

**Ocena biorównoważności
leku odtwórczego
apiksabanu – 2,5 mg, 5 mg
firmy Polpharma z lekiem
referencyjnym**

Ocena biorównoważności leku odtwórczego apiksabanu – 2,5 mg, 5 mg firmy Polpharma z lekiem referencyjnym

Wprowadzenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, non-vitamin K antagonists oral anticoagulants) stanowiło ogromny postęp, głównie dzięki bezpośredniemu działaniu na aktywne formy czynników krzepnięcia – IIa i Xa.

prof. dr hab. med. Marlena Broncel

*Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*



Apiksaban to lek przeciwzakrzepowy należący do grupy bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa. Jest stosowany w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków^[1], w leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)^[2] oraz zapobieganiu ich nawrotom^[3], w profilaktyce zakrzepicy po operacjach ortopedycznych (po wymianie stawu biodrowego lub kolanowego)^[4].

Zalety apiksabanu wiążą się z szybkim początkiem działania, krótkim okresem półtrwania w osoczu, efektem antykoagulacyjnym o małej zmienności międzyosobniczej i wewnątrzosobniczej, szerokim przedzia-

łem terapeutycznym, brakiem interakcji z dietą oraz z brakiem konieczności monitorowania efektu antykoagulacyjnego^[5, 6].

Właściwości farmakokinetyczne leku są dobrze poznane^[6, 7, 8]. Apiksaban wyróżnia się wysoką biodostępnością (około 50%), szybkim wchłanianiem (początek działania po 30 minutach, maksymalne stężenie osiąga po 3-4 h) oraz 12-godzinnym okresem półtrwania. Może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Wykazuje liniową formę farmakokinetyki; ekspozycja na lek zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Cechuje się podobnym zakresem działania po podaniu w formie rozkruszonej tabletki rozpuszczonej w 30 ml wody



jak po tradycyjnym zastosowaniu doustnie^[9]. Zaletą tej drogi podania jest możliwość wykorzystania w terapii u pacjentów wymagających założenia zgłębnika nosowo-żołądkowego^[10]. Objętość dystrybucji – V_d wynosi 21 litrów, co wskazuje na umiarkowaną penetrację do tkanek. Apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%, oznacza to, że nie jest łatwo usuwany w trakcie dializy^[11]. Specyfiką tego leku jest obecność licznych dróg eliminacji, przez co nie obciąża wyłącznie jednego narządu; jest wydalany drogami: wątrobową (w 75% z kałem), nerkową (w 25% z moczem). Apiksaban jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez enzym CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2J2^[12]. Około 25% dawki ulega metabolizmowi, reszta jest wydalana w postaci niezmienionej.

Zaletą farmakokinetyczną apiksabanu jest to, że jego stężenie w osoczu jest stosunkowo stabilne zarówno u pojedynczego pacjenta, jak i między różnymi osobami^[8]. Zmienność wewnątrzsobnicza wynosi 20%, co oznacza, że u tej samej osoby poziomy apiksabanu mogą się zmieniać maksymalnie o około 20% między różnymi pomiarami. Zmienność międzysobnicza wynosi zaś 30%. Ta różnica między pacjentami może wynikać z różnic w metabolizmie, masie ciała, funkcji nerek, interakcji lekowych. Taka umiarkowana zmienność sprawia, że apiksaban ma stabilny profil farmakokinetyczny i jego działanie jest przewidywalne przy regularnym jego dawkowaniu.

Korzystna liniowa, stabilna farmakokinetyka, niewielka zmienność międzysobnicza i wewnątrzsobnicza,

TABELA 1. 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	10.7	1623.39	1650.17	98.38	93.50-103.50
C _{max} ng/mL	14.2	176.67	184.79	95.61	89.40-102.25

duża biodostępność po podaniu doustnym niezależnie od pokarmu 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 GMP (*Good Medical Practice*).

Badanie biorównoważności biologicznej ma za zadanie potwierdzenie w warunkach *in vivo* właściwej jakości leku odtwórczego, na którą wpływ mogą mieć czynniki wynikające z odmiennej technologii wytwarzania. Należy wykazać podobieństwo dwóch parametrów farmakokinetycznych: AUC i maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max})^[13]. Badany lek generyczny uznaje się za biologicznie równoważny z oryginalnym produktem referencyjnym w przypadku, gdy porównywalne 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 C_{max} i AUC^[13]. Dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego wynika ze zmienności w odpowiedzi biologicznej wewnątrz, jak i międzysobniczej każdego człowieka.

Warunkami prawidłowo przeprowadzonego badania są: odpowiedni dobór i liczba ochotników, właściwe podawanie leków, odpowiednia liczba pobranych próbek, zachowanie okresu *wash-out* wynoszący minimum 10-krotność okresu półtrwania i monitorowanie bezpieczeństwa.

W celu określenia biorównoważności apiksabanu (tabletki powlekane 5 mg – firmy Polpharma) z odpowiednim lekiem innowacyjnym, referencyjnym (Eliquis – tabletki powlekane 5 mg – firmy Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG) wykonano badania farmakokinetyczne przez firmę Algorithme Pharma Inc w Kanadzie.

Badanie przeprowadzono w sposób typowy, zgodnie z zasadami GMP, metodą krzyżowej, randomizowanej, zaślepionej próby, z postacią doustną apiksabanu w dawce 5 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 podanego doustnie apiksabanu w dawce 5 mg.

W badaniu wzięło udział 26 zdrowych ochotników, w wieku 18-60 lat. Pacjenci przebywali na czczo co najmniej 10 h przed i 4 h po przyjęciu leku. Uczestnikom badania podawano doustnie jednorazowo 1 tabletkę 5 mg apiksabanu produktu testowanego lub referen-



cyjnego z zaleceniem wypicia po przyjęciu preparatu 240 ml wody. Wykonano 19 pomiarów stężeń apiksabanu w surowicy. Wyniki poddano stosownemu opracowaniu statystycznemu. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W tabeli 1 umieszczono porównanie parametrów biodostępności badanych preparatów. Nie wykazano statystycznie znaczących różnic w żadnym z ocenianych parametrów.

W oparciu o przedstawione wyniki należy stwierdzić, że apiksaban w dawce 5 mg firmy Polpharma jest lekiem biorównoważnym z preparatem oryginalnym i może być stosowany zamiennie.

Dwie dawki apiksabanu odtwórczego 2,5 mg i 5 mg są wytwarzane w tym samym procesie i przez tego samego producenta. Skład jakościowy wszystkich dawek tabletek powlekanych jest identyczny, z wyjątkiem obecności dwóch dodatkowych barwników (czerwony tlenek żelaza, czarny tlenek żelaza) w powłoczce tabletek o mocy 5 mg. Różnica ta nie ma żadnego znaczenia klinicznego. Skład ilościowy jest proporcjonalny, a farmakokinetyka apiksabanu wykazuje liniowość w zakresie dawek terapeutycznych. Badania rozpuszczania tabletek *in vitro* potwierdziły podobieństwo, dlatego też odstąpiono zgodnie z obowiązującymi procedurami rejestracyjnymi od wykonywania badania biorównoważności w przypadku apiksabanu w dawce 2,5 mg.

Piśmiennictwo

1. Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35:1864-1872.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *NEJM* 2013a:1-10.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for the extended treatment of venous thromboembolism. *NEJM* 2013b; 368:699-708.
4. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94-B:257-64.
5. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36:133-140.
6. Kubisz P, Stanciakowa L, Dobrotova M et al. Apixaban- metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metabolism* 2017; 18:609-621.
7. Cirincione B, Kowalski K, Nielsen J et al. Population pharmacokinetics of apixaban in subjects with nonvalvular atrial fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2018; 1-11.
8. Frost C, Nepal S, Wang J et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharm* 2013; 76:776-786.
9. Song Y, Chang M, Suzuki A et al. Evaluation of crushed tablet for oral administration and the effect of food on apixaban pharmacokinetics in healthy adults. *Clin Ther* 2016; 38:1674-1685.
10. Song Y, Wang X, Perlstein I et al. Relative bioavailability of apixaban solution or crushed tablet formulations administered by mouth or nasogastric tube in healthy subjects. *Clin Ther* 2015; 37:1703-1712.
11. Wang X, Tirucherrai G, Marbury TC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharm* 2016; 56:628-636.
12. Wang L, Zhang D, Raghavan N et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interactions potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping. Inhibition and induction studies. *Am Soc Pharm Exp Ther* 2010; 38:448-458.
13. Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. *Farm Pol* 2009; 65:834-838.

FARMACJA PRAKTYCZNA®

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagiela
Redaguje Zespół: Martyna Bieniek, Marta Gawrylik,
 Justyna Grudniak, Magdalena Kočańska,
 Michał Kwaśny, Marcin Lewandowski, Dorota Mołodecka,
 Joanna Ordańska-Kucińska, Dominika Petelicka-Puwalska,
 Anna Robak-Reczek, Jakub Sikorski.

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

NOWOŚĆ



Poltixa

apixaban

DLA DŁUŻSZEGO ŻYCIA



POLTI/2025/303



INFORMACJA
O PRODUKCIE DOSTĘPNA PO
ZESKANOWANIU KODU LUB
U PRZEDSTAWICIELA POLPHARMY

 polpharma