

Równoważność biologiczna preparatów generycznych leków immunosupresyjnych - różnice farmakokinetyczne i konsekwencje dla terapii monitorowanej stężeniem leku

Paweł K. KUNICKI¹

Tomasz PAWIŃSKI²

¹Zakład Biochemii Klinicznej Instytutu Kardiologii w Warszawie, Alpejska 42, 04-628 Warszawa

²Zakład Chemii Leków, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

Słowa kluczowe:

- równoważność biologiczna
- generyki
- leki immunosupresyjne
- farmakokinetyka
- terapia monitorowana

Key words:

- bioequivalence
- generics
- immunosuppressive drugs
- pharmacokinetics
- therapeutic drug monitoring

Podstawowe leki immunosupresyjne należą do grupy leków o wąskim indeksie terapeutycznym [(ang: narrow therapeutic index drugs (NTID)]; rejestracja ich preparatów generycznych na terenie Wspólnoty Europejskiej, a zatem i w Polsce od dnia 01.08.2010 roku regulowana jest przez wytyczną Europejskiej Agencji Leków „Guideline on the Investigation of Bioequivalence”. Do rejestracji konieczne jest potwierdzenie równoważności biologicznej generyka (LB) względem leku oryginalnego (OLB) poprzez uzyskanie 90% przedziału ufności (CI) dla stosunku wartości LB/OLB dla obu decyzyjnych parametrów farmakokinetycznych jakimi są AUC i C_{max} w przedziale pomiędzy 90,00% a 111,11%. Wymaganie takie redukuje potencjalną średnią różnicę w dostępności biologicznej pomiędzy generykiem, a lekiem oryginalnym do kilku procent. Jednocześnie, na rynku dostępne są w dalszym ciągu preparaty zarejestrowane według wcześniej obowiązujących, mniej restrykcyjnych kryteriów (90% CI w zakresie 80,00-125,00%), dla których średnia różnica pomiędzy generykiem, a lekiem oryginalnym może wynosić do kilkunastu procent, a maksymalna różnica między dwoma generykami może potencjalnie sięgać nawet około 28%, stanowiąc poważny problem w prowadzeniu skutecznej i bezpiecznej terapii immunosupresyjnej. Jako, że wszystkie leki immunosupresyjne wymagają prowadzenia terapii monitorowanej stężeniem leku (TDM), ewentualna zamiana preparatów danego leku różniących się, nawet w dopuszczalnym zakresie, parametrami farmakokinetycznymi prowadzić może do błędnego ustalenia optymalnej, zindywidualizowanej dawki. Proces zamiany preparatów wymaga uważnego monitorowania zarówno klinicznego, jak i farmakokinetycznego będąc niewątpliwym utrudnieniem (np. konieczność opracowania nowych algorytmów dla generyka przy stosowaniu strategii LSS) i generując dodatkowe koszty, co powinno być uwzględniane przy rozważaniu farmakoterapii preparatami generycznymi.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 181-186)

Bioequivalence of generic formulations of immunosuppressive drugs - pharmacokinetic differences and consequences for therapeutic drug monitoring

Primary immunosuppressive agents are an evident example of narrow therapeutic index drugs (NTID). Since 01 Aug 2010 the registration of generic formulations at European Community including Poland has been managed according to the "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" recently released by the European Medicines Agency. Registration requires confirmed bioequivalence of generic (T) vs. original (R) product by obtaining 90% confidence interval (CI) for T/R ratio of each of two decisive pharmacokinetic parameters namely AUC and C_{max} lying between 90.00% and 111.11%. Such a requirement reduces down the potential mean difference in bioavailability between generic and original products into a few percent. At the same time, some formulations registered according to formerly accepted but more liberal rules (90% CI in the range: 80.00-125.00%) are still available on the market. For those formulations, the mean difference in percentage between generic and original products may be as high as a dozen or so, but the maximal difference between two different generics may even reach some 28 %, creating serious problems for an efficient and safe immunosuppressive therapy. As all immunosuppressants require therapeutic drug monitoring (TDM), a possible switch from one formulation to another presenting different pharmacokinetic parameters (although within an accepted range) may finally lead to erroneous setting of an individually optimized dose. The necessity of careful clinical as well as pharmacokinetic monitoring during a

Adres do korespondencji:

Dr n. farm. Paweł K. Kunicki
Kierownik Pracowni Farmakologii Klinicznej i Terapii,
p.o. Kierownika Zakładu Biochemii Klinicznej
Instytut Kardiologii, Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel. 22-3434154, 22-3434157; fax 22-3434518
e-mail: p.kunicki@ikard.pl

switch of formulation is a disadvantage (e.g. due to new algorithms needed for generic when applying LSS) and creates additional costs, which should be initially taken into account when starting pharmacotherapy with generic products. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 181-186)

Leki innowacyjne (oryginalne) wprowadzane są na rynek farmaceutyczny w efekcie wieloletnich, wysokonakładowych prac badawczych. Powszechnie wiadomo, że zaledwie jedna z setek czy tysięcy cząsteczek badanych jako potencjalny lek przechodzi pomyślnie szlak weryfikacji i zostaje wdrożona jako nowa substancja lecznicza. Okres ochrony patentowej został ustanowiony, by producent leku oryginalnego mógł odzyskać zainwestowane w proces badawczy ogromne środki finansowe, a lek zaczął przynosić zyski. Po upływie tego okresu rynek farmaceutyczny staje się otwarty dla preparatów odtwórczych (generyków), których opracowanie z racji znacząco mniejszej liczby wymaganych badań jest krótsze i mniej kosztowne - co w oczywisty sposób wymiennie wpływa na obniżenie ceny leku. W praktyce oznacza to, że jeśli po ustaniu ochrony patentowej danego leku, sprzedaż preparatów odtwórczych jest ekonomicznie uzasadniona, to ich obecność na rynku jest naturalna i nieunikniona. Wprowadzenie do obrotu każdego preparatu leczniczego wymaga uzyskania stosownych zezwoleń. Preparaty odtwórcze (generyczne) do celów rejestracji muszą mieć odpowiednio potwierdzoną równoważność względem leku oryginalnego (innowacyjnego). W każdym przypadku dowiedziona być musi równoważność farmaceutyczna (*in vitro*) i prawie zawsze równoważność biologiczna (*in vivo*). Dla pewnych leków lub niektórych specyficznych postaci farmaceutycznych dopuszczono odstępnie od wykonywania badań równoważności biologicznej do celów rejestracji, jednak w przypadku leków immunosupresyjnych postępowanie takie nie jest dopuszczalne. Procedura wykazania równoważności biologicznej dwóch preparatów w praktyce sprowadza się do udowodnienia, że badany preparat odtwórczy jest równoważny biologicznie referencyjnemu preparatowi oryginalnemu. Obecnie w Polsce podstawowym dokumentem określającym wymagania dla badań równoważności biologicznej jest wytyczna Europejskiej Agencji Leków (EMA): „Guideline on the Investigation of Bioequivalence”, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, której zapisy obowiązują od dnia 01.08.2010 roku na terenie Wspólnoty Europejskiej [14].

Klasyczne kryteria równoważności biologicznej dla produktów generycznych oparte są na schemacie badania, który zakłada ocenę farmakokinetyczną po pojedynczym podaniu każdego z preparatów. Najprostsze z takich badań obejmuje podawanie leków w układzie krzyżowym (ang: *cross-over*), w dwóch okresach i dwóch sekwencjach. Wykonywane jest w grupie co najmniej 12 (najczęściej od 24 do 32) zdrowych ochotników w wieku 18-55 lat, którzy przeszli odpowiednią kwalifikację zgodną z potrzebami danego badania. Zazwyczaj badanymi ochotnikami, tzw. probantami, są mężczyźni, choć zdarza się, że w badaniu uczestniczą osoby obojga płci. Jeśli nie ma koniecz-

ności wykonania oceny uwzględniającej interakcję leku z posiłkiem, wówczas podanie preparatów odbywa się na czczo. Specyfika wprowadzanego preparatu determinuje konieczność wykonania odpowiednich modyfikacji w standardowym schemacie badania. Warto nadmienić, że niezbędne jest czasem podanie preparatów po lub w trakcie posiłku zamiast (lub oprócz) podania ich na czczo. Zdarza się, zwłaszcza w przypadku leków o wysokiej zmienności wewnątrzosobniczej parametrów farmakokinetycznych, że wymagana statystycznie liczebność grupy byłaby zbyt duża i stąd preparaty podawane są dwukrotnie, a ilość okresów badania ulega podwojeniu. Doposażeniu podlega również ilość, częstotliwość i czas pobrań, odstęp pomiędzy okresami, a także rodzaj pobieranego materiału biologicznego. Jakkolwiek najbardziej wskazana jest ocena równoważności biologicznej oparta na pomiarze macierzystej substancji leczniczej, to niekiedy, z różnych względów, ów pomiar jest niemiarodajny lub niemożliwy do przeprowadzenia. Wówczas w ramach profilu farmakokinetycznego oznaczany jest także jeden lub więcej metabolitów substancji leczniczej. Niekiedy analizuje się wyłącznie metabolit(y). W pewnych przypadkach - choćby dla preparatów o modyfikowanym uwalnianiu - przeprowadzane są także badania w ramach wielokrotnego podawania leku, w stanie stacjonarnym [14].

Przed omówieniem warunków, które musi spełniać preparat odtwórczy, by być równoważnym biologicznie preparatowi referencyjnemu niezbędne jest, by czytelnik zrozumiał, iż nie ma technologicznych możliwości wytworzenia i wprowadzenia na rynek dwóch różnych preparatów podawanych pozanaczyniowo zapewniających identyczną charakterystykę farmakokinetyczną leku. Różnice pomiędzy preparatami produkowanymi przez różne firmy w różnych procesach technologicznych są nieuniknione. Istota problemu nie może dotyczyć uniknięcia tych różnic, ale ustanowienia dla nich takich ilościowych zakresów, które będą mogły zostać zaakceptowane z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania danego leku.

Przyjmijmy dla przejrzystości rozważać najprostszy schemat badania równoważności biologicznej dla leków podawanych doustnie. Każdy ochotnik uczestniczący w badaniu jest źródłem dwóch profili farmakokinetycznych: jednego - po podaniu preparatu badanego (potencjalny generyk) i drugiego - po podaniu preparatu referencyjnego (preparat oryginalny). W toku przeprowadzonej analizy farmakokinetycznej z każdego profilu uzyskujemy indywidualne wartości parametrów farmakokinetycznych: pole pod krzywą stężenie-czas (AUC) odzwierciedlające ilość wchłoniętego leku, stężenie maksymalne (C_{max}) i czas jego wystąpienia (t_{max}) - oba będące miarą szybkości wchłaniania, a także inne: np. stała szybkości eli-

minacji (λ_z), czy średni czas przebywania leku w ustroju (MRT). Dla każdego ochotnika otrzymujemy zatem jedną parę wartości dla każdego parametru; następnie parametry decyzyjne, którymi są AUC i C_{max} zostają poddane analizie statystycznej uwzględniającej oprócz porównania preparatów także wpływ: kolejności podawania preparatów, okresu badania i zróżnicowania międzyosobniczego. Finalnie, dla stosunku wartości (preparat badany/preparat odniesienia) danego parametru (zarówno AUC, jak i C_{max}) wyznaczony zostaje 90-procentowy przedział ufności (CI). Wymagane jest, by granice tego 90% CI mieściły się w zakresie 80,00-125,00% dla danych po transformacji logarytmicznej, a liczebność grupy zapewniała odpowiednią moc statystyczną wyników, odpowiedzialną za wiarygodność wnioskowania o równoważności biologicznej. W pewnym uproszczeniu oznacza to, że produkt generyczny jest akceptowalny jeśli różni się o mniej niż 20% od produktu oryginalnego u 90% osób badanych. Od dawna kwestionowana była zasadność stosowania jednakowych kryteriów akceptacji dla wszystkich leków generycznych [3, 13, 19, 29]. W świetle aktualnie obowiązującej wytycznej dla niektórych substancji leczniczych [leki o tzw. dużej zmienności wewnątrzosobniczej parametrów farmakokinetycznych (ang: *highly variable drug products* - HVDP)] zakresy akceptacji uznano za zbyt restrykcyjne zgadzając się na rozszerzenie 90% CI aż do wartości 69,84-143,19% ale wyłącznie przy ocenie parametru C_{max} [14]. Przeciwnie, dla leków o krytycznym znaczeniu dawki, wymagających prowadzenia terapii monitorowanej stężeniem leku [ang: *narrow therapeutic index drugs* (NTID)], zakres akceptacji uznano za zbyt liberalny, i w znowelizowanej wytycznej 90% CI został zawężony do wartości 90,00-111,11%. Kryterium to obowiązuje dla parametru AUC, a także, co istotne, dla parametru C_{max} , jeśli jest on ważny z punktu widzenia bezpieczeństwa, skuteczności lub terapii monitorowanej przy stosowaniu danego leku [14]. W praktyce oznacza to, że wszystkie leki z tej grupy, dla których wykorzystuje się algorytm w ramach strategii ograniczonej ilości próbek (ang: *LSS*) i/ub oznacza stężenie w tzw. punkcie C2 spełniają powyższy warunek. Dotyczy to również leków, których profil bezpieczeństwa wiąże się z czasem wystąpienia maksimum stężenia we krwi (np. mykofenolan mofetylu). Dla tych leków zawężenie zakresu akceptacji do wartości 90,00-111,11% redukuje dopuszczalną różnicę pomiędzy preparatem generycznym a oryginalnym do 10%.

Podstawowe leki immunosupresyjne [cyklosporyna (CSA), takrolimus (TAC), sirolimus (SYR), everolimus (EWE), a także kwas mykofenolowy (MPA)] stanowią specyficzną grupę leków przeznaczonych do przewlekłego podawania. Leki te wymagają stosowania terapii monitorowanej stężeniem leku, gdyż mają wąskie zakresy stę-

zeń terapeutycznych - cyklosporyna określana jest nawet mianem leku „o krytycznym znaczeniu dawki” (ang: *critical dose drug*) [13]. Każdy z czterech pierwszych immunosupresantów wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych, wywołaną m.in. czynnikami genetycznymi. Z jednej strony zagrożeniem w terapii jest zbyt niskie dawkowanie prowadzące do niedostatecznej immunosupresji i odrzucania przeszczepu, z drugiej strony przedawkowanie może być przyczyną ciężkich objawów niepożądanych. Pomimo, iż wytyczna EMA zaleca każdorazowe indywidualne uzasadnienie zakwalifikowania danego leku jako NTID, to istnieje powszechna zgoda, że CSA, TAC, SYR, EWE są lekami z grupy NTID. W przypadku MPA, zdania środowiska naukowego są w chwili obecnej podzielone. Autorzy amerykańscy i kanadyjscy nie widzą podstaw, by preparaty uwalniające MPA, zarówno mykofenolan mofetylu (MMF), jak i mykofenolan sodu (EC-MPS), traktowane były według kryteriów obowiązujących dla NTID [15, 22]. Stanowisko europejskiej transplantologii sformułowane ostatnio, jednoznacznie klasyfikuje preparaty uwalniające MPA w grupie leków o wąskim indeksie terapeutycznym [11]. O ile ten stan może i powinien być przedmiotem merytorycznej dyskusji, to w przypadku samych wymogów rejestracyjnych obowiązujących w Polsce nie powinniśmy odwoływać się ani do regulacji kanadyjskiej (*Health Canada*) [13], ani do amerykańskiej (FDA) [12]. Za co najmniej niezrędną należy uznać argumentację spotykaną niekiedy zarówno w piśmiennictwie, jak i w materiałach promujących leki, że dany preparat jest równoważny biologicznie, gdy spełnione zostały dla niego normy FDA lub że badanie biorównoważności odbyło się zgodnie z wymaganiami kanadyjskimi, podczas gdy preparat rejestrowany jest na rynku, gdzie obowiązuje regulacja Wspólnoty Europejskiej. W myśl obecnie obowiązujących wymogów preparat odtwórczy leku immunosupresyjnego (jako przykład leku z grupy NTID) farmakokinetycznie łatwiej staje się generykiem w USA (90% CI w zakresie 80,00-125,00%) niż w krajach Wspólnoty Europejskiej (90% CI w zakresie 90,00-111,11%) [12, 14]. Wydaje się, że w przyszłości także wymagania amerykańskie ulegną zaostrzeniu, o czym może świadczyć dyskusja naukowa rozpoczęta na forum FDA w 2011 roku, gdzie jednym z postulatów jest ujednolicenie kryteriów USA z regulacjami międzynarodowymi [35]. Faktem jest, że istnienie w zależności od rynku, różnych wymagań dla generyków z grupy NTID może dziwić, a nawet irytować, warto je jednak postrzegać także przez pryzmat polityki lekowej: bardziej sprzyjającej rejestracji generyków (USA) lub bardziej ukierunkowanej na ochronę preparatów oryginalnych (Wspólnota Europejska).

Jak przedstawiono, obowiązujące od 1 sierpnia 2010 r. zapisy nowej wytycznej europejskiej zawierają zaostrzenie kryteriów akceptacji w trosce o bezpieczeństwo pacjenta, gdyż dopuszczalna różnica pomiędzy preparatami zostaje zmniejszona z 20% do 10%. Nowo rejestrowane preparaty odtwórcze dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym immunosupresyjnych,

muszą być o wiele bardziej podobne farmakokinetycznie do preparatu oryginalnego, aniżeli generyki, które zostały zarejestrowane przed kilku laty zgodnie z bardziej liberalnymi zakresami akceptacji równoważności biologicznej. Zaistniała możliwość jednoczesnego przebywania na rynku „starych” i „nowych” generyków tego samego leku immunosupresyjnego różniących się znacząco odtwarzalnością farmakokinetyczną względem leku oryginalnego. Przepisy prawa rejestracyjnego nie nakazują wycofania z rynku preparatów nie spełniających obecnych, bardziej zaostrzonych kryteriów, zatem odpowiedzialność za ich stosowanie została przerzucona na barki lekarza [11]. Jeśli nie wiemy, kiedy lek został zarejestrowany, tym samym nie wiemy, które kryterium: bardziej liberalne, czy bardziej restrykcyjne, musiał być spełnić, ergo, nie wiemy, czy jest mniej, czy bardziej zbliżony do oryginału. Co więcej, dane liczbowe (m.in. uzyskane przedziały ufności) z badania równoważności biologicznej wykonanego do rejestracji mają charakter poufny i nie są publicznie dostępne dla zainteresowanych (np. lekarzy); a przez swój wymiar komercyjny rzadko są przedmiotem publikacji naukowych - w zasadzie bywają udostępniane jedynie przez producenta generyka w wybranej przez niego formie i zakresie, w materiałach reklamowych promujących nowy preparat. Musimy przyjąć, że obecny na rynku preparat odtwórczy spełnił kryteria akceptacji wymagane w czasie swojej rejestracji. Nie wiemy jednak, czy ilość substancji leczniczej dostępna dla organizmu (wyrażana wartością AUC) po podaniu tego preparatu wynosiła w badaniu rejestracyjnym średnio: np. 85%, 98%, czy może 116% ?

Poważniejszy problem pojawia się gdy jeden preparat generyczny jest zamieniany na inny generyk. Jak wspomniano, żaden preparat odtwórczy nie ma podanej informacji ile procent substancji leczniczej udostępnia organizmowi pacjenta w porównaniu z lekiem oryginalnym. Przykładowo, jeśli zamiana dotyczy generyka A o średniej dostępności biologicznej niższej o 18% od leku innowacyjnego (EBA=82%) na generyk B o takiej samej różnicy, ale „in plus” (EBA=122%), to w efekcie zamiany różnica pomiędzy obu generykami wynosi około 33%. Jak wyjaśnimy w dalszym ciągu pracy, tak duża różnica może teoretycznie wystąpić przy klasycznym zakresie akceptacji. Można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że przykładowy generyk A nie będzie równoważny biologicznie generykowi B [11, 16]. Rzecz jasna, również możliwy jest scenariusz, gdy ten sam generyk A zamieniany jest na generyk C o średniej dostępności biologicznej niższej od leku innowacyjnego np. o 15% (EBA=85%) - w takim przypadku różnica pomiędzy obu generykami wynosi zaledwie około 3,5%, a sama konwersja wydaje się być stosunkowo bezpieczną. Pragniemy podkreślić, że różnica pomiędzy generykiem a lekiem innowacyjnym w przypadku klasycznego 90% CI w zakresie 80,00-125,00% nie może być w zasadzie większa niż $\pm 18\%$, co wynika z prostego faktu, iż aby dolna granica 90% CI zmieściła się w wymaganym zakresie, to uśredniona wartość stanowiąca środek przedziału ufności (średnia geometryczna) musi być

zazwyczaj o co najmniej 2 punkty procentowe wyższa. Trudno jest w praktyce badania równoważności biologicznej uzyskać 90% CI o tak małej 4-procentowej „szerokości”, przeważnie wartość ta oscyluje w granicach 6-10%, a często bywa jeszcze większa. Opierając się na tym założeniu, można wyliczyć, że teoretycznie maksymalna różnica pomiędzy średnią dostępnością biologiczną w przypadku dwu generyków tego samego leku nie będzie większa niż około 33%. Tak byłoby, gdyby o równoważności biologicznej decydował wyłącznie parametr AUC, ponieważ jednak kryterium akceptacji musi spełnić zarówno AUC, jak i C_{max} , to właśnie C_{max} prawie zawsze staje się parametrem decydującym o powodzeniu bądź niepowodzeniu badania równoważności biologicznej. Stężenie maksymalne (C_{max}) charakteryzuje się większą (często kilkukrotnie) zmiennością wewnątrzosobniczą niż pole pod krzywą stężenie-czas (AUC) stąd w przypadku parametru C_{max} 90% przedział ufności jest jeszcze szerszy (powyżej 10% aż do 45%). Można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w praktyce nie uda się udowodnić równoważności biologicznej preparatu różniącego się od oryginału o więcej niż 15% (według *Ensora* i wsp. granica ta wynosi jeszcze mniej - jedynie 13% [9]). Co więcej, analiza 2070 badań równoważności biologicznej przeprowadzonych przez FDA w latach 1996-2007 wykazała, że zaledwie w około 2% przypadków różnica wartości AUC pomiędzy generykiem a lekiem oryginalnym przekroczyła 10%; wynosząc średnio: 3,56% dla parametru AUC, a 4,35% dla C_{max} [6]. Jeśli założymy jednak różnicę pomiędzy generykiem a lekiem oryginalnym na poziomie 15%, wówczas, maksymalna różnica między dwoma generykami wynosiłaby nawet nie 33%, lecz około 28%. Tak, czy owak, jest to zdecydowanie mniej, niż słynne 40%, 45% lub nawet 50%, które to liczby pojawiają się niekiedy w komentarzach osób nie znających wystarczająco statystyki badania biorównoważności, a przestrzegających przed stosowaniem generyków [9, 22, 28], ale - nie tylko naszym zdaniem - jest to wystarczająco dużo, by niezwykle poważnie potraktować ten problem [2, 11, 16].

Zastosowanie dla leków immunosupresyjnych węższego przedziału akceptacji (90% CI w zakresie 90,00-111,11%) redukuje znacząco potencjalne różnice farmakokinetyczne - analogicznie: pomiędzy generykiem a lekiem innowacyjnym nie mogą one być w zasadzie większe niż 8%, a pomiędzy dwoma generykami tego samego leku nie przekroczyć wartości 15,5%. W rzeczywistości, zróżnicowanie pomiędzy generykiem a lekiem innowacyjnym nie powinno przekroczyć 5%, a pomiędzy dwoma generykami tego samego leku można oczekiwać, że nie przekroczy średniej wartości 10% [11].

W tym miejscu należy podkreślić dwa niezwykle ważne aspekty przedstawionych powyżej rozważań. Po pierwsze, omówione wcześniej procentowe wartości różnic farmakokinetycznych pomiędzy preparatami są wartościami uśrednionymi dla wszystkich uczestniczących w badaniu osób. Zarejestrowanie generyka zapewniającego średnio np. 98% dostępność biologiczną w porównaniu z preparatem oryginalnym ozna-

cza, iż zgodnie z prawami rozkładu normalnego indywidualne wartości u poszczególnych osób będą oscylowały wokół tej liczby przyjmując wartości ograniczone 90% przedziałem ufności, a u niektórych osób wypadające poza jego granice, w tym także poza granice założonych kryteriów akceptacji [11]. Nie jest możliwe uniknięcie sytuacji, że w nielicznych przypadkach (u pojedynczych osób) generyk zapewni np. jedynie 50-procentową lub aż 200-procentową dostępność biologiczną. Po wtóre, należy mieć świadomość, że rejestracyjne badanie równoważności biologicznej jest dla każdego preparatu odtwórczego zdarzeniem jednokrotnym. Weryfikuje jakość wykonania i podobieństwo farmakokinetyczne do leku innowacyjnego wyłącznie dla danej serii nowego preparatu. Utrzymanie odpowiedniej jakości, w tym zachowanie deklarowanej ilości substancji czynnej i składu substancji pomocniczych jest zależne od restrykcyjnej kontroli procesu produkcji, przechowywania itd. Ale, co także trzeba podkreślić, zachowanie wysokiej i stabilnej jakości produkowanego leku w identycznym stopniu dotyczy zarówno leków generycznych, jak i oryginalnych.

Za każdym razem, gdy wygasła ochrona patentowa leku immunosupresyjnego, prawie natychmiast na rynku farmaceutycznym pojawiały się leki generyczne - niejednokrotnie przygotowane wcześniej, oczekiwały na moment, kiedy ich rejestracja będzie prawnie możliwa. Leki generyczne stanowią już ponad 50% wszystkich preparatów zawierających cyklosporynę, które znajdują się na rynku farmaceutycznym. Od 4 lat oryginalny takrolimus (Prograf®) posiada co najmniej 3 leki odtwórcze, a mykofenolan mofetylu (CellCept®) aż 14 leków generycznych [31]. Niezadługo inhibitory sygnału proliferacji tracą ochronę patentową. Lek odtwórczy musi zawierać tę samą ilość substancji leczniczej, co lek oryginalny, może jednak zawierać różne substancje pomocnicze. Sama formuła leku może zatem mieć istotny wpływ na jego biodostępność. Zwłaszcza w przypadku leków o wąskim przedziale terapeutycznym, leków z klasy NTID, o tzw. krytycznym znaczeniu dawki należy szczególnie ostrożnie dokonywać ich zamiany w trakcie już rozpoczętego leczenia. Zmiana parametrów farmakokinetycznych występująca przy zamianie preparatów może mieć decydujący wpływ na skuteczność prowadzonej terapii określonym lekiem. Ponieważ terapia lekiem immunosupresyjnym jest przykładem terapii zindywidualizowanej, każda zmiana preparatu może prowadzić do niekorzystnych efektów leczniczych. Dużą ostrożność należy zachować również w przypadku leków o modyfikowanym uwalnianiu. Przykładem jest tu choćby postać mykofenolanu sodu w formie dojelitowej (Myfortic®), do której to postaci i różnic w farmakokinetyce powrócimy w dalszej części pracy.

Jak trafnie zauważono w ubiegłorocznej pracy autorstwa T. Bączkowskiej i M. Lao dotyczącej leków oryginalnych i odtwórczych stosowanych w immunosupresji, badania biorównoważności u zdrowych ochotników nie odzwierciedlają rzeczywistej biodostępności występującej u chorych po zabiegu przeszczepienia narządu [2]. Chorzy po transplantacji charakteryzują się wysokim

wewnątrz- i międzyosobniczym zróżnicowaniem wartości stężeń leku w organizmie związanym z ogólnym stanem klinicznym, wpływem podawanych innych leków indukujących bądź hamujących enzymy cytochromu P450, współistnieniem innych chorób metabolicznych bądź układowych. Ważnym przykładem może być tegoroczna publikacja badania przeprowadzonego z inicjatywy producenta leku odtwórczego, w której porównano farmakokinetycznie dwa preparaty MMF: oryginalny CellCept® i generyczny Myfenax®, w grupie osób po transplantacji nerki obejmującej również polskich pacjentów [32]. Analiza farmakokinetyczno-statystyczna uwidoczniła niższą dostępność biologiczną generyka w porównaniu z badaniem rejestracyjnym wykonanym na zdrowych ochotnikach - o kilka procent dla parametru AUC i o około 10% dla parametru C_{max} , który to parametr w badaniu klinicznym nie spełnił nawet klasycznych kryteriów równoważności biologicznej (90% CI w zakresie 78,7-96,8%) [5, 32].

W ostatnich latach w schematach immunosupresyjnych stosowanych w transplantologii coraz częściej podawany jest TAC, który jako inhibitor kalcyneuryny występuje w terapii zamiast CSA, oraz pochodne kwasu mykofenolowego, które w terapii skojarzonej z TAC pozwalają obniżyć jego dawkę. Z tego względu ważne wydaje się odniesienie w niniejszej pracy do farmakokinetyki i terapeutycznego monitorowania leków odtwórczych, zarówno dla TAC jak również MPA. W dwóch pracach opublikowanych ostatnio, dokonano porównania wpływu konwersji leku u pacjentów ze stabilnie funkcjonującym przeszczepionym narządem z oryginalnego Prografu® na formę generyczną TAC wytworzoną przez Sandoz oraz porównanie parametrów farmakokinetycznych dwóch postaci zawierających MPA: leku oryginalnego CellCept® i preparatu odtwórczego Myfenax®. Porównanie przebiegu farmakokinetyki i wartości parametrów z punktu widzenia prowadzonej terapii monitorowanej stężeniem leku jest bardzo ważne. Potwierdza ono bowiem bezpieczeństwo prowadzonej terapii tymi lekami i pozwala na ocenę stopnia ekspozycji leku w organizmie [25, 32]. Przykładowo, analiza danych z porównawczego badania Myfenaxu® i CellCeptu® wykazała zbliżone dla obu preparatów wartości stężeń MPA przed podaniem rannej dawki, zasadnicze w monitorowaniu opartym o pomiar C_{min} , ale jednocześnie ujawniła różnice w przebiegu profili farmakokinetycznych kwestionujące możliwość wiarygodnego stosowania jednego algorytmu LSS dla obu preparatów [32].

W populacji koreańskiej przed kilku laty dokonano porównania pod względem biorównoważności leku generycznego takrolimusu TacroBell® z lekiem oryginalnym Prografu® [26]. Preparaty nie były biorównoważne: przy 90% przedziale ufności stosunek dla C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ i AUC_{0-24} TacroBell® do Prografu® wyrażony w procentach wynosił odpowiednio: 139% (119-161%), 112% (96-131%) i 119% (102-139%). Istotne dla terapii monitorowanej TAC, stężenie minimalne także wykazało znamienne różnicę pomiędzy preparatami: 2,14 wzgl. 1,71 ng/ml co stanowi 117% (90% CI w zakresie: 92-148%). Pomimo takich wyników autorzy

stwierdzili, że oba porównywane w badaniu preparaty nie różniły się statystycznie (!). Publikacja (w uznanym czasopiśmie: *Clin. Ther.*) jest kuriozalnym przykładem błędnego wnioskowania statystycznego i interesującym materiałem szkoleniowym w dziedzinie biorównoważności [26]. Z kolei *Abdulnour* w swoim badaniu na bardzo małej grupie pacjentów pediatrycznych dowodzi znaczących zmian w wartościach stężenia w czasie $t=0$ po konwersji z Prografu® na formę generyczną leku i zaleca szczegółowe monitorowanie tychże pacjentów [1].

W przypadku postaci takrolimusu o modyfikowanym uwalnianiu - preparatu Advagraf®, który, co należy w tym miejscu przypomnieć, nie jest formą odtwórczą leku, lecz jedynie modyfikacją postaci oryginalnej umożliwiającą podawanie go raz dziennie, również dokonano porównania parametrów farmakokinetycznych [10]. Wyniki badania potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem Advagrafu®, choć odnotowano wartości AUC_{0-24} niższe blisko o 10% niż ma to miejsce dla terapii Prografem®. Podobne zjawisko obserwowano w przypadku C_0 . Ta niższa ekspozycja leku w organizmie w przypadku preparatu o modyfikowanym uwalnianiu może mieć daleko idące konsekwencje w przypadku formy generycznej. Istnieje bowiem potencjalne zagrożenie obniżonej immunosupresji, która będzie dotyczyła o wiele dłuższego okresu czasu niż 3-4 doby potrzebne na wyrównanie wartości AUC, jak to ma miejsce w przypadku Prografu®. Innymi słowy, wydłużony czas konieczny do uzyskania porównywalnej ekspozycji TAC w organizmie może okazać się szkodliwy lub wręcz zagrażający zdrowiu i życiu pacjenta [10, 34]. Nie zaobserwowano jednak znamienych statystycznie różnic w korelacji pomiędzy C_0 a AUC pomiędzy obydwooma preparatami. Jest to szczególnie ważne ze względu na rutynowe oznaczanie stężeń w czasie $t=0$ (przed podaniem kolejnej dawki leku) podczas terapii TAC. Chociaż istnieją liczne kontrowersje dotyczące rzeczywistej wysokiej korelacji pomiędzy C_0 i AUC, i pytanie, czy rzeczywiste C_0 w sposób wiarygodny odzwierciedla ogólnoustrojową zawartość leku w organizmie podczas terapii TAC, to jednak zaleca się aby oznaczanie C_0 odbywało się zarówno przed jak i po zamianie leku, szczególnie w okresie bezpośrednio dotyczącym czasu konwersji.

W metodzie dotyczącej obliczania wartości AUC z zastosowaniem strategii ograniczonej liczby próbek (ang. *LSS*) należy zwracać szczególną uwagę na preparat leku aktualnie stosowanego w terapii, czy jest nim lek odtwórczy, czy oryginalny. Ma to kolosalne znaczenie dla poprawności otrzymywanych wyników. Opracowany algorytm w oparciu o przyjmowany lek oryginalny nie powinien być stosowany do obliczania AUC u pacjentów przyjmujących jego odpowiednik - lek generyczny. Wynika to z faktu, że pomimo wykazanej biorównoważności obu preparatów lek odtwórczy może różnić się od leku oryginalnego kształtem profilu farmakokinetycznego i wartościami stężeń oznaczonych w kolejnych próbkach po podaniu leku, w sposób niepozwalający na podstawienie do algorytmu LSS uzyskanych stężeń. Pomimo prób dopasowania modelu

LSS, obserwuje się obarczone nieprzewidywalnym błędem wartości AUC. Dlatego też zaleca się opracowanie odrębnych modeli LSS w oparciu o grupy pacjentów po przeszczepach narządowych przyjmujących leki generyczne [27]. Dobrym przykładem jest praca Doyle w której wyraźnie podkreślono, że modele LSS opracowane w oparciu o wielokrotną regresję liniową i bayesowskie modele farmakokinetyczne nie mogą być zastosowane w stosunku do leków generycznych MMF, gdyż zostały opracowane w oparciu o stężenia obserwowane podczas terapii lekami oryginalnymi [8].

Pomimo że mykofenolan sodu (EC-MPS) nie jest generykiem mykofenolanu mofetylu (MMF) - oba są lekami uwalniającymi w krążeniu ogólnym aktywny kwas mykofenolowy (MPA), to jednak pomiędzy MMF a EC-MPS została potwierdzona biorównoważność dla odpowiednio dobranych dawek (ale tylko dla parametru AUC). Zastosowanie dla EC-MPS postaci dojelitowej o opóźnionym uwalnianiu powoduje, że obserwuje się niższe i o znacznie większym zróżnicowaniu wartości C_{max} [20, 23]. Ponadto konsekwencją opóźnionego wchłaniania jest również opóźnione krążenie wątrobowo-jelitowe i w konsekwencji znacznie większe zróżnicowanie wyższych wartości C_0 . Z punktu widzenia terapii monitorowanej mocno problematycznym wydaje się w tym przypadku rutynowe monitorowanie C_0 , dla którego współczynnik korelacji z AUC wynosi zaledwie 0,02 (!) w porównaniu z 0,48 dla MMF [21]. Ochrona patentowa, która wygasła w wielu krajach dla MMF (CellCept®) umożliwiła rejestrację szeregu leków odwrotnych [30]. Pomimo udowodnionej biorównoważności, przestrzega się przed równym traktowaniem postaci odwrotnej leku z postacią generyczną w aspekcie terapii monitorowanej. Często bowiem ma miejsce wysokie zróżnicowanie C_{min} i AUC pomiędzy dwoma produktami podawanymi w tej samej dawce i u tego samego pacjenta. Dlatego powinno się zachować dużą ostrożność podczas monitorowania stężenia leku po konwersji z leku oryginalnego na preparat odwrotny, a już szczególnie, gdy zamiana dotyczy dwóch generyków. Powody powyższej troski przedstawione zostały we wcześniejszej części artykułu.

Szereg informacji na temat leków generycznych stosowanych w immunosupresji po przeszczepieniu nerki przynosi praca Rath'a [30]. Jedną z najstarszych substancji czynnych, która po wygaśnięciu ochrony patentowej w 1995 roku doczekała się szeregu postaci generycznych była CSA. Badania, które dotyczyły Sigmasporin i ArpimuneME wykazały stabilność przeszczepionych narządów w okresie 6 miesięcy po dokonanej konwersji z Neoralu®. W artykule zostały omówione badania porównujące wartości stężeń podczas terapii generycznymi postaciami CSA - Equoralem®, MMF - Myfexem® i TAC - Tacri®, wszystkie leki odwrotne produkowane przez firmę Teva. Doświadczenia związane z podawaniem Equoralem pacjentom w terapii skojarzonej z EC-MPS bądź MMF nie wskazują na istotne różnice w wartościach C_0 w pierwszym tygodniu oraz w 1, 3 i 6 miesiącu po konwersji z leku oryginalnego na generyczny [7, 33]. Dwa badania podczas których do-

konano 6 miesięcznej obserwacji po konwersji do Equoralu nie wykazały również istotnych różnic w wartościach C_0 i C_{max} . Badania te potwierdziły możliwość zamiennego stosowania obydwu preparatów i porównywalność przebiegu farmakokinetyki.

Istnieją jednak przekonujące dowody, że na przebieg farmakokinetyki zwłaszcza na etapie wchłaniania i wartości C_{max} w okolicach 2 godziny po podaniu cyklosporyny istotny wpływ ma forma leku odwrotnego. Wiele ośrodków transplantacyjnych prowadzi monitorowanie stężenia w czasie $t=2$ h podczas terapii CSA ze względu na relatywnie łatwe do przeprowadzenia badanie. Trzeba jednak wziąć pod uwagę osobnicze zróżnicowanie farmakokinetyki, które w przypadku C_0 nie daje aż tak istotnych różnic wewnątrzosobniczych jak to ma miejsce w przypadku C_2 . W przypadku terapii CSA, w przeciwieństwie do TAC, (choć i tu istnieją kontrowersje), C_0 posiada niski współczynnik korelacji z polem powierzchni pod krzywą stężenie-czas ($r^2=0,31-0,53$) [24]. Oba związki czynne zbliżone do siebie pod względem struktury chemicznej i wykazujące wysoką lipofilność charakteryzują się jednak wysokim zróżnicowaniem wchłaniania.

Coraz częściej spotykana jest opinia, że nie każdy lek odwrotny jest taki sam. Chociaż każdy z zarejestrowanych generyków zawiera tę samą substancję czynną, różnice jakie istnieją w procesie wytwarzania i stosowane nośniki, odczynniki i substancje pomocnicze prowadzą do zmian w składzie produktu końcowego. Przykładem może tu być polisorbit-80, czy też β -cyklodekstryny, które użyte w formulacji leku posiadają istotny wpływ na ostateczną biodostępność leku. Ostatnio przedstawione zostały porównawcze wyniki dokumentujące testy uwalniania *in vitro* dla 2 serii preparatu oryginalnego CellCept® i 14 różnych generyków MMF. Stwierdzono duże zróżnicowanie w szybkości uwalniania pomiędzy preparatami, zdaniem autorów, może mieć istotny wpływ na równoważność biologiczną *in vivo* [31]. Warto pamiętać historię pierwszego preparatu generycznego cyklosporyny w formie emulsji do podawania doustnego (SangCyA®), który został wycofany z rynku po stwierdzeniu braku biorównoważności z lekiem innowacyjnym Neoralem®, w przypadku równoczesnego przyjmowania z sokiem jabłkowym [17].

Ważnym elementem omawianych aspektów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków odwrotnych z punktu widzenia terapeutycznego monitorowania ich stężeń jest również czystość końcowych preparatów. Leki immunosupresyjne aktualnie stosowane w lecznictwie posiadają liczne metabolity, które są nierzadko aktywne farmakologicznie. Zanieczyszczenia i produkty degradacji, które mogą się pojawić w produkcie końcowym mają niewątpliwie istotny wpływ na jakość i stabilność substancji czynnej. Znakomitym przykładem, potwierdzającym ww. problem, jest badanie na zawartość zanieczyszczeń w 7 lekach zawierających CSA z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Okazało się, że jeden z produktów zawierał jedynie niespełna 70% substancji czynnej, a całkowita zawartość zanieczyszczeń sięgała aż 28%. W przypadku pozostałych 6 preparatów, wśród których był oryginalny Neoral® - zawartość

cyklosporyny mieściła się w przedziale 94-102%, a zanieczyszczenia nie przekraczały 1%. Ten przykład pokazuje jakie potencjalne zagrożenia mogą nieść nowe postaci generyczne leków [4].

Każdego roku po wygaśnięciu ochrony patentowej pojawiają się na rynku farmaceutycznym leki generyczne, głównie ze względu na znacznie niższe ceny i równoczesne obniżenie kosztów farmakoterapii. Czy jednak na pewno w przypadku leków immunosupresyjnych jest to prawda [16, 18]? *Klintmalm* w komentarzu do pracy *Momper'a* dotyczącej konwersji z leku oryginalnego na generyczny TAC sugeruje, że zamiana leków daje jedynie pozorne oszczędności, a koszty terapii mogą wręcz wzrosnąć w związku z częstym monitorowaniem stężenia leku i dodatkowymi czynnościami związanymi z konwersją [22]. Z kolei w podsumowaniu swojej pracy *Enso* zamieszcza następujące stwierdzenie: chociaż jeszcze wiele badań jest potrzebnych w celu potwierdzenia równoważności klinicznej i terapeutycznej preparatów odwrotnych oraz wynikających z terapii nimi korzyści farmakoekonomicznych, stosowanie generycznych immunosupresantów może w bezpieczny sposób zastępować leki innowacyjne tak długo jak długo pacjent przyjmuje ten sam lek generyczny pod warunkiem, że zarówno pacjent jak i klinicysta są świadomi w jakim momencie dokonywana jest konwersja i jakie wyniki oznaczanych stężeń leków obserwuje się podczas terapeutycznego monitorowania w trakcie zamiany leków [9]. Podobnie, stosowanie generyków może być racjonalnym rozwiązaniem w przypadku terapii *de novo*, rzecz jasna, ewentualna późniejsza konwersja do leku oryginalnego musi być ostrożnie nadzorowana, natomiast zamiana na inny generyk jako nadmiernie ryzykowna (zakładając ciągłą obecność na rynku preparatów rejestrowanych wg przedziału: 80,00-125,00%), nie powinna być rozważana.

Oczywiste jest, że w przypadku rejestracji produktów generycznych mamy do czynienia z kolizją interesów: producent leku oryginalnego oczekuje, że kryteria wprowadzania preparatów odwrotnych będą ostre, producent leku generycznego - przeciwnie - chciałby względnie łagodnych wymagań rejestracyjnych. Odbiorca leku ma prawo oczekiwać racjonalnych kryteriów zapewniających, że preparat odwrotny będzie równoważny pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Obecne regulacje europejskie dla grupy leków immunosupresyjnych są z farmakokinetycznego punktu widzenia krokiem w dobrym kierunku. Większy udział generyków w rynku powinien, przynajmniej w teorii, obniżyć na drodze konkurencyjności ceny wszystkich preparatów i per saldo zredukować koszty leczenia. Potencjalna korzyść finansowa dla systemu opieki zdrowotnej nie może być jednak realizowana za cenę pogorszenia poziomu leczenia populacji pacjentów wymagających szczególnego i zindywidualizowanego podejścia, jakimi są choroby po transplantacjach narządowych.

Piśmiennictwo

1. Abdulnour H.A., Araya C.E., Dharmidharka V.R.: Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug

- levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr. Transplant.* 2010, 14, 1007.
2. **Bączkowska T., Lao M.:** Leki oryginalne i odtworzone w immunosupresji - jak dokonać racjonalnego wyboru? *Nefrol. Dial. Pol.* 2011, 15, 109.
 3. Bioequivalence and labelling of medicinal products with regard to generic substitution, Danish Medicines Agency, updated 17.01.2006; www.dkma.dk
 4. **Bonifacio F.N., Giocanti M., Reynier J.P. et al.:** Development and validation of HPLC method for the determination of Ciclosporin A and its impurities in Neoral capsules and its generic versions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009, 49, 540.
 5. CHMP Assessment Report for Myfenax (Procedure No. EMEA/H/C/884) The European Medicines Agency. 2008. www.ema.europa.eu.
 6. **Davit B.M., Nwakama P.E., Buehler G.J. et al.:** Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann. Pharmacother.* 2009, 43, 1583.
 7. **Diarra D.A., Riegersperger M., Saemann M.D. et al.:** Maintenance immunosuppressive therapy and generic cyclosporine A use in adult renal transplantation: a single center analysis. *Kidney Int.* 2010 (Suppl.), S8.
 8. **Doyle I., Zikri A.M., Bennett W.M. et al.:** Area under the curve (AUC) bioequivalence (BE) of mycophenolate mofetil (MMF): CellCept vs generic. Abstract presented at the American Society of Nephrology renal week 2010, Denver, 16-21.11.2010.
 9. **Ensor C.R., Trofe-Clark J., Gabardi S.:** Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011, 31, 1111.
 10. **First M.R.:** First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus. *Ther. Drug Monit.* 2008, 30, 159.
 11. **van Gelder T.:** Advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant Int.* 2011, 24, 1135.
 12. Guidance for industry. Bioavailability and bio-equivalence studies for orally administered drug products - general considerations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, March 2003. www.fda.gov.
 13. Guidance for industry. Bioavailability requirements: critical dose drugs. Health Canada. 07 June 2006, file: 06-112871-930, www.hc-sc.gc.ca.
 14. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, The European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 20 January 2010; www.ema.europa.eu
 15. **Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. et al.:** Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a canadian perspective. *Transplantation* 2012, 93, 657.
 16. **Helderman J.H.:** Generic substitution for immunosuppressive drugs. *Dial. Transplant.* 2011, 40, 37.
 17. **Henney J.E.:** From the Food and Drug Administration nationwide recall of SangCyA oral solution. *JAMA* 2000, 284, 1234.
 18. **Johnston A.:** Fraud in bioequivalence testing. *IATDMCT news* 2006, 5, 6.
 19. **Johnston A., Belitsky P., Frei U. et al.:** Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 60, 389.
 20. **Johnston A., He X., Holt D.W. et al.:** Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2006, 82, 1413.
 21. **de Jonge H., Naesens M., Kuypers D.R.:** New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther. Drug Monit.* 2009, 31, 416.
 22. **Klntmalm G.B.:** Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 1765.
 23. **Kuypers D.R.J., Le Meur Y., Cantarovich M. et al.:** Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 341.
 24. **Mardigyan V., Giannetti N., Cecere R. et al.:** Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. *J. Heart Lung Transplant.* 2005, 24, 1614.
 25. **Momper J.D., Ridenour T.A., Schonder K.S. et al.:** The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 1861.
 26. **Park K., Kim Y.S., Kwon K.I. et al.:** A randomized, open-label, two-period, crossover bioavailability study of two oral formulations of tacrolimus in healthy Korean adults. *Clin. Ther.* 2007, 29, 154.
 27. **Pawiński T.:** Terapeutyczne monitorowanie stężeniem kwasu mykofenolowego w terapii immunosupresyjnej - zalecenia i wątpliwości. *Reaktywacja* 2010, 3, 13.
 28. **Pondrom S.:** Can generics be trusted? *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 708.
 29. Proceedings of the International Conference "Therapeutic Drug Monitoring in Optimizing the Immunosuppressive Therapy" 26-27.09.2008, Warsaw, Poland., *Ann. Transplant.* 2008, 13 (Suppl. 1), 30.
 30. **Rath T.:** Generic immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Eur. Nephrol.* 2011, 5, 56.
 31. **Scheubel E., Adamy L., Cardot J.M.:** Myco-phenolate mofetil: use of a simple dissolution technique to assess generic formulation differences. *Dissol. Technol.* 2012, 19, 52.
 32. **Sunder-Plassmann G., Reinke P., Rath T. et al.:** Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplant recipients. *Transplant Int.* 2012, 25, 680.
 33. **Vitko S., Ferki M.:** Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int.* 2010 (Suppl.), S12.
 34. **Wallemacq P., Armstrong V.W., Brunet M. et al.:** Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European Consensus Conference. *Ther. Drug Monit.* 2009, 31, 139.
 35. **Yu L.X.:** Quality and bioequivalence standards for narrow therapeutic index drugs, GPA 2011 Fall Technical Conference, www.fda.gov.