

**Ocena biorównoważności  
leku odtwórczego  
dapagliflozyny  
w dawce 10 mg  
firmy Polpharma S.A.  
z lekiem referencyjnym  
Forxiga firmy AstraZeneca**

# Ocena biorównoważności leku odtwórczego dapagliflozyny w dawce 10 mg firmy Polpharma S.A. z lekiem referencyjnym Forxiga firmy AstraZeneca

**Dapagliflozyna to lek z grupy flozyn o szerokim zastosowaniu w cukrzycy, w niewydolności serca niezależnie od frakcji wyrzutowej i przewlekłej chorobie nerek. Jest dobrze tolerowana, łatwa w stosowaniu (1×/dobę), a działania niepożądane są przewidywalne i możliwe do kontrolowania. Największa wartość kliniczna dapagliflozyny to udokumentowana w dużych randomizowanych badaniach redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego i nefroprotekcja niezależnie od statusu glikemicznego pacjenta<sup>[1, 2, 3]</sup>.**

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

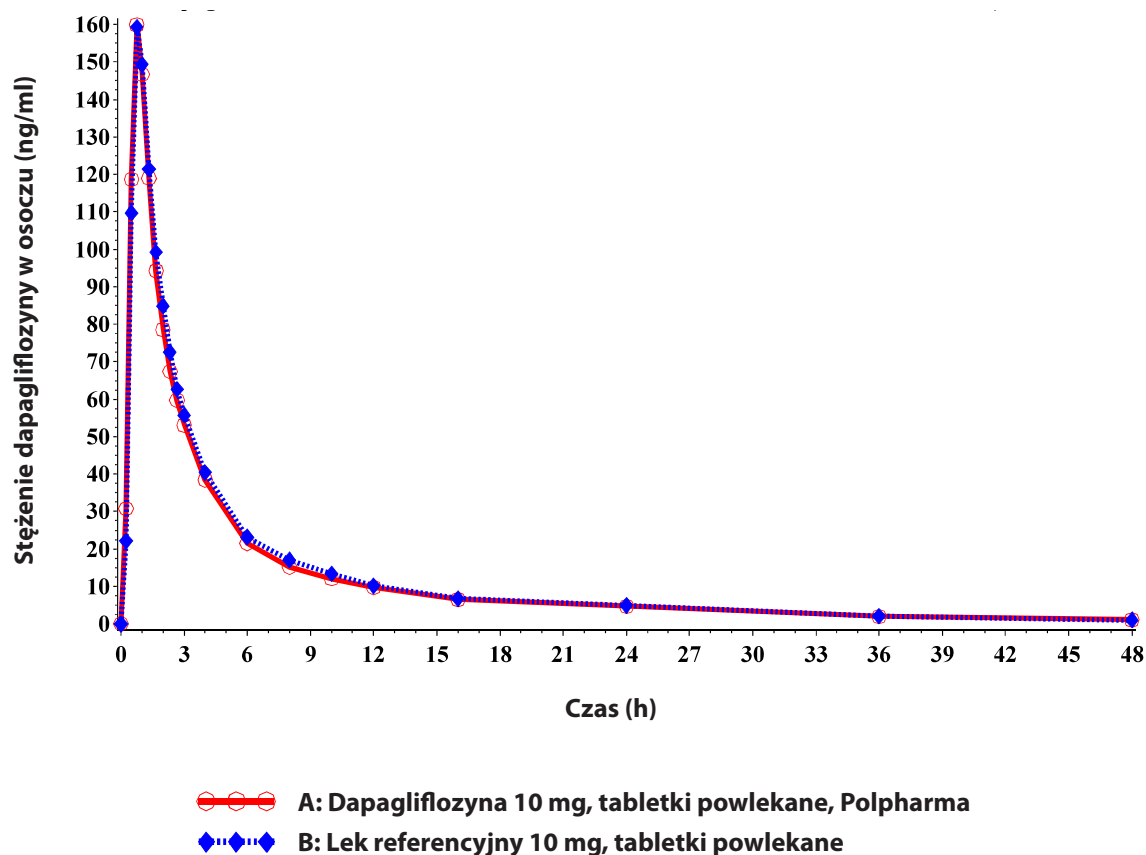


Dapagliflozyna po podaniu doustnym wchłania się stosunkowo szybko i dobrze, a jej biodostępność wynosi około 76%. Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{\max}$ ) osiąga się zwykle w ciągu jednej do dwóch godzin. Obecność pokarmu nie wpływa w istotny sposób na całkowitą ekspozycję na lek, choć posiłek bogaty w tłuszcz może nieco opóźnić czas osiągnięcia stężenia maksymalnego ( $T_{\max}$ ) i obniżyć wartość  $C_{\max}$ , co jednak nie ma znaczenia klinicznego. Objętość dystrybucji wynosi około 118 litrów, a ponad 90% leku wiąże się z białkami osocza. Lek jest metabolizowany głównie w wątrobie i nerkach przez enzym UGT1A9 do nie-

aktywnego glukuronidu. Udział cytochromów P450 w tym procesie jest minimalny, dzięki czemu dapagliflozyna cechuje się niewielkim potencjałem interakcji lekowych zależnych od tego układu. Okres półtrwania wynosi przeciętnie 12 do 13 godzin, co pozwala na wygodne stosowanie raz na dobę. Z organizmu jest wydalana przede wszystkim w postaci metabolitów wraz z moczem<sup>[4, 5]</sup>.

Farmakokinetyka dapagliflozyny ma charakter liniowy w zakresie dawek terapeutycznych od 5 do 25 miligramów, a stan stacjonarny osiągany jest po czterech do

**RYCINA 1: Wykres średniego stężenia dapagliflozyny w osoczu w zależności od czasu dla metod leczenia A i B – skala liniowa / A: n = 35 / B: n = 35**



pięciu dniach regularnego stosowania. Wpływ wieku i płci na jej losy w ustroju jest nieznaczny, natomiast w przypadku niewydolności nerek obserwuje się zwiększoną ekspozycję na lek, choć paradoksalnie skuteczność glukozuryczna maleje z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej. W niewydolności wątroby o umiarkowanym nasileniu stężenia dapagliflozyny w osoczu mogą być wyższe, ale zmiana ta z reguły nie wymaga modyfikacji dawkowania. Dzięki takim właściwościom farmakokinetycznym dapagliflozyna jest lekiem o przewidywalnym profilu, dobrze dopasowanym do codziennego stosowania w terapii przewlekłej<sup>[4, 5]</sup>.

Celem pierwszorzędowym w badaniu biorównoważności była ocena porównawcza biodostępności pomiędzy:

- **Dapagliflozyną 10 mg**, w postaci tabletek powlekanych (Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska) – lek badany – leczenie A;
- **Forxiga® 10 mg** w postaci tabletek powlekanych (AstraZeneca AB, Szwecja; produkt z Irlandii) leczenie B;
- **Forxiga® 10 mg**, tabletki (AstraZeneca Canada Inc., Kanada; produkt z Kanady) – leczenie C, po podaniu pojedynczej dawki u zdrowych ochotników w warunkach na czczo.

TABELA 1: Podsumowanie badania biorównoważności dapagliflozyny w postaci tabletki powlekanej w dawce 10 mg

| Parametr                 | Zmienność wewnątrz-osobnicza (%) | Średnia geometryczna po transformacji logarytmicznej |                      | T/R Iloraz (%) | (90% przedział ufności) |
|--------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|
|                          |                                  | Lek badany (A)                                       | Lek referencyjny (B) |                |                         |
| AUC <sub>t</sub> ngxh/mL | 5                                | 581.086                                              | 604.437              | 96.14          | 94.28-98.03             |
| C <sub>max</sub> ng/mL   | 15                               | 164.190                                              | 172.860              | 94.98          | 89.44-100.87            |

Celem drugorzędowym była ocena bezpieczeństwa i tolerancji badanych produktów leczniczych. Badanie miało charakter: zaślepiiony, randomizowany, trójkresowy, trójkłowy, w schemacie trójsekwencyjnym, typu crossover. Populacją badaną byli zdrowi, niepalący ochotnicy (mężczyźni i kobiety), wieku 18-55 lat, BMI 18,5-30 kg/m. Stan zdrowia został potwierdzony badaniem przesiewowym (wywiad, badanie fizykalne, EKG, badania laboratoryjne, parametry życiowe); wyniki badań przesiewowych: brak obecności kotyniny (metabolit nikotyny) i narkotyków w moczu; u kobiet dodatkowo – ujemny wynik testu ciążowego (hCG).

W każdym okresie podawano pojedynczą, doustną dawkę badanego lub referencyjnego produktu po co najmniej 10-godzinny poście. Okres wypłukiwania wyniósł 7 dni pomiędzy podaniami. Próbkę krwi na farmakokinetykę pobierano (PK) do 48 godzin.

Analizę parametrów farmakokinetycznych wykonano metodą niekompartmentową. W ocenie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę częstość, nasilenie i charakter zdarzeń niepożądanych (AE).

Zgodnie z zaleceniami europejskimi przyjęto dopuszczalne odchylenia w wartościach parametrów farmakokinetycznych dla leku generycznego, w stosunku do leku

oryginalnego, w granicach od 80 do 125% przy 90% przedziale ufności dla C<sub>max</sub> i AUC<sup>[6]</sup>. Dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego wynika ze zmienności w odpowiedzi biologicznej wewnątrz, jak i międzypersonalnej każdego człowieka<sup>[6]</sup>.

Do badania zrandomizowano 36 osób, przy czym 1 osoba z przyczyn osobistych zrezygnowała ostatecznie z udziału. Zgłoszono 18 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) u 10 osób (27,8%). Najczęściej występujące działanie niepożądane: ból głowy (6 zdarzeń u 5 osób, 13,9%). Wszystkie zdarzenia miały charakter łagodny. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (SAE). Nikt nie przerwał badania z powodu AE.

Na rycinie 1 przedstawiono średnie 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 niewielkim nieistotnymi statycznie odchyleniami.

W tabeli 1 umieszczono porównanie wartości parametrów biodostępności badanych preparatów. Nie wykazano statystycznie znaczących różnic w żadnym z ocenianych parametrów farmakokinetycznych.



### Wnioski

**1** 90% CI dla AUCt i  $C_{max}$  dapagliflozyny (badany vs. produkt referencyjny) mieściły się w zakresie równoważności biologicznej 80,00-125,00% (porównanie A vs. B).

**2** Brak istotnych różnic w  $T_{max}$  ( $p = 0,9773$ ).

**3** Produkt testowy (Dapagliflozyna 10 mg, Polpharma) wykazał równoważne tempo i stopień wchłaniania w porównaniu z produktem referencyjnym 1 (Forxiga® 10 mg, AstraZeneca AB, Szwecja; produkt z Irlandii) u zdrowych ochotników w warunkach na czczo. Wszystkie badane produkty lecznicze były dobrze tolerowane.

**4** W oparciu o przedstawione wyniki należy stwierdzić, że dapagliflozyna w dawce 10 mg firmy Polpharma jest lekiem biorównoważnym z preparatem Forxiga AstraZeneca AB, Szwecja; produkt z Irlandii) i może być stosowana zamiennie.

### Piśmiennictwo

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
3. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
4. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, Zhang W, Pfister M, Menon S, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):17-27.
5. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Dapagliflozin. *Hosp Pharm.* 2014;49(9):824-835.
6. Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. *Farm Pol* 2009; 65:834-838.

**NOTATKI:****FARMACJA PRAKTYCZNA®**

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagielak

Redaguje Zespół: Martyna Bieniek, Marta Gawrylik,  
Justyna Grudniak, Magdalena Kochańska,

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

 **Diaflix<sup>®</sup>**  
Dapagliflozinum

Wyprodukowany w Polsce

Nowoczesny lek odpowiadający  
na potrzeby pacjenta

CUKRZYCA TYPU 2

SERCE

NERKI



Informacja o produkcie dostępna  
po zeskanowaniu kodu lub  
u Przedstawiciela Polpharmy

 **polpharma**