

Případy problematické zaměnitelnosti generik

Přestože generické léky jsou z definice stejně účinné a bezpečné jako jejich originální vzory, existují skupiny léků či konkrétní léčivé přípravky, u kterých nelze jednoduše zaměňovat jednotlivé výrobní přípravky mezi sebou. V takových případech může (ale nemusí) dojít k ovlivnění účinnosti nebo bezpečnosti léčby. Je ovšem třeba zdůraznit, že v těchto případech nejde principiálně o jednosměrný vztah originál – generikum. U takových léků obvykle nelze jednoduše zaměňovat ani různá generická léčiva mezi sebou a ani nahrazovat již zavedenou léčbu generickým přípravkem za originální. Takové případy jsou ale ve farmakoterapii až překvapivě výjimečné a týkají se maximálně jednotek procent používaných léků. Dále jsou uvedeny nejtypičtější příklady bez nároku na úplnost.

Antiepileptika

V odborné veřejnosti je nejvíce zafixováno velmi vysoké riziko záměny přípravků antiepileptik, které je zdůrazňováno v každé učebnici i ve všech doporučených postupech. Aniž bych toto riziko chtěl zde zpochybňovat, z čistě teoretického pohledu je zajímavé, jak chatrné důkazy vedly k těmto velmi imperativním stanoviskům. V české literatuře jsou dobře shrnuty v článku H. Ošlejškové z roku 2005 (16). Farmakoepidemiologická studie autorů z Harvard Medical School publikovaná v roce 2016 v časopise *Neurology* existenci tohoto rizika přímo vyvrací (17), stejně jako předchozí studie francouzských farmakoepidemiologů z roku 2015 (18). Na druhé straně ovšem existují i některé novější a kvalitnější práce dokazující existenci uvedených rizik (19). Otázku nelze prozatím považovat za jednoznačně rozhodnutou a z důvodu předběžné opatrnosti je nepochybně lepší plně respektovat platná doporučení, u antiepileptik nepovolovat generickou substituci a případnou záměnu přípravků provádět pouze v nutných případech výhradně specialistou v oboru za kontroly klinického stavu a terapeutického monitorování plazmatických koncentrací antiepileptika.

Verapamil a jiné kardiovaskulární léky

Lékem s poměrně vysokým rizikem nežádoucích účinků při kolísání plazmatických

koncentrací je verapamil. Již v roce 1993 byla publikována malá farmakokinetická studie, která upozornila na možnost, že přípravky, které jsou bioekvivalentní u mladých zdravých dobrovolníků, nemusí být takto ekvivalentní u nemocných starších 65 let (20). Jejich vypovídací hodnota je ovšem z dnešního pohledu velmi slabá. Kvalitnější studie z roku 1997 naopak klinický význam rozdílů ve farmakokinetice přípravků popírá (21), stejně jako některé novější práce týkající se více kardiovaskulárních léčiv. Jediná reálná rizika jsou zřejmě spojena se záměnou za přípravek v jiné lékové formě při předpisu nebo dispenzací, což ovšem spadá do kategorie lékových chyb. Velká metaanalýza studií, týkajících se použití generik kardiovaskulárních léků (74 randomizovaných klinických studií zahrnujících kalciové blokátory, ACE inhibitory, statiny, antikoagulantia a antiagregancia) nenalezla žádné významné riziko záměny přípravků těžce účinné látky (22).

Levothyroxin

V roce 2010 byla publikována studie autorů z Harvard Medical School, kteří analyzovali 199 případů nežádoucích účinků levothyroxinu (23). Zjistili, že 89 % z nich bylo způsobeno změnou podávaného léčivého přípravku. Téměř všechny (99 %) záměny přípravků byly provedeny v lékárně, v naprosté většině (v 91 %) bez vědomí předepisujícího lékaře. Z 54 případů závažných nežádoucích účinků jich bylo takovou záměnou způsobeno 52 (96 %). I když tato studie pochopitelně neříká nic o tom, jak častý je výskyt nežádoucích účinků po záměně přípravků levothyroxinu, respektive jak často proběhne generická substituce bez komplikací, nelze její výsledky zcela podceňovat.

Skutečně problematické situace při generické substituci

V reálné praxi přinášející problémy se záměnou mezi různými výrobními přípravky téhož léku v podstatě tři situace. Příčinou prvních dvou je možnost použití různých pomocných látek v různých přípravcích, které může mít, naštěstí velmi výjimečně, vliv na účinnost léku a o něco častěji na jeho toleranci pacientem. Z hlediska účinnosti se to týká prakticky výhradně topických lékových forem, zejména kožních, kde kvalita například mastového základu může mít skutečně podstatný význam pro účinek léčivého přípravku. Odlišnosti ve

složení pomocných látek mohou vést k nesnášenlivosti určitého přípravku pacientem, samozřejmě bez ohledu na to, jestli jde o originální nebo generický přípravek. Intolerance přípravku může být velmi subjektivní, avšak nutit pacientovi přípravek, o kterém je přesvědčen, že mu nedělá dobře, je v každém případě postup *non lege artis*, neboť nepochybně povede k nocebovému efektu. Na druhou stranu se často význam pomocných látek ze zjevných důvodů přeceňuje. V poslední době se například výrazně nadhodnocuje význam přítomnosti a množství citrátu v injekčních přípravcích některých monoklonálních protilátek pro subkutánní podání z hlediska možné bolestivosti injekce, ale podobných příkladů existují desítky. Výrobci samozřejmě velmi dobře chápou, že nepatrná změna ve složení pomocných látek nebo v podstatě bezvýznamná změna lékové formy jim může po jistou dobu pomoci udržet dosavadní zisky, takže tohoto prostředku využívají ad maximum. Je potom na lékařích, farmaceutech a odbornících formujících úhradovou politiku, jestli jsou na tuto hru ochotni přistoupit.

Třetí problematickou situací je ztráta důvěry pacienta v léčbu při změně přípravku, zejména pak tehdy, jestliže mu lékař z nějakého důvodu zaměňuje přípravky opakovaně. To může vést až k non-adherenci a zhoršení výsledků léčby, což bylo v literatuře opakovaně popsáno. Příkladem mohou být studie, týkající se použití bisfosfonátů v léčbě postmenopauzální osteoporózy (24, 25). Lékaři i farmaceuti si musí být vědomi nutnosti pacientům každou takovou změnu vysvětlit a ujistit se, jestli chápou její důvody a jestli s ní souhlasí. Zcela výjimečně se stává, že pacient z nějakého důvodu věří pouze jednomu konkrétnímu přípravku a v tom případě není rozhodně správné a etické mu záměnu vnucovat.

Výše uvedené tři situace jsou jediné reálné důvody, které mohou bránit v přechodu z originálního přípravku na generický nebo z jednoho generického přípravku na jiný. Nicméně pacienti jsou většinou zcela schopni pochopit a akceptovat záměnu přípravků, pokud se jim vysvětlí bezrizikovitost takové záměny s tím, že použití levnějšího přípravku ušetří prostředky ať už jeho vlastní (na doplatku), nebo prostředky zdravotního pojištění, které potom mohou být použity na zkvalitnění léčby jeho i dalších nemocných.