

# Являются ли препараты с одним международным непатентованным наименованием (МНН) взаимозаменяемыми? Анализ международного опыта на примере циклоспоринов

Плавинский С. Л.

ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Россия

Проведен анализ отношения к заменяемости препаратов по международному непатентованному наименованию (МНН) в различных странах на примере циклоспоринов. Показано, что нормативное регулирование такой замены варьирует от одной страны к другой, однако в большинстве стран решение о замене предоставляется врачу. Профессиональные ассоциации возражают против автоматической замены циклоспоринов по МНН, даже несмотря на то, что европейские регуляторы предъявляют более жесткие, чем обычно, требования к биоэквивалентности этих препаратов.

**Ключевые слова:** воспроизведенные лекарственные средства, биоэквивалентность, циклоспорин, правовое регулирование обращения лекарственных средств

В последнее время в Российской Федерации было принято несколько нормативно-правовых актов, направленных на стимулирование замены оригинальных препаратов на их воспроизведенные аналоги. В их числе можно упомянуть внесенные в 2012 году поправки в Федеральный закон от 21.07.2005 N 94-ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд», которые установили требования к указанию в документации об аукционе международных непатентованных наименований (МНН); аналогичные положения вступающего в силу с 1 января 2014 года Федерального закона N 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», а также Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». При этом в отношении лекарственных средств с одним и тем же МНН имеется множество недопониманий. Хотя специалистам очевидно, что, например, препараты длительного высвобождения, содержащие вещество «нитроглицерин» принципиально отличаются по характеру применения от сублингвальных капсул с нитроглицерином, правоприменителям это не всегда понятно. Как отмечается в определении Ленинградского областного суда от 13.12.2012 N 33-5415/2012 «все зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные средства, имеющие одно МНН, имеют одинаковую химическую структуру, состав,

лекарственную форму и технические характеристики. Таким образом, все зарегистрированные в РФ лекарственные средства, имеющие определенный МНН, являются взаимозаменяемыми, то есть могут применяться по одним и тем же показаниям на одной группе больных с одинаковым терапевтическим эффектом». По этой причине важно представлять себе, как решается проблема заменяемости препаратов в других странах, прежде всего препаратов с узким терапевтическим диапазоном, что будет проиллюстрировано на примере циклоспоринов.

Вопрос взаимозаменяемости лекарственных средств является важным компонентом лекарственного обеспечения населения страны. Одно лекарство можно заменять, без вреда для пациента, на другое, если оно является терапевтическим аналогом. С общетеоретической точки зрения все лекарственные средства (ЛС) должны отвечать требованиям качества, безопасности и эффективности. Как отмечает В.Л. Дорофеев в «Российской газете» (20/12/2011<sup>1</sup>), «категория "качество" является чисто фармацевтической проблемой и отражает соответствие лекарственного средства требованиям нормативной документации по показателям идентичности содержимого упаковки, по содержанию примесей и по содержанию действующего вещества (или веществ – если препарат комбинированный)», тогда как критерии безопасности и эффективности являются медико-биологическими. Для того, чтобы препарат был качественным он должен соответствовать фармакопейной статье, и производиться по стандартам Качественной Производственной Практики (Good Manufacturing Practice, GMP), которая будет гарантировать воспроизводимость состава ЛС от серии к серии. Соответственно, если в постоянстве состава препарата можно быть уверенным, то при изучении возможности замены одного препарата на другой возникает вопрос о соответствии показателей эффективности и безопасности. В настоящий момент существует несколько подходов к определению соответствия показателей эффективности и безопасности:

1. Признание наличия эквивалентности препаратов на основании клинических испытаний качественных препаратов с использованием критериев эффективности и безопасности;
2. Признание наличия эквивалентности препаратов на основании клинических испытаний качественных препаратов с изучением создаваемых в месте действия препарата концентраций фармакологической субстанции (исследования биоэквивалентности) на основе предположения о том, что в таком случае терапевтическая эквивалентность с обязательностью вытекает из биоэквивалентности;

<sup>1</sup> <http://www.rg.ru/2011/12/20/farm.html>

3. Признание наличия эквивалентности препаратов на основании лабораторных исследований профилей растворимости качественных препаратов на основе предположения о том, что в таком случае биоэквивалентность с обязательностью вытекает из одинаковых профилей растворимости, а терапевтическая эквивалентность с обязательностью вытекает из биоэквивалентности.

Очевидно, что кроме (1) остальные способы доказательства терапевтической эквивалентности базируются на допущениях и именно их нарушение и подрывает, в ряде случаев, возможность осуществления замены препаратов. Поэтому решение вопроса о взаимозаменяемости циклоспоринов зависит от того, можно ли их считать легко взаимозаменяемыми или нет.

При этом, обсуждая вопрос взаимозаменяемости препаратов, в особенности в условиях государственных закупок, необходимо указать на то, что закупка по МНН<sup>2</sup> (как альтернатива закупке по торговому наименованию), означает, что один и тот же пациент (в частности, после пересадки органа) может в один период времени принимать один препарат, а в другой период времени – другой. Подобная особенность организации лекарственного обеспечения носит название генерического замещения. Задачей генерического замещения является обеспечение пациента наиболее дешевым в настоящий момент из имеющихся препаратов (экономия бюджетных средств/средств страховщика), однако такое замещение не должно приводить к ухудшению качества лечения.

При анализе проблем, возникающих при использовании генерического замещения, и, тем более, замещения по МНН, возникает ряд проблем, часть из которых решена в других странах путем создания списков для генерического замещения, а часть так и ожидает своего решения. Все проблемы можно условно разделить на несколько групп:

- проблемы, связанные с активными компонентами (производство и контроль качества);
- проблемы, связанные с определением биоэквивалентности (ширина приемлемого диапазона различий, при котором препараты считаются эквивалентными; показатели, которые учитываются при определении эквивалентности);
- проблемы, связанные с «неактивными» компонентами лекарственного вещества;
- отсутствие терапевтической эквивалентности (взаимозаменяемости).

---

<sup>2</sup> Или по спискам взаимозаменяемости

## Проблемы, связанные с активными компонентами

На этой проблеме длительно останавливаться не приходится ввиду принципиальных различий в этом отношении между Российской Федерацией и развитыми странами, которые активно используют генерическое замещение. Все развитые страны требуют, чтобы препараты, находящиеся в гражданском обороте на их территории были выпущены в соответствии со стандартами GMP. В Российской Федерации эти стандарты официально должны вступить в действие с 1 января 2014 года, однако пока не совсем понятно, как будет контролироваться соблюдение правил GMP. Как отметил в интервью «Фармацевтическому вестнику» 03/10/2013 директор Департамента химикотехнологического комплекса и биоинженерных технологий Минпромторга России Сергей Цыб, «все предприятия, которые имеют лицензию на производство лекарственных средств, будут проверяться в плановом порядке. С 1 января 2014 года наличие лицензии будет означать, что предприятие, в том числе, должно работать по правилам GMP». При этом в РФ имеются два стандарта по GMP (оба рекомендательные<sup>3</sup>), и при этом предложения по введению внешнего инспектората Мипромторг пока только готовит<sup>4</sup>.

Однако даже в США наблюдаются проблемы с заменяемыми лекарственными средствами. В 2012 году FDA запретила поставлять в США препараты, сделанные на заводах Paonta Sahib и Dewas в Индии для компании Ranbaxy, а в сентябре 2013 года аналогичное решение было принято в отношении завода в Mohali, также в Индии<sup>5</sup>. Причиной явилось нарушение правил GMP, что приводило к значительной вариабельности качества производимой продукции, причем ранее фирма призналась, что, зная о нарушениях GMP и выявленных проблемах с качеством лекарства (не был пройден тест растворимости), препарат продолжал поставляться<sup>6</sup>. При этом для производства использовалась субстанция с завода, не прошедшего сертификацию по GMP, а для сокрытия проблем данные исследований подделывались и записи подменялись<sup>7</sup>. В другом случае инспекция завода в городе Chikalhana (Индия), принадлежащем компании Wockhardt Ltd в 2013 году, также обнаружила значимые проблемы с производством качественных лекарств, включавшие значительный грибковый рост в помещениях для хранения исходных материалов, нарушение температурного режима хранения субстанций и готовых лекарственных форм, отсутствие тестирования образцов, а также тот факт, что в ряде случаев сотрудники не записывали полученные при измерениях результаты, а полагались на память<sup>8</sup>.

<sup>3</sup> <http://www.rg.ru/2013/02/28/standarty.html>

<sup>4</sup> <http://www.minpromtorg.gov.ru/press/publications/121>

<sup>5</sup> <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm368445.htm>

<sup>6</sup> <http://www.justice.gov/opa/pr/2013/May/13-civ-542.html>

<sup>7</sup> <http://www.drugregulations.org/2013/06/another-ranbaxy-plant-in-trouble-over.html>

<sup>8</sup> <http://www.bloomberg.com/news/2013-09-27/urine-spills-staining-image-of-wockhardt-s-generic-drugs.html>

В условиях отсутствия качественного, стабильного от партии к партии, производства ЛС говорить о предсказуемости эффекта сложно, поскольку клинический результат, полученный на одной партии лекарства, может оказаться отличным от результата на другой. Замещение препарата, производимого на основании стандартов GMP на препараты, производимые вне этих стандартов, производиться не может, поскольку результат в таком случае будет просто непредсказуемым.

## Проблемы, связанные с тестированием биоэквивалентности

Теоретически концепция биоэквивалентности является достаточно привлекательной. Если в адекватно организованных исследованиях было показано, что воспроизведенное ЛС обеспечивает такую же концентрацию фармацевтически активной субстанции в месте ее действия, как и оригинальный продукт, то сомневаться в одинаковом терапевтическом действии вряд ли приходится. Чаще всего для оценки концентрации активной субстанции используются два показателя – площадь под кривой время-концентрация (AUC), которая дает исследователям информацию об общем количестве вещества, поступившем в организм и  $C_{max}$ , максимальная концентрация препарата в среде (крови, сыворотке, плазме), достигнутая после однократного введения препарата. Использование этих двух показателей базируется на наиболее распространенной фармакокинетической модели, согласно которой этих двух параметров достаточно, чтобы описать всю кинетику всасывания, распределения и выведения препарата из организма. Основные проблемы связаны с:

1. Определением численных показателей, которые скрываются за описательным показателем «такая же концентрация», т.е. с определением пределов возможных различий в концентрации;
2. Ситуацией, когда кинетика не подчиняется простой модели.

## Определение возможных различий в концентрации

Обычно под словами «такая же концентрация» скрывается статистическая оценка результатов клинического испытания, когда истинное (популяционное) значение с 90% вероятностью (определяемое по доверительному интервалу) находится в пределах от 80% до 125% ( $1/80\%=125\%$ ). Здесь следует обратить внимание на следующее. Доверительный интервал является 90%, соответственно, по определению, 10% не биоэквивалентных воспроизведенных лекарственных

средств будут признаны биоэквивалентными. Далее, большинство стран требуют сравнения с оригинальным препаратом, соответственно, на рынок могут попасть средства, эффективная концентрация которых составляет 80% от оригинального препарата и те, у которых концентрация составляет 125% от оригинального препарата. Соответственно, один воспроизведенный препарат будет отличаться от другого воспроизведенного препарата по концентрации на 56%, нарушая все принципы биоэквивалентности. Отсюда следует важное правило, что воспроизведенные препараты являются биоэквивалентными оригинальному, но не друг другу. Хотя обычно утверждается, что различия в реальности очень малы, это не всегда справедливо. Так, например, если разрешенный в Великобритании препарат Carimune<sup>9</sup> имел коэффициент для  $C_{max}$  101,9% и для AUC 95,8%, Capsorin – 101,9% и 95,8%, то в одном исследовании Deximune для  $C_{max}$  отношение составляло 113% (с доверительным интервалом 105-122%), а в другом – 85% (с доверительным интервалом 76-96%), а для AUC отношения составляли 106% и 93%<sup>10</sup>. Фактически получалось, что последний препарат может давать разброс по  $C_{max}$  в 33%. Опубликованные протоколы FDA<sup>11</sup> показывают, что при проверке биоэквивалентности циклоспорина фирмы Eon были установлены следующие значения показателей биоэквивалентности – для AUC (log-трансформированной) доверительный интервал составил 84,5%-96,1%, для  $C_{max}$ : 80,0-94,4%. Поскольку диапазон укладывался в рамки 80%-125% был сделан вывод о биоэквивалентности воспроизведенного препарата оригинальному, произведенному фирмой Новартис и в первом квартале 2000 года фирма получила разрешение производить АВ-копию препарата Neoral. При этом почти 40% пациентов, получавших воспроизведенный препарат имели значения ниже 80% для  $C_{max}$  и два индивида имели концентрацию, составлявшую менее, чем 40% от концентрации оригинального препарата [1].

По этой причине, например, ряд агентств (табл. 1) устанавливает для препаратов с узким терапевтическим диапазоном иные границы приемлемости данных исследований биоэквивалентности, нежели 80-125%.

**Таблица 1. Критерии биоэквивалентности**

Агентство	Обычные критерии биоэквивалентности	Рекомендованные критерии биоэквивалентности для ЛС «критической дозы»	Лекарственные средства, рассматриваемые как ЛС с узким терапевтическим диапазоном (ЛСУТД)
Канада – Health Canada	AUC – 90% доверительный интервал (ДИ) для отношения воспроизведенный препарат/	Как для AUC, так и для $C_{max}$ – 90% ДИ для T/R находится в пределах: AUC: 90-112% $C_{max}$ : 80-125%	Циклоспорин, Дигоксин, Флекаинид, Литий, Фенитоин, Сиролимус, Теофиллин, Варфарин

<sup>9</sup> Для пример приводятся не тощачковые значения

<sup>10</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003593.pdf)

<sup>11</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2000/65017a\\_Cyclosporine\\_bioeqr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/65017a_Cyclosporine_bioeqr.pdf)

	референсный препарат (T/R) должен находиться в пределах 80-125%		
Европейский Союз – ЕМА	Как для AUC, так и для C <sub>max</sub> – 90% ДИ для T/R находятся в диапазоне 80-125%	90% ДИ для T/R находятся в пределах: AUC: 90.00-111.11% C <sub>max</sub> : 90.00-111.11% Требование использовать суженный интервал для C <sub>max</sub> применяется, если C <sub>max</sub> особенно значимо для безопасности, эффективности или мониторинга концентрации ЛС	Списка нет, индивидуальное принятие решения для каждого конкретного ЛС
Япония – NHNS	Как для AUC, так и для C <sub>max</sub> – 90% ДИ для T/R должны находиться в пределах 80-125%	Критерии приемлимости для AUC и C <sub>max</sub> не меняются; однако, если не эквивалентны профили растворимости ЛС с более низким содержанием фармацевтической субстанции или ЛС относится к группе модифицированного высвобождения, необходимо выполнять исследования <i>in vivo</i>	В списке 26 препаратов: Апринди́н, Кармазепин, Клиндамицин, Клоназепам, Клонидин, Циклоспорин, Дигитоксин, Дигоксин, Дизопирамид, Этинил эстрадиол, Этосуксимид, Гуанетидин, Изопреналин, Литий, Метотрексат, Фенобарбитал, Фенитоин, Празосин, Примидон, Прокаинамид, Хинидин, Антидиабетические средства группы сульфонилмочевины (ацетогексамид, глибенкламид, гликлазид, гликопирамид, толазамид, толбутамид), Такролимус, Производные теofilлина (амиофиллин, теофиллин холин, дипрофиллин, проксифиллин, теофиллин), Вальпроевая кислота, Варфарин, Зонисамид, Глибузол,

Согласно американскому законодательству (21 CFR 320.33(c)) лекарства с узким терапевтическим диапазоном (ЛСУТД) определяются следующим образом:

- имеется менее, чем двукратное различие в медианной летальной дозе (LD<sub>50</sub>) и медианной эффективной дозе (ED<sub>50</sub>) или;
- имеется менее, чем двухкратные различия между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови;

- безопасное и эффективное использование лекарственного средства требует тщательного титрования и мониторинга пациента.

При этом в США нет федерального списка ЛСУТД, также как нет и иных границ биоэквивалентности. Однако, понимая некоторую ограниченность такого подхода, специалисты FDA предлагают изменить определение ЛСУТД вместе с подходами определения биоэквивалентности, так, чтобы гармонизировать их с имеющимися в Европе. Предлагается под ЛСУТД понимать ЛС, для которых небольшие различия в дозе или концентрации в крови могут привести к дозо- и концентрационно- зависимым серьезным нарушениям терапевтической эффективности или другим нежелательным явлениям. Под серьезными явлениями понимаются длительно существующие или необратимые, или медленно обратимые, или жизнеугрожающие явления, возможно приводящие к госпитализации, инвалидности или смерти.

ЛСУТД обычно имеют следующие характеристики:

- Крутой градиент связи доза-эффект в пределах обычного диапазона доз или небольшой промежуток между эффективной концентрацией ЛС и концентрацией, связанной с выраженной токсичностью;
- Требуют терапевтического мониторинга концентрации ЛС на основе фармакокинетических или фармакодинамических показателей для обеспечения безопасного и эффективного использования ЛС;
- Имеют малую внутрисубъектную вариабельность концентрации.

Рекомендованные пределы для биоэквивалентности ЛСУТД:

- пределы биоэквивалентности будут меняться в зависимости от внутрисубъектной вариабельности референтного продукта («reference-scaled ABE»))
- если референтная вариабельность  $\leq 10\%$ , тогда пределы биоэквивалентности масштабируются по референтному препарату и оказываются уже, чем 90-111.11%
- если референтная вариабельность  $> 10\%$ , тогда пределы биоэквивалентности масштабируются по референтному препарату и оказываются шире, чем 90-111.11%, но не могут превышать 80-125%



- данное предложение способствует разработке ЛС с низкой вариабельностью

## Возможность того, что кинетика не подчиняется простой модели

Регуляторные агентства, в частности Европейское агентство по разрешению лекарственных средств (ЕМА) опираются на относительно простые фармакокинетические модели при аргументировании возможности замены препаратов на основании сформулированных ими критериев. Вот, например, как обосновывается возможность замены признанных биоэквивалентными генериков циклоспорина: *«Поскольку принятое во всем мире определение ЛСУТД отсутствует, Европейское агентство по разрешению лекарственных средств (ЕМА) выдает разрешения на основании индивидуального анализа конкретного случая. Критерии приемлемости для воспроизведенных иммуносупрессантов<sup>12</sup>, таких как циклоспорин, составляет для  $AUC$  и  $C_{max}$  90-111%. Ввиду того, что микроэмульсионная форма препарата Neoral, которая обеспечила значимое увеличение предсказуемости абсорбции и уменьшила зависимость от приема пищи в сравнении с предшествующим препаратом Sandimmune, биоэквивалентность должна быть продемонстрирована в тощачковом состоянии и при приеме пищи. Часто высказываемое неправильное допущение заключается в том, что, хотя  $AUC$  и  $C_{max}$  воспроизведенного и оригинального иммуносупрессивного ЛС могут быть одинаковыми, могут наблюдаться определенные критические различия в кривой концентрация-время. Этот аргумент использовался в дебатах вокруг циклоспорина, для мониторинга и коррекции дозы которого используются концентрации через два часа после приема ( $C_2$ ) перед приемом новой дозы ( $C_{trough}$ ) [2]. Однако, для препаратов с немедленным высвобождением, таких, как циклоспорин, фармакокинетика после первоначального всасывания из желудочно-кишечного тракта определяется только свойствами фармакологически активной субстанции. Поскольку эта субстанция идентична для оригинального и воспроизведенного ЛС, различия в  $C_2$  или  $C_{trough}$ , несмотря на сравнимые  $AUC$  и  $C_{max}$ , продемонстрированные при проверке биоэквивалентности, представляются крайне маловероятными [3]»*. Кроме того, отмечается, что действие большинства фармацевтических субстанций базируется на законе действующих масс и, поскольку в таком случае система является нелинейной, изменение концентрации в пределах 80-125% означает, что если исходно веществом были заняты 50% рецепторов, то изменения занятости рецепторов составит всего лишь

12 European Medicines Agency. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party. 2013. Адрес в Интернет: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002963.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf)

± 6%, тогда как если терапевтическая доза приводит к занятости 90% рецепторов реальные изменения занятости составят всего лишь 2%<sup>13</sup>.

В реальности эта точка зрения базируется на принятии того, что эффекты препарата в организме описываются относительно простой фармакокинетической моделью, которая использовалась для принятия решения об отборе показателей для исследований биоэквивалентности, а также что она одинакова у здоровых добровольцев, которых использовали для тестирования биоэквивалентности (однодозовом) и пациентов после пересадки, например почек. Если данная аксиома ставится под сомнение, вся аргументация рассыпается. Ведь вполне можно предположить, что фармакокинетические параметры в определенных группах пациентов будут отличаться от таковых у здоровых добровольцев, что может привести к различиям в фармакокинетике оригинального и воспроизведенного препаратов при реальном использовании лекарств. Al Wakeel и соавт. сравнили биоэквивалентность препаратов Neoral и Sigmasporin Microral на 42 пациентах после пересадки почек и пришли к выводу, что они биоэквивалентны [4]. Roza и соавт. [5] сравнили фармакокинетические параметры у 50 пациентов после трансплантации почек, получавших циклоспорин А в виде препарата Neoral и в виде биоэквивалентного ему препарата Gengraf. Они не нашли статистически достоверных различий между двумя препаратами (точнее, между Neoral на 14 дне и Gengraf на 28 дне). Однако их данные показывают, что перевод пациентов с препарата Neoral на Gengraf приводил к более низкой концентрации препарата в крови –  $C_{max}$  составило 0,91 (90%ДИ=0,85-0,97), а AUC – 0,96 (90%ДИ= 0,92-0,99). Хотя формально доверительные интервалы находились в пределах биоэквивалентности легко заметить, что перевод с оригинального препарата на воспроизведенный сопровождался 5-10% снижением фармакокинетических параметров. В 1998 году на основании испытаний биоэквивалентности на здоровых добровольцах на рынок США был допущен препарат SangCyа, являвшийся аналогом препарата Neoral. Однако позже выяснилось, что здоровые добровольцы, которые запивали воспроизведенный препарат яблочным соком, абсорбировали на 20-30% меньше лекарственного средства, а вот абсорбция препарата Neoral в условиях применения яблочного сока не страдала [6]. По этой причине препарат был отозван с рынка, как не имеющий биоэквивалентности. Аналогичным образом не было найдено биоэквивалентности между препаратом Neoral и другим препаратом циклоспорина А (Cicloral [7]). В 2006 году Qazy и соавт. [8] проанализировали эффект от перевода 73 пациентов с препарата Neoral на Gengraf. 13 пациентам ((18%) потребовалось изменение дозировки препарата на второй неделе терапии, поскольку  $C_{max}$  у них достоверно повысилось (289 нг/мл в сравнении с 234 нг/мл). После корректировки дозы различия были устранены. Соответственно, имеющиеся в литературе данные о возможности однозначного

13 [http://www.patientenanwalt.com/fileadmin/dokumente/04\\_publicationen/expertenletter/patient/Generika\\_Baumgaertel\\_Expertenletter\\_Patient.pdf](http://www.patientenanwalt.com/fileadmin/dokumente/04_publicationen/expertenletter/patient/Generika_Baumgaertel_Expertenletter_Patient.pdf)

переноса данных со здоровых добровольцев на пациентов после пересадки органов являются конфликтующими. При возникновении таких дебатов важно иметь экспериментальные данные по терапевтической эквивалентности разных препаратов. Первые данные, которые, однако, неоднократно критиковались за методологию сбора, относятся к оценке ретроспективных результатов изучения данных о пересадки почек в рамках Collaborative Transplant Study. Этот анализ показал, что лица, получавшие воспроизведенный циклоспорин могут иметь сниженную 1-годовалую выживаемость в сравнении с теми, кто получал оригинальный препарат. Из 17 198 пациентов после пересадки трупной почки в 1998-2000 годах, выживаемость трансплантата составила примерно 90% у 16 801 пациентов, получавших оригинальный препарат в сравнении с 80% у 397 пациентов, получавших воспроизведенный. Стратификация по географическому региону для снижения вероятности систематической ошибки продемонстрировала тенденцию к неблагоприятным результатам для воспроизведенного препарата во всех изученных регионах.

Со своей стороны, пытаясь ответить на вопрос о терапевтической эквивалентности Carnahan и Cooper [9] проанализировали результаты перевода 41 пациента с препарата Neoral на Gengraf и не нашли принципиальных различий в фармакокинетических параметрах, а также частоте отторжения трансплантата или побочных эффектах за 18 недель наблюдения. Не было замечено различий по клиническим исходам между пациентами на воспроизведенном препарате и препарате Neoral в исследовании, выполненном на 37 пациентах в Индии [10]. С другой стороны, на значительно большей группе пациентов – 188 человек – Taber и соавт. [11] показали, что пациенты, которые были переведены на препарат Gengraf со значительно большей частотой имели доказанную биопсией острую реакцию отторжения (39% против 25%), с большей вероятности у них отмечалась повторная реакция отторжения (13% против 4%) и у них была отмечена большая вариабельность пиковой концентрации циклоспорина. Таким образом, однозначно утверждать, что биоэквивалентность воспроизведенного препарата равноценна терапевтической эквивалентности, нельзя. Не случайно, поэтому, Helderman и соавт. [12] проанализировав все расходы системы здравоохранения на лечение пациентов оригинальным и воспроизведенными препаратами циклоспорина обнаружили противоположные ожидаемым регуляторами и страховщиками различия. Всего были проанализированы расходы на лечение 227 случаев трансплантации почки между 1996 и 2004 годами, из которых 183 получали оригинальный препарат, а 44 – воспроизведенный. В результате было установлено, что расходы на лечение пациентов воспроизведенным препаратом были значимо выше, причем основным источником повышенных расходов были расходы на дополнительную иммуносупрессивную терапию.

## Проблемы, связанные с неактивными компонентами

«Неактивные» компоненты лекарственного средства обеспечивают его доставку до места связывания, стабилизируют активное вещество и, достаточно часто, регулируют скорость высвобождения. Как отмечалось выше, считается, что если проведены исследования биоэквивалентности, которые показали, что фармакокинетика оригинального продукта и воспроизведенного не отличаются, то эффективность и безопасность двух препаратов также является аналогичной. Однако это не обязательно будет так, например, если компонентом одного препарата является лактоза, тогда как в другом его нет, то профиль безопасности, ввиду возможного наличия непереносимости лактозы у пациента, будет различным.

Как известно, МНН не отражает лекарственную форму, в которой представлено действующее вещество. Соответственно, иногда препараты, одинаковые по МНН, могут быть представлены в таких лекарственных формах, что их фармакокинетический профиль сильно отличаться, что будет проявляться в разном лечебном действии. Так, например, циклоспорин А может входить в состав лекарственного средства, представляющего собой масляный раствор (оригинальное наименование Sandimmune) или микроэмульсию (оригинальное наименование Neoral). Первое отличается значительной вариабельностью всасывания как от пациента к пациенту, так и у одного пациента, ввиду того, что всасывание зависит от участия собственных желчных кислот пациента. Второй препарат отличается значительно меньшей вариабельностью абсорбции. Ввиду различий в характеристиках абсорбции эти препараты не рассматриваются как взаимозаменяемые – по данным мета-анализа [13] биодоступность Sandimmune в сравнении с Neoral составила 76%. Очевидно, что препараты с МНН циклоспорин, но представленные как масляный раствор или микроэмульсия не являются заменяемыми.

Аналогичным образом, используемый для внутривенных инъекций препарат Sandimmune для растворения крайне гидрофобного циклоспорина должен использовать эмульгатор, которым обычно является Cremophor EL (новое наименование Kolliphor EL, зарегистрированная торговая марка полиэтоксильированного касторового масла, производимого компанией BASF). Это же вещество используется и в ряде других инъекционных препаратов, например пропофол, паклитаксел, диазепам, нельфинавир и других. Однако, как отмечают Ehinger и соавт. [14], данное вещество не является инертным, и имеется достаточное количество сообщений о нежелательных явлениях, возникающих в ответ именно на это вещество. Вместе с тем, использование другого эмульгатора может оказаться как более безопасным, так и менее

безопасным. Данный пример просто показывает, что расхождения в составе неактивных компонентов сбрасывать со счетов нельзя, поэтому два препарата, использующие разные неактивные компоненты не могут считаться эквивалентными по параметрам безопасности.

Учитывая все вышесказанное, становится понятной точка зрения Европейского общества трансплантологов (European Society for Organ Transplantation [2]):

- Воспроизведенные препараты, которые не соответствуют строгим критериям биоэквивалентности не должны использоваться, назначение воспроизведенных средств, которые поступили на рынок до введения ЕМА более строгих критериев биоэквивалентности необходимо избегать до тех пор, пока не будет продемонстрирована биоэквивалентность по новым критериям;
- Замена оригинального препарата на воспроизведенный может быть инициирована только врачом-трансплантологом для того, чтобы обеспечить адекватный мониторинг содержания лекарства в крови после замены, провизоры и представители страховщика должны воздерживаться от навязывания замены на воспроизведенный препарат. Это делается для того, чтобы избежать ситуации, когда лекарственное воздействие не контролируется, поскольку лицо, назначившее препарата не знает о замене, что приводит к риску недостаточной или избыточной концентрации;
- Повторные (последовательные) замены различных воспроизведенных препаратов с одним МНН необходимо избегать. Часто лица, назначающие лечения не знают о факте такой замены, а изменения в концентрации препарата могут быть более выраженными, чем в случае замены оригинального препарата на воспроизведенный. Более того, повторная замена различных воспроизведенных лекарственных средств может запутывать пациентов, что будет приводить к ошибкам в дозировании;
- Пациентов необходимо информировать о замене на воспроизведенные ЛС и обучить как идентифицировать различные ЛС с одним и тем же МНН и они должны сообщать врачу-трансплантологу, если произошла неконтролируемая замена. Данное руководство подчеркивает активную роль провизора как в информировании пациента о назначении нового варианта препарата, если замена на воспроизведенное ЛС была инициирована врачом, осуществляющим назначения, так и в защите пациента от дальнейших замен;
- Одновременного использования разных препаратов с одним МНН у одного и того же пациента необходимо избегать, поскольку это может путать

пациента и приводит к непредсказуемой фармакокинетике и растущей вариабельности концентрации препарата.

И вообще, большинство профессиональных ассоциаций придерживаются точки зрения о невозможности генерической замены циклоспорина [15].

В реальности, во многих странах решение о возможности замены на воспроизведенные препараты либо запрещено для отдельных групп препаратов, либо отдано на профессиональное суждение врача.

## Подходы к вопросу о замещении в разных странах

### США

Основным условием генерического замещения является наличие терапевтической эквивалентности. В США для воспроизведенных препаратов эквивалентность терапевтического действия презюмируется на основе данных об аналогичности состава оригинального и воспроизведенных препаратов. Вот как определяется терапевтическая эквивалентность Управлением по контролю качества лекарственных и пищевых продуктов (FDA):

«FDA классифицирует как терапевтически эквивалентные продукты, удовлетворяющие следующим критериям:

(1) они разрешены к использованию по критериям безопасности и эффективности;

(2) они фармацевтически эквивалентны, под чем понимается, что они

(а) содержат одинаковые количества одной и той же активной фармацевтической субстанции и

(б) соответствуют фармакопейным или иным стандартам качества, чистоты и концентрации;

(3) они являются биоэквивалентными в том, что они

(а) не имеют известных или потенциальных проблем биоэквивалентности и соответствуют принятым стандартам при тестировании *in vitro* или

(б) если у них теоретическая или существующая проблема с биоэквивалентностью, они продемонстрировали наличие биоэквивалентности (в эксперименте);

(4) у них соответствующая маркировка;

(5) они производятся в соответствии со стандартами GMP.

Концепция терапевтической эквивалентности, использовавшаяся для разработки документа под названием «Разрешенные к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности» («Оранжевой книги»), применяется только по отношению к лекарственным продуктам, содержащим одну и ту же активную фармацевтическую субстанцию и не предполагает сравнения различных лекарственных средств, используемых для лечения одного и того же состояния».

Соответственно, Управление не считает эквивалентными, например, масляные растворы для инъекций, если только не совпадают все компоненты препарата, включая активное вещество, его концентрацию и тип используемого масла. Аналогично не считаются эквивалентными формы с замедленным высвобождением<sup>14</sup>, отсроченным высвобождением<sup>15</sup>, продукты используемые ингаляционным путем, свечи и клизмы с лекарственными веществами, продукты для местного использования и т.д. Соответственно, лекарственное средство, имеющее одно и то же активное вещество (МНН) и созданное в форме таблеток с отсроченным высвобождением не будет признаваться аналогичным и терапевтически эквивалентным, пока не будут выполнены исследования биоэквивалентности этих двух продуктов *in vivo*. Иными словами, в большом числе случаев, до выполнения исследований биоэквивалентности *in vivo*, препараты с одинаковым МНН, отвечающие требованиям качества (т.е. производящиеся в высокопроизводимых условиях, обеспечиваемых стандартом GMP) и имеющие одинаковую лекарственную форму, не рассматриваются как генерически эквивалентные или взаимозаменяемые. По этой причине американское FDA создало список взаимозаменяемых, или терапевтически эквивалентных препаратов. В этом списке, который носит название «Оранжевая книга» для каждого МНН перечислены разрешенные к применению на территории США лекарственные препараты с указанием кодов, указывающих на взаимозаменяемость. Для препаратов, содержащих циклоспорин, большинство кодов относятся к группе АВ, что означает наличие теоретических или доказанных проблем биоэквивалентности, отсутствие которых

<sup>14</sup> Более чем двукратное снижение частоты использования в сравнении с обычной формой препарата

<sup>15</sup> Лекарственное вещество высвобождается не сразу после применения лекарственного средства

внутри подгруппы было доказано в клинических испытаниях. Соответственно, обычно кодов группы АВ несколько, препараты с одним кодом рассматриваются как имеющие терапевтическую эквивалентность, и, соответственно, как взаимозаменяемые. Препараты с разными кодами не являются взаимозаменяемыми. Как видно из этой таблицы, FDA разделяет препараты с МНН «циклоспорин» на пять групп взаимозаменяемости: АВ1, АВ2, АР<sup>16</sup>, ВХ<sup>17</sup> и препарат, для которого кода взаимозаменяемости нет (эмульсия для закапывания в глаза). Необходимо отметить, что коды не соответствуют лекарственным формам, а были определены на основании сравнительных исследований биоэквивалентности. При этом в группе АВ предусмотрены два кода (см табл. 2) – АВ1 и АВ2.

**Таблица 2. 27 лекарственных препаратов с МНН циклоспорин, перечисленных в «Оранжевой книге» FDA<sup>18</sup>**

Номер	Код	Является ли оригинальным препаратом?	Лекарственная форма, путь введения	Дозировка	Торговое наименование	Компания-владелец разрешения
A065003	AB1	Нет	Капсулы; перорально	100 мг	Gengraf	ABBVIE
A065003	AB1	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Gengraf	ABBVIE
A065003	AB1	Нет	Капсулы; перорально	50 мг	Gengraf	ABBVIE
A065110	AB1	Нет	Капсулы; перорально	100 мг	Cyclosporine	IVAX SUB TEVA PHARMS
A065110	AB1	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Cyclosporine	IVAX SUB TEVA PHARMS
A065110	AB1	Нет	Капсулы; перорально	50 мг	Cyclosporine	IVAX SUB TEVA PHARMS
N050715	AB1	Да	Капсулы; перорально	100 мг	Neoral	NOVARTIS
N050715	AB1	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Neoral	NOVARTIS
A065017	AB1	Нет	Капсулы; перорально	100 мг	Cyclosporine	SANDOZ
A065017	AB1	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Cyclosporine	SANDOZ
A065044	AB1	Нет	Капсулы; перорально	100 мг	Cyclosporine	WATSON LABS INC
A065044	AB1	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Cyclosporine	WATSON LABS INC

<sup>16</sup> Код означает отсутствие доказанных или предполагаемых проблем с биоэквивалентностью, дополнительные исследования внутри группы для препаратов, производимых по требованиям GMP, не нужны

<sup>17</sup> Код означает недостаточность данных для указания терапевтической эквивалентности и лекарственное средство рассматривается как неэквивалентное другим средствам с аналогичным МНН.

<sup>18</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm> поиск по активному веществу «cyclosporine» выполнен 08/10/2013



A065025	AB1	Нет	Раствор; перорально	100 мг/мл	Cyclosporine	ABBVIE
A065078	AB1	Нет	Раствор; перорально	100 мг/мл	Cyclosporine	IVAX SUB TEVA PHARMS
N050716	AB1	Да	Раствор; перорально	100 мг/мл	Neoral	NOVARTIS
A065054	AB1	Нет	Раствор; перорально	100 мг/мл	Cyclosporine	WATSON LABS
A065040	AB2	Нет	Капсулы; перорально	100 мг	Cyclosporine	APOTEX
A065040	AB2	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Cyclosporine	APOTEX
N050625	AB2	Да	Капсулы; перорально	100 мг	Sandimmune	NOVARTIS
N050625	AB2	Нет	Капсулы; перорально	25 мг	Sandimmune	NOVARTIS
N050574	AB2	Да	Раствор; перорально	100 мг/мл	Sandimmune	NOVARTIS
A065133	AB2	Нет	Раствор; перорально	100 мг/мл	Cyclosporine	WOCKHARDT
A065004	AP	Нет	Для инъекций; Инъекционно	50 мг/мл	Cyclosporine	BEDFORD
A065151	AP	Нет	Для инъекций; Инъекционно	50 мг/мл	Cyclosporine	LUITPOLD
N050573	AP	Да	Для инъекций; Инъекционно	50 мг/мл	Sandimmune	NOVARTIS
N050625	BX	Нет	Капсулы; перорально	50 мг	Sandimmune	NOVARTIS
N050790		Да	Эмульсия; для закапывания в глаза	0.05%	Restasis	ALLERGAN

Надо заметить, что препараты являются заменяемыми только по разрешенным показаниям (on label) и в исследованных дозировках. Как отмечает Управление, *«иногда могут возникать ситуации, когда изменения в продукте после его разрешения (например, изменение интервала приема препарата) может оказать воздействие на заменяемость уже разрешенного воспроизведенного препарат. Если подобные изменения по мнению Управления окажут значительное воздействие на терапевтическую эквивалентность, оно изменит коды эквивалентности для других продуктов, если их производители не предоставят дополнительную информацию об эквивалентности при изменившихся условиях».* Однако решение о возможности замены обычно принимает врач вместе с пациентом (ввиду наличия соплатежей).

Согласно точке зрения Американской Медицинской Ассоциации<sup>19</sup>, в соответствии с резолюцией H-125.984(1) решение о том, можно ли проводить замену ЛСУТД на

<sup>19</sup> <http://www.ama-assn.org/resources/doc/csaph/csaph2a07-fulltext.pdf>

воспроизведенный препарат или нет, должен принимать лечащий врач. Более того, как указывается в решении H-115.994(4), при получении повторных доз препарата (например, у пациента с хроническим заболеванием), смены производителя препарата следует избегать, настолько, насколько это возможно, чтобы не запутывать пациента. Для многих ЛС, в особенности ЛСУТД, необходимо определение концентрации лекарства или фармакодинамический мониторинг для того, чтобы достичь необходимого клинического результата. Такой мониторинг необходим вне зависимости от того, является препарат оригинальным или воспроизведенным. Кроме того, пациенты должны получать адекватную информацию для того, чтобы полностью понимать природу и правильный прием назначенных им средств.

В США на рецепте врач может указать, что замена не разрешена (DAW – Dispense As Written), и тогда замена производится не будет. Если DAW не указано, то

- 36 штатов разрешают замену на воспроизведенные ЛС;
- 14 штатов требуют проводить замену;
- На Гавайях: антиконвульсанты только по торговому наименованию
- Северная Каролина: то, что выписано в рецепте для ЛСТУД (вне зависимости от DAW)

Таким образом, наличие DAW гарантирует получения препарата по торговому наименованию, отсутствие может привести к замене, но только в определенных случаях. При этом подчеркнем, что замена возможна только в пределах одного кода.

## Великобритания

Рекомендации Британского национального формуляра (British National Formulary): «Пациентов надо стабилизировать на пероральном препарате циклоsporина одной торговой марки, поскольку замена препаратов без постоянного мониторинга может привести к клинически важным изменениям биодоступности. Назначение и выдача циклоsporина должна проводиться по торговому наименованию для того, чтобы избежать случайной замены. Если необходимо перевести пациента, стабилизированного на одной торговой марке циклоsporина на другую, пациента надо постоянно мониторировать на возникновение возможных нежелательных явлений, концентрацию циклоsporина в крови и функцию транспланта»

## Германия

В Германии на рецепте имеется специальное поле, обозначенное Aut-idem («или аналогичный»). Если врач это поле не зачеркнул, то в аптеке производится замена на воспроизведенный препарат. Если поле зачеркнуто, тогда замена препарата не разрешается. Объединение больничных касс (страховщиков) Германии (GKV) длительное время выступало против дополнительного создания списков препаратов, для которых замена не разрешается, даже если Aut-idem не вычеркнуто, считая, что достаточно профессиональных знаний врача<sup>20</sup>. С другой стороны, объединение аптек (DAV) просило о создании такого списка, и даже создало его и теперь начался процесс согласования, в котором участвуют ведущие политики, оказывающие давление на аптеки и кассы<sup>21</sup>. В созданном списке, который запретит замену даже в случае отсутствия вычеркивания Aut-idem, из иммуносупрессантов присутствуют микофеноловая кислота, сиролимус, эверолимус, белатацепт, базиликсимаб, **циклоспорин** и такролимус.

## Дания

В Дании существует генерическая замена, однако с 25 июля 2011 возможность такой замены для циклоспорина и такролимуса была отменена. Как указывается на сайте датского агентства по лекарственным средствам (Sundhedsstyrelsen), эти препараты относятся к ЛСУТД и используются для профилактики отторжения, соответственно проблемы с эквивалентностью могут иметь крайне серьезные последствия для пациентов. Более частый мониторинг означает взятия значительных количеств крови и, если после смены препарата необходим более тщательный мониторинг, то такая необходимость не совместима с определением генерической замены<sup>22</sup>. При этом следует отметить, что для других ЛСУТД, для которых замена еще разрешения, результаты испытаний биоэквивалентности должны указывать на наличие совпадения в пределах 90-111%, причем агенство считает, что биоэквивалентные препараты должны включать в предел доверительного интервала 100%<sup>23</sup>.

## Португалия

<sup>20</sup> Фактически ответственность за наступление осложнений в случае генерической замены при условии не вычеркнутого указания aut-idem ложиться на врача (см., например, решение Федерального суда BGH - Beschluss vom 29. März 2012 - Az. GSSt 2/11)

<sup>21</sup> <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/55288/Aut-idem-Verhandlungen-zwischen-Kassen-und-Apotheken-gescheitert>

<sup>22</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral-tacrolimus>

<sup>23</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/bioequivalence-and-labelling-of-medicine--bstitution>

В Португалии, в рамках нового распоряжения, с 1 июня 2012 года, врачи обязаны назначать препараты по МНН, однако сохраняется возможность назначать по торговым наименованиям в двух случаях:

1. На рынке нет альтернативных препаратов
2. Техническая необходимость замены, характер которой должен быть указан на рецепте:
  - лекарства с узким терапевтическим диапазоном – на настоящий момент таких препаратов только три: циклоспорин, такролимус и натрия левотироксин
  - предшествующие нежелательные явления, которые возникали при приеме лекарства с аналогичным МНН, но другим торговым наименованием
  - длительность лечения – необходимо продолжать лечение препаратом, который принимается больше 28 дней

## Италия

После вступления в силу закона 135/2012, с 15 августа 2012 года итальянские врачи обязаны выписывать рецепты для национальной службы здравоохранения с указанием активного вещества (МНН). Однако закон предусматривает, что врач может указать торговое наименование и обосновать невозможность замены препарата на рецепте, в соответствии с законом 1/2012 (короткое обоснование является требованием<sup>24</sup>).

В целом, подводя итог, можно отметить, что циклоспорин относится к группе препаратов с узким терапевтическим диапазоном, сильно зависящим от состава неактивных компонентов, критичным для ведения пациентов и поэтому, глядя на опыт других развитых стран, он должен назначаться по торговому наименованию без возможности использования генерической замены иначе, как с согласия лечащего врача.

## Список литературы

1. Johnston, A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation / A. Johnston // *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. — 2013. — Vol. 20, no. 5. — Pp. 302–307.

<sup>24</sup> [http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo\\_id=10995](http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=10995)

2. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs / T. van Gelder, A. Asberg, B. Barrou et al. // *Transpl. Int.* — 2011. — Vol. 24, no. 12. — Pp. 1135–1141.
3. *Maliepaard, M.* Equivalence of generic medicines in general and immunosuppressants in particular – a regulatory opinion on switching of cyclosporin, tacrolimus and mycophenolate mofetil / M. Maliepaard, Y. Yu, H. G. Leufkens // *Generics and Biosimilars Initiative Journal.* — 2013. — Vol. 2.
4. Therapeutic equivalence and mg:mg switch ability of a generic cyclosporine microemulsion formulation (Sigmasporin Microral) in stable renal transplant patients maintained on Sandimmun Neoral / J. S. Al Wakeel, F. A. Shaheen, M. C. Mathew et al. // *Transplant. Proc.* — 2008. — Vol. 40, no. 7. — Pp. 2252–2257.
5. Conversion of stable renal allograft recipients to a bioequivalent cyclosporine formulation / A. Roza, S. Tomlanovich, R. Merion et al. // *Transplantation.* — 2002. — Vol. 74, no. 7. — Pp. 1013–1017.
6. Administration diluents differentiate Neoral from a generic cyclosporine oral solution / J. M. Kovarik, D. Barilla, L. McMahon et al. // *Clin Transplant.* — 2002. — Vol. 16, no. 4. — Pp. 306–309.
7. Cicloral versus neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers on the influence of a fat-rich meal on the bioavailability of cicloral / F. Kees, G. Mair, M. Dittmar, M. Bucher // *Transplant. Proc.* — 2004. — Vol. 36, no. 10. — Pp. 3234–3238.
8. The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function / Y. A. Qazi, A. Forrest, K. Tornatore, R. C. Venuto // *Clin Transplant.* — 2006. — Vol. 20, no. 3. — Pp. 313–317.
9. *Carnahan, W.* Neoral-to-Gengraf conversion in renal transplant recipients / W. Carnahan, T. Y. Cooper // *Transplant. Proc.* — 2003. — Vol. 35, no. 4. — Pp. 1308–1313.
10. Comparison of generic cyclosporine microemulsion versus neoral in de novo renal transplant recipients managed by 2-hour postdose monitoring / A. Sharma, C. Shekhar, M. Heer, M. Minz // *Transplant. Proc.* — 2006. — Vol. 38, no. 7. — Pp. 2051–2053.
11. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? / D. J. Taber, G. M. Baillie, E. E. Ashcraft et al. // *Transplantation.* — 2005. — Vol. 80, no. 11. — Pp. 1633–1635.
12. Healthcare costs in renal transplant recipients using branded versus generic cyclosporin / J. Helderma, N. Kang, A. Legorreta, J. Chen // *Applied Health Economics and Health Policy.* — 2010. — Vol. 8, no. 1. — Pp. 61–68.
13. *Colombo, D.* Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies / D. Colombo, C. G. Egan // *Int J Immunopathol Pharmacol.* — 2010. — Vol. 23, no. 4. — Pp. 1177–1183.
14. Bioequivalence and tolerability assessment of a novel intravenous cyclosporin lipid emulsion compared to branded cyclosporin in Cremophor® EL / K. H. Ehinger, M. J. Hansson, F. Sjoval, E. Elmer // *Clin Drug Investig.* — 2013. — Vol. 33, no. 1. — Pp. 25–34.
15. Követőkészítmények alkalmazásának lehetőségei a transzplantáció immunszuppresszív terápiájában / A. Rempert, D. Danko, Z. Gerlei et al. // *Orv Hetil.* — 2012. — Vol. 153, no. 34. — Pp. 1341–1349.

## Are drugs with the same International Non-proprietary Name (INN) substitutable? Analysis of international experience with cyclosporine.

**S. L. Plavinski**

*North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia*

The analysis of policy related to International Non-proprietary Name (INN) substitution in different countries is undertaken with cyclosporine as example. It is shown that regulatory policy is different in different countries with majority leaving decision on substitution to physician. Professional associations are opposing to INN substitution for cyclosporine without physician knowledge and agreement despite the fact that European regulatory agency place higher demands demonstration of bioequivalence.

**Key words:** generics, bioequivalence, cyclosporine, regulatory policy regarding drugs

### References

- AlWakeel, JS, FA Shaheen, and MC Mathew. "Therapeutic Equivalence and Mg:mg Switch Ability of a Generic Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Maintained on Sandimmun Neoral." *Transplant. Proc.* 40.7 (2008): 1013-017. Print.
- Carnahan, W., and T.Y Cooper. "Neoral-to-gengraf Conversion in Renal Transplant Recipients." *Transplantation Proceedings* 35.4 (2003): 1308-313. Print.
- Colombo, D., and C. G Egan. "Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: A Meta-analysis of Published Studies." *Int J Immunopathol Pharmacol* 23.4 (2010): 1177-183. Print.
- Ehinger, Karl Henrik Johannes, Magnus Joakim Hansson, Fredrik Sjövall, and Eskil Elmér. "Bioequivalence and Tolerability Assessment of a Novel Intravenous Cyclosporin Lipid Emulsion Compared to Branded Cyclosporin in Cremophor® EL." *Clinical Drug Investigation* 33.1 (2013): 25-34. Print.
- Gelder, Teun Van, Anders Asberg, and Benoit Barrou. "European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs." *Transplant International* 24.12 (2011): 1135-141. Print.
- Helderman, J. Harold, Ning Kang, Antonio P. Legorreta, and Judy Y. Chen. "Healthcare Costs in Renal Transplant Recipients Using Branded versus Generic Cyclosporin." *Applied Health Economics and Health Policy* 8.1 (2010): 61-68. Print.
- Johnston, A. "Equivalence and Interchangeability of Narrow Therapeutic Index Drugs in Organ Transplantation." *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 20.5 (2013): 302-07. Print.
- Kees, F., G. Mair, M. Dittmar, and M. Bucher. "Cicloral versus Neoral: A Bioequivalence Study in Healthy Volunteers on the Influence of a Fat-rich Meal on the Bioavailability of Cicloral." *Transplantation Proceedings* 36.10 (2004): 3234-238. Print.
- Kovarik, John M., Denise Barilla, Louis McMahon, Yibin Wang, James Kisicki, and Robert Schmouder. "Administration Diluents Differentiate Neoral from a Generic Cyclosporine Oral Solution." *Clinical Transplantation* 16.4 (2002): 306-09. Print.
- Maliepaard, Marc. "Equivalence of Generic Medicines in General and Immunosuppressants in Particular – a Regulatory Opinion on Switching of Cyclosporin, Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil." *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2.2 (2013): 86-90. Print.

Qazi, Yasir A., Alan Forrest, Kathleen Tornatore, and Rocco C. Venuto. "The Clinical Impact of 1:1 Conversion from Neoral to a Generic Cyclosporine (Gengraf) in Renal Transplant Recipients with Stable Graft Function." *Clinical Transplantation* 20.3 (2006): 313-17. Print.

Rempert, Ádám, Dávid Dankó, Zsuzsa Gerlei, Krisztina Czebe, and István Kiss. "Követőképzítmények Alkalmazásának Lehetőségei a Transzplantáció Immunszuppresszív Terápiájában." *Orvosi Hetilap* 153.34 (2012): 1341-349. Print.

Roza, Allan, Stephen Tomlanovich, Robert Merion, Raymond Pollak, Francis Wright, P. Rajagopalan, Timothy Pruett, John Scandling, Joan Ryan, Walid Awni, Sarah Schweitzer, Renee Greco, Wayne Lam, Azmi Nabulsi, and Rebecca Hoffman. "Conversion of Stable Renal Allograft Recipients to a Bioequivalent Cyclosporine Formulation." *Transplantation* 74.7 (2002): 1013-017. Print.

Sharma, A., C. Shekhar, M. Heer, and M. Minz. "Comparison of Generic Cyclosporine Microemulsion versus Neoral in De Novo Renal Transplant Recipients Managed By 2-Hour Postdose Monitoring." *Transplantation Proceedings* 38.7 (2006): 2051-053. Print.

Taber, D.J, G.M Baillie, and E. E Ashcraft. "Does Bioequivalence between Modified Cyclosporine Formulations Translate into Equal Outcomes?" *Transplantation* 80.11 (2005): 1633-635. Print