

KITEKINTÉS

Fosamax (alendronát) másolatok szétesési/kioldódási jellemzői

S. Epstein, B. Cryer, S. Ragi és mtsai. *Curr.Med.Res.Opinion* 2003. 19. 781-789.

A WHO számos alkalommal figyelmeztetett az eredeti gyógyszerek utángyártott változatainak minőségi hiányosságaira. A gyógyszerforma és a gyártástechnológia megváltoztatása esetén módosulhat a termék biohasznosulása és felszívódása. A perorális alkalmazásra szánt generikumokat bioekvivalencia vizsgálattal kell összehasonlítani az eredeti készítménnyel.

A FOSAMAX (alendronát nátrium) szájon át adható bisphosphonát, mely erőteljesen és szelektíven gátolja a csontreszorpciót. Hatásait 10 éven keresztül, számos klinikai vizsgálatban értékelték több mint 19 000 betegen. Hatására csökken a csontforgalom üteme, nő a csontsűrűség, és kb. 50%-kal csökken az osteoporotikus csonttörések összes típusainak gyakorisága. A FOSAMAX-ot eredetileg naponta, 10 mg-os dózisban adagolták; később átértékelték a heti egyszeri, 70 mg-os dózis alkalmazására. Nagyszabású klinikai vizsgálat eredményei alapján, melyben posztmenopauzás nők körében a kétféle adagolással elért csontforgalom-csökkenést és csontdenzitás-növekedést hasonlították össze, a két adagolási séma terápiás hatását (és nem csak az egészséges önkéntesekben mutatott biológiai hasznosulását) tekintve is egyenértékű.

Noha a FOSAMAX szabadalmi oltalma még nem járt le, Latin-Amerika, Ázsia és a Csendes-óceáni térség egyes országaiban engedélyezik utángyártott készítmények forgalmazását. Ezen utángyártott változatok bioekvivalenciája nem ismert, ezért nem generikumnak, hanem másolatnak tekinthetők.

A táplálék és az italok (a csapvizet leszámítva) nagymértékben csökkentik a bisphosphonát biohasznosulását – a felszívódás még abban az esetben is csökken, ha étkezés után 2 órával veszik be a tablettát. Csekély (0,5% körüli) biohasznosulása miatt, a FOSAMAX tablettát a reggeli felkelés után, éhgyomorra egy teljes pohár (1,5-2,5 dl) csapvízzel kell lenyelni. Ez a vízmennyiség biztosítja, hogy a tablettát rövid idő alatt végighaladjon a nyelőcsőn. A tablettát bevétele után legalább 30 percig nem szabad lepihenni, nehogy a gyomorbennekbe kioldódott bisphosphonát regurgitáljon a nyelőcsőbe.

A bisphosphonátok irritálhatják a tápcsatorna felső szakaszának nyálkahártyáját. Mindazonáltal, nagyszabású klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint a FOSAMAX biztonságossága és tolerálhatósága a placebo-kezeléséhez hasonló, vagyis szakszerű alkalmazása esetén elenyésző a tápcsatorna felső szakaszán fellépő szövődmények kockázata.

A bisphosphonátok ezen sajátosságai mellett szólnak, hogy az adagolási séma, szétesési és kioldódási jellemzők akár csekély változása nagymértékben befolyásolhatja a készítmény biohasznosulását és a kezelés biztonságosságát. Joggal feltételezhető, hogy a FOSAMAX tablettát teljes széteséséhez szükséges idő nagymértékben kihat az alendronát biohasznosulására, farmakokinetikai jellemzőire, hatékonyságára és biztonságosságára.

Anyag és módszer

A szerzők in vitro vizsgálatban az eredeti FOSAMAX 70 mg-os tablettát és 13, latin-amerikai országokban forgalmazott másolatának szétesési időit hasonlították össze.

Szétesés vs. kioldódás. A „szétesés” (dezintegráció) fizikai folyamat, melynek révén a tablettát apró részecskékre bomlik szét. Ez a tablettát fizikai integritását jellemző folyamat megtekintéssel ellenőrizhető. A „kioldódás” (disszolúció) folyamata során a hatóanyag feloldódik a tablettát övező folyékony közegben. Ez a kémiai elemzéssel nyomon követhető folyamat arról tájékoztat, hogy az adott kísérlet körülmények között mennyi időt vesz igénybe a hatóanyag teljes kioldódása.

A szétesés vizsgálata. A tabletták széteséséhez szükséges időt in vitro, az Amerikai Gyógyszerkönyv standard dezintegrációs eljárásával mérték. Mindegyik termékből legalább 12 tablettát teszteltek. Referencia készítményként eredeti FOSAMAX 70 mg-os tablettát használták. A szétesési időket 4 különböző napon mérték. A napi ingadozása csekély volt.

A hatóanyag-kioldódás vizsgálata. Az egyik lassan széteső másolat 70 mg-os tablettát hatóanyag kioldódásának jellemzőit hasonlítottuk össze a FOSAMAX tablettáival. A vizsgálatot oldódásmérő berendezéssel végezték. A minták hatóanyag tartalmát nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiával határozták meg.

Eredmények és megbeszélés

A FOSAMAX tablettánál gyorsabban, illetve lassabban széteső másolatok csoportjait különböztették meg. A FOSAMAX tablettánál gyorsabban széteső másolatok az eredeti FOSAMAX tablettánál 2-10-szer gyorsabban estek szét. A szétesés átlagos időtartama 6,9-46,5 mp volt. A FOSAMAX tablettánál lassabban széteső másolatok a FOSAMAX tablettánál több mint ötször lassabban estek

szét. A szétesési idő változása a klinikai hatékonyságot és biztonságosságot is módosíthatja.

Biohasznosulás. Ez a mutató a beadott dózisnak a célszövetbe eljutó és ott hatást kifejteni képes hányadát/aktivitását tükrözi. A biohasznosulás változása miatt csökkenhet a terápiás hatékonyság, illetve toxicitás léphet fel. Az alendronát a tápcsatorna felső szakaszából szívódik fel és a biohasznosulása még éhgyomorral bevéve is meglehetősen alacsony (általában kevesebb 1%-nál). A szájon át adott bisphosphonátok étkezés közben, sőt akár étkezés után 2 órával bevéve gyakorlatilag nem szívódnak fel; az egyidejűleg fogyasztott kávé vagy narancslé is jelentősen csökkenti a felszívódásukat. Emiatt, a kielégítő biohasznosulás biztosítása érdekében, a bisphosphonátok zömének (például a FOSAMAX) adagolási előírása legalább 30 perces koplalást ír elő a tabletták bevétele után. Elképzelhető, hogy a FOSAMAX tabletták szétesési, illetve hatóanyag-kioldódási időihez képest mutatkozó különbségek a táplálék hatását felülmúló mértékben befolyásolják a biohasznosulást és a hatóanyag farmakokinetikáját. Ráadásul, a tabletták jellemzőinek (például a segédanyagok típusának) változtatása is módosíthatja a biohasznosulást.

Hatékonyság. A tabletták lassúbb szétesése és az alendronát elhúzódozó felszabadulása miatt megnő az esélye, hogy a részlegesen szétesett tabletták már a hatóanyag tartalmának teljes leadása előtt érintkeznek a bevitt étellel vagy itallal. Feltételezhető, hogy még a 30 percnél rövidebb (azonban a FOSAMAX-nál jelentősen hosszabb) idő alatt széteső tabletták in vivo biohasznosulása és farmakokinetikai jellemzői sem egyeznek a FOSAMAX-éval.

A FOSAMAX tablettánál rövidebb idő alatt széteső másolatok hatékonysága csökkenhet. A túlságosan hamar széteső tabletták szemcséi a nyelőcsőben megrekedve étellel, nyálal, nyálakkal, folyadékokkal érintkezhetnek és ezek mind csökkenthetik az alendronát biohasznosulását és módosíthatják a farmakokinetikai jellemzőit.

Biztonságosság. Randomizált-kontrollos kettős vak vizsgálatok tapasztalatai szerint a FOSAMAX biztonságossága – a tápcsatorna felső szakaszán jelentkező mellékhatásokat tekintve – a placebo-kezeléséhez hasonló. A FOSAMAX adagolási útmutatójának előírásai nem csupán a biohasznosulást hivatottak fokozni, hanem azt is, hogy a tabletták rövid idő alatt túljussanak a nyelőcsőn és ne irritálhassanak annak nyálkahártyáját. Az alendronát-tartalmú másolatok egy része rövid idő alatt esett szét. Ezek alkalmazásakor fennáll az esélye, hogy a tabletták már le-

nyelése közben, vagyis a szájüregben és/vagy a nyelőcsőben szétesnek, ami fokozza a súlyos nyálkahártya-irritáció és -kifekélyesedés kockázatát.

A „tabletták-oesophagitis” kockázata különösen nagy panaszokat nem okozó, de a nyelőcső ürülését lassító nyelőcső-diverticulum, vagy motilitás-zavar esetén. Ezen kívül, ha a beteg netán gastro-oesophageális reflux-betegségben szenved és az útmutatásokkal ellentétben a tabletták bevitelét követő 30 percnél belülről lepihen vagy étkezik, a csupán részben szétesett tabletták nagyobb eséllyel jutnak vissza a nyelőcsőbe és emiatt megnő a mellékhatás kockázata. A gyógyszerforma további jellemzői (például a tabletták nagysága, sűrűsége, alakja, bevonata) a nyelőcsőben töltött idő (a passzázs-idő) meghosszabbításával úgyszintén fokozhatják a nyelőcső-károsodás kockázatát.

Következtetések és összefoglalás

Egyes generikumok és utángyártott készítmények minősége gyenge. A szerzők az eredeti, 70 mg-os FOSAMAX (alendronát) tabletták és Latin-Amerikában készült 13 utángyártott változatának szétesési-kioldódási jellemzőit hasonlították össze. Minden termékből legalább 12 tablettát teszteltek.

A tesztelt másolatok szétesési idői erősen eltértek az eredeti, 70 mg-os FOSAMAX tablettáétól. A tabletták szétesésének és a hatóanyag-kioldódásának időtartamában mutatkozó különbségek miatt (a FOSAMAX-hoz képest) csökkenhet a biohasznosulás és a hatékonyság.

Kilenc utángyártott készítmény (Osteomax, Defixal, Fosmin, Endronax, Osteomix, Genalmen, Fixopan, Osteoplus, and Fosval) az eredeti FOSAMAX-nál 2-10-szer gyorsabban esett szét. Három másik (Neobon, Regeneration, and Ostenan) szétesése legalább ötször lassúbb volt a FOSAMAX tablettáénál.

A lassúbb szétesés csökkentheti a hatékonyságot. A bisphosphonátokat éhgyomorral kell bevenni, mert a táplálékok csökkenthetik biohasznosulásukat. A túlságosan gyorsan széteső gyógyszerformák alkalmazásakor – a nyálkahártya hosszan tartó bisphosphonát-expozíciója miatt – fokozódhat az oesophagitis kockázata. A tabletták szétesésének és oldódásának vizsgálata alapján, az eredeti FOSAMAX és másolatainak biohasznosulása, farmakokinetikai jellemzői, klinikai hatékonysága és biztonságossága jelentősen különbözhetnek. Ennélfogva, a másolatok farmakokinetikai jellemzőit és klinikai biztonságosságát ajánlatos további vizsgálatokkal ellenőrizni.