (5)
<b>Objawy ze strony układu pokarmowego</b>	<b>3 (15)</b>	<b>1 (5)</b>
Dyspepsja	1 (5)	1 (5)
Nudności	1 (5)	1 (5)
Suchość w jamie ustnej	1 (5)	0
Obrzęk ust	1 (5)	0
<b>Objawy ze strony narządu słuchu i równowagi</b>	<b>2 (10)</b>	<b>1 (5)</b>
Szum w uszach	2 (10)	1 (5)



Badanie przeprowadzono w sposób typowy, zgodnie z zasadami GCP (*Good Clinical Practice*), metodą krzyżowej, randomizowanej próby, z postacią doustną lakozamidu po jednorazowym podaniu, w 2 etapach, z 7-dniowym okresem wypłukiwania metabolitów [tabela 1]. W badaniu wzięło udział 20, zdrowych ochotników rasy białej (11 mężczyzn, 9 kobiet), w wieku 18-55 (mediana 38,5 + 9), z BMI w przedziale 18,5-30 kg/m<sup>2</sup> (średnie BMI 25,41+2,46).

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 odstępstwami.

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



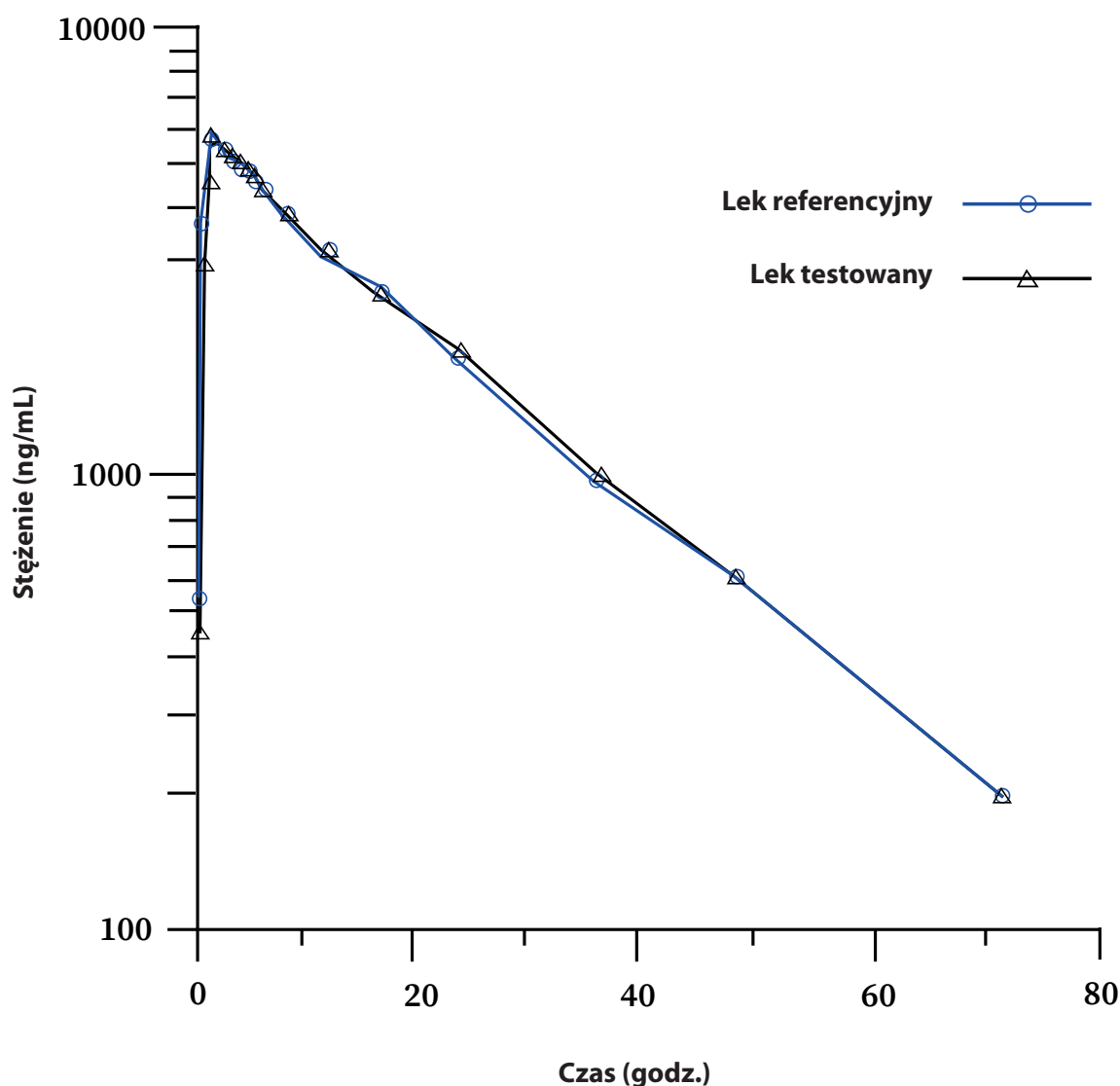
Badanie ukończyli wszyscy zakwalifikowani ochotnicy. W trakcie badania obserwowano łącznie 47 różnych zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu, przy czym 26 z nich pojawiło się w trakcie przyjmowania produktu testowanego, a 21 produktu referencyjnego [tabela 3]. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych i zgonów. Nikt nie przerwał badania z powodu objawów ubocznych.

Profil bezpieczeństwa badanego lakozamidu nie różnił się istotnie od leku referencyjnego [tabela 3].

Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi związanymi z lekiem było ogólne złe samopoczucie (w grupie testowanej u 9 pacjentów, w grupie z lekiem referencyjnym u 4) [tabela 4]. Ze strony układu nerwowego pacjenci skarżyli się na zawroty głowy, senność pare-



Rycina 1. Średnie geometryczne wyniki pomiarów stężenia w surowicy preparatu badanego i referencyjnego w czasie (profil logarytmiczny)



steższe w jamie ustnej. Do innych rzadziej występujących działań niepożądanych zaliczyć należy: dyspepsję, nudności. Te działania odnotowano u 5% osób w każdej z badanych grup. Suchość w jamie ustnej oraz obrzęk ust obserwowano u 5% osób przyjmujących lek testowany.

Tylko w grupie otrzymującej lek referencyjny zgłoszono zaburzenia smaku i hipestezję, czyli niedoczulicę [tabela 4].

**W oparciu o wyniki przedstawionego badania równoważności i biorąc pod uwagę niską zmienność wewnątrzsobniczą lakozamidu, można bezpiecznie stosować Zilibrę zamiast leku oryginalnego. Zamiana nie spowoduje nasilenia działań niepożądanych i nie wpłynie niekorzystnie na skuteczność terapii.**



#### Piśmiennictwo:

1. Lewek P, Kardas P. Leki generyczne: korzyści i ryzyko wynikające z zamiany. *Medycyna po Dyplomie* 2011; 20:48-54.
2. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch. Intern. Med.* 2006; 133:332-337.
3. World Health Organization, Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Support Series. Geneva, Switzerland: WHO; 1996:TRS 863.
4. US Food and Drug Administration, Center for Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug-products-general considerations 2002. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. Accessed January 11.2009.
5. Meyer MC. Generic drug product equivalence: current status. *Am J Manag Care* 1998; 4:1183-1189.
6. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003; 25: 2875-2890
7. Nakai K, Fujita M, Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi* 2000; 120:1193-1200.
8. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 1991; 337:1175-1180.
9. Crawford P, Feely M, Guberman A et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15:165-176.
10. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarem S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 548-552.
11. Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf.* 2000; 23:173-182.
12. Henderson JD, Esham RH. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001; 94:16-21.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zilibra, Pólpharma.
14. Vimpat SPC [product monograph] (date of revision January 2015). Retrieved on 2016/04/15, from electronic Medicines Compendium (eMC). <http://emc.medicines.org.uk>
15. Cawello W, Bonn R, Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. *Pharmacology* 2012; 90:40-46.



 **Zilibra**  
lakoamid

**NOWA SZTUKA LECZENIA,  
GDY Z EPILEPSJĄ MASZ DO CZYNIENIA**



 **polpharma**