TARTU ÜLIKOOL

Geneeriline ja originaalravim – bioekvivalentsus

Karin Kogermann

DOTSENT/VANEMTEADUR

FARMAATSIA INSTITUUT, TARTU ÜLIKOOL; EESTI AKADEEMILINE FARMAATSIA SELTS

EAFS Eesti Akadeemiline Farmaatsia Selts

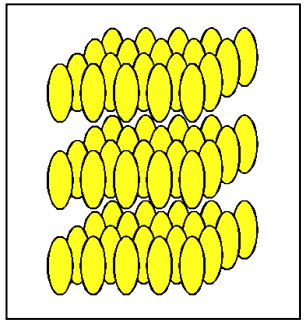
30.05.2019 KONVERENTS GENEERILISED RAVIMID, Tallinn

Ülevaade

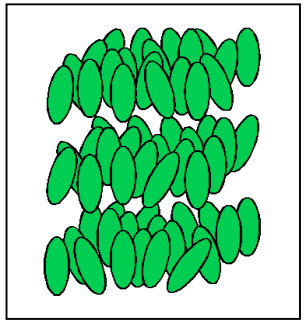
- Sissejuhatuseks terminoloogiast
- Geneeriline ravimpreparaat
- Efektiivsuse ja ohutuse tõestamine
- Originaal- ja geneerilise ravimpreparaadi erinevused
  - Tahke aine vormid
  - Abiained
  - Muud põhjused
- Bioekvivalentsus
- Kokkuvõte

http://www.averyweigh-tronix.com/Industries-Workplaces/Chemical-and-Petrochemical/Pharmaceutical-industry/

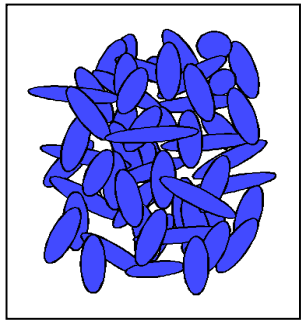
KRISTALLILINE



VEDEL KRISTALL



AMORFNE



Sissejuhatuseks- terminoloogia

- **Ravim**- on igasugune aine või ainete kombinatsioon, mis on mõeldud haiguse või haigussümptomi vältimiseks, diagnoosimiseks, ravimiseks või haigusseisundi kergendamiseks inimesel või loomal, inimese või looma elutalitluse taastamiseks või muutmiseks farmakoloogilise, immunoloogilise või metaboolse toime kaudu.

Ravimiseadus

(RT I 2005, 2, 4)

www.computerweekly.com

www.natemaas.com

Sissejuhatuseks- terminoloogia

- **Ravimpreparaat** on turustamiseks pakendatud ning kaubanimega ravim.
- Ravimpreparaate, mis sisaldavad **sama toimeainet** **eri kogustes või ravimvormides**, käsitatakse kui erinevaid ravimpreparaate.
- **Ravimvorm** on farmatseutiliste võtete kogum, mis võimaldab raviaine viia toimekohale organismis

Ravimiseadus

(RT I 2005, 2, 4)

Tabletid

www.cityofevanston.org

Kapslid

http://www.xelpharmaceuticals.com/technology-oral.php

Suus kiiresti dispergeeruvad ravimkiled

http://www.tesa-labtec.com/eng

Suposiidid

http://pharmassip.blogspot.com/2013/01/suppositoria.html

Ravimvormide klassifitseerimine

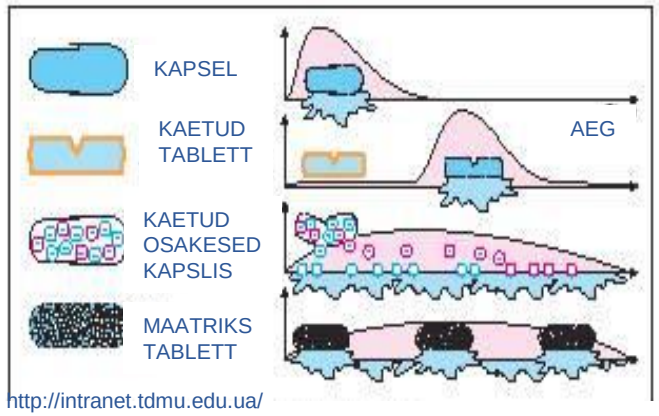
Eur. Pharm.

- Manustamisviisi arvestav (p.o., vaginaalne, rektaalne jt)
- Raviainet konventsionaalselt ehk raviainet <u>kiiresti</u> vabastavad

- Raviainet <u>modifitseeritult</u> vabastavad:
  - prolongeeritult (*prolonged-release*)
  - viivitatult (*delayed-release*)
  - pulseerivalt (*pulsatile-release*)

KAETUD RAVIMVORMID

www.quaypharma.com



http://intranet.tdmu.edu.ua/

OSMOOTNE PUMP

pharmaandfood.dow.com

Ravimpreparaadi KVALITEET

Ravimpreparaadi KVALITEET
TOIME ja EFEKTIIVSUS ja OHUTUS

Raviaine

Füsikokeemilised omadused
molekuli suurus, pKa
jaotuskoefitsient logP
tahke aine vorm
osakese suurus, eripind
stabiilsus

Ravimvormi disain

Abiained

Ravimvormi valmistamisemeetodid

Tabletid: otsepressimine,
märg granuleerimine
Kapslid, lahused, kreemid jne.

Biofarmatseutilised omadused
Lahustuvus, lahustumiskiirus, stabiilsus

Ravimvormi ja manustamisviisi olulisus ravimpreparaadi toimes

www.czuro.nazwa.pl

www.excellenceinjections.com

Sama RAVIMVORM
ja erinev manustamisviis

Näiteks:
Vesilahus p.o. ja i.m.

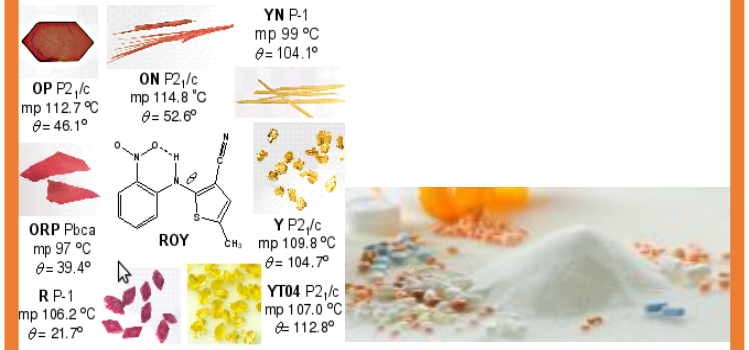
uflix.racing

www.czuro.nazwa.pl

Erinev RAVIMVORM
ja sama manustamisviis

Näiteks:
Vesilahus ja tablett p.o.

uflix.racing www.czuro.nazwa.pl



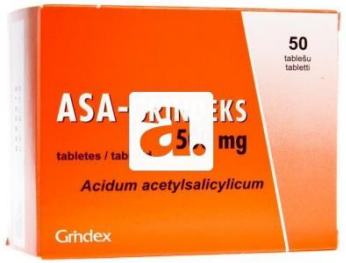
www.chem.wisc.edu www.pharmainfo.net

Sama RAVIMVORM
ja sama manustamisviis,
erinevalt disainitud
ravimpreparaat
Näiteks:
Tablett p.o.

Geneeriline ravimpreparaat/ravim

FDA, CDER, EMA

- Termin- **geneeriline ravimpreparaat** (on kasutatud ka mõistet koopiaravim)
- Geneeriline ravimpreparaat sisaldab <u>sama raviainet samasuures annuses ja samas ravimvormis (sama manustamisviis)</u> kui originaalpreparaat
- Geneerilisi ravimpreparaate seostatakse originaalravimpreparaatide patentide lõppemisega



ORIGINAALRAVIMPREPARAAT

ASPIRIN-CARDIO

ASPIRIN

atsetüülsalitsüülhape

GENEERILISED RAVIMPREPARAADID

ASA-GRINDEKS

ASPROVIT

THROMBO ASS

HERZASS-RATIOPHARM

VASOPIRIN

atsetüülsalitsüülhape

www.apotheka.lv

Geneerilised ravimid

Ameerika Ühendriikides 9 10st ravimist- geneeriline ravim

Odavam ravi (20-90% odavam)

Enamus neist on **suukaudsed** ravimid

Aktiivne kontroll:

- Sama raviaine;
- Sama annus;
- Sama ravimvorm;
- Sama manustamisviis;
- Valmistamisel GMP kvaliteedinõuded

Vajalikud **võrdlevad uuringud**

UUE RAVIAINE TAOTLUS	LÜHENDATUD UUE RAVIAINE TAOTLUS
NDA Requirements	**ANDA Requirements**
1. Labelling	1. Labelling
2. Pharmacology/Toxicology	2. Pharmacology/Toxicology
3. Chemistry	3. Chemistry
4. Manufacturing	4. Manufacturing
5. Controls	5. Controls
6. Microbiology	6. Microbiology
7. Inspection	7. Inspection
8. Testing	8. Testing
9. Animal Studies	
10. Clinical Studies	9. Bioequivalence
11. Bioavailability	
Originaalravim	Geneeriline ravim

Dunne *et al. BMC Pharmacology and Toxicology* 2013, **14**:1
http://www.biomedcentral.com/2050-6511/14/1

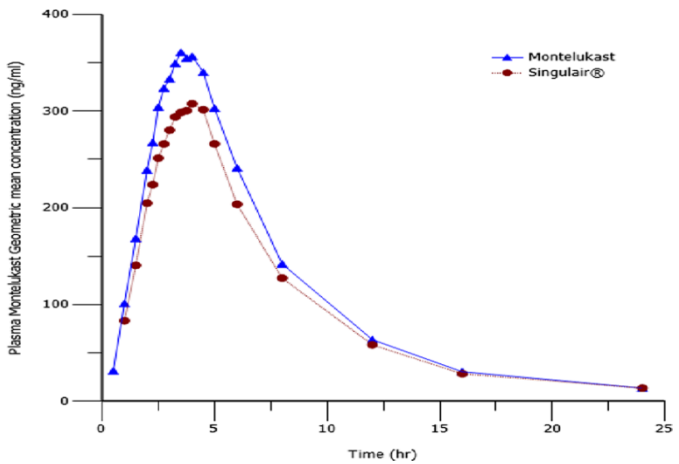
FDA; https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/generic-drugs

Geneeriliste ravimite ohutuse ja efektiivsuse tõestamine

- 1. **Võrdlev kliiniline uuring**. Uuritakse sama raviainet sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse parameetreid nende kasutamisnäidustusel.
- 2. **Võrdlev farmakodünaamiline uuring**. Uuritakse ravimite toimet mingile parameetrile: näiteks vererõhule, vere glükoositasemele, eksperimentaalsele nahahüpereemiale jne. Mõõdetaval parameetril peab olema otsene seos ravimi kliinilise toimega.
- 3. Võrdlev biosaadavuse ehk **bioekvivalentsusuuring**. Võrreldakse raviaine verekontsentratsioone pärast mõlema ravimpreparaadi manustamist.

Geneeriline ravimpreparaat/ravim

- TERAPEUTILISELT EKVIVALENTSED, sealhulgas nii BIOEKVIVALENTSED kui ka farmatseutiliselt ekvivalentsed või farmatseutiliselt alternatiivsed
- Biosaadavus pärast *sama annuse* manustamist peab olema **aktsepteeritud vahemikus**, mis tagavad võrreldava *in vivo* toime (sarnane ohutust ja efektiivsust silmas pidades).



Zaid et al. Clin Transl Allergy (2015) 5:37
DOI 10.1186/s13601-015-0081-8

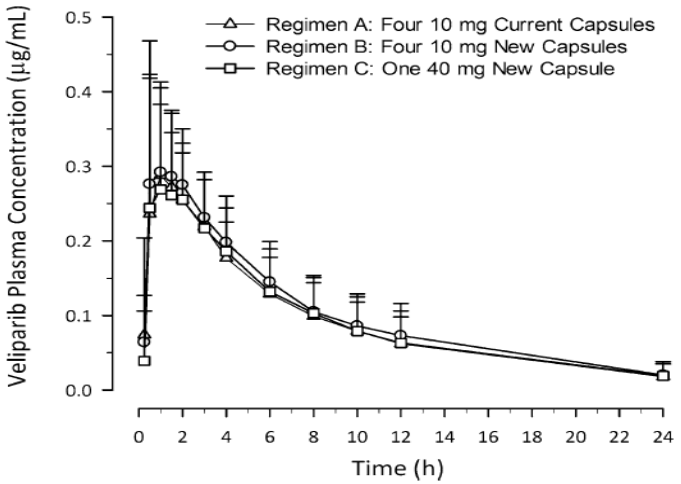


Fig. 1 Veliparib mean (+SD) plasma concentration–time profiles following oral administration of veliparib for the new versus current formulation under fasting conditions

Mostafa et al. 2014. Cancer Chemother Pharmacol. 74.

EMA/FDA juhendid

Terapeutiline ekvivalentsus

- **Terapeutiliselt ekvivalentseteks** loetakse niisugused farmatseutiliselt ekvivalentsed ravimpreparaadid või farmatseutiliselt alternatiivsed ravimpreparaadid, mis on bioloogiliselt ekvivalentsed ning sisaldavad **tunnustatud abiaineid**, mis ei mõjusta ravimpreparaatide efektiivsust ja ohutust ning vastavad nende tootjate poolt deklareeritud kvaliteedile.

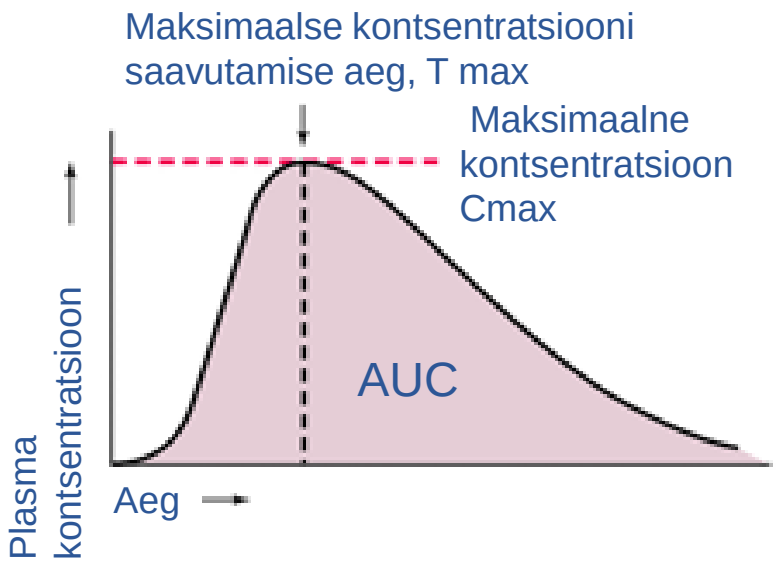
Farmatseutiline ekvivalentsus

- **Farmatseutiliselt ekvivalentsed** ravimpreparaadid sisaldavad sama raviainet sama suurtes annustes samas ravimvormis. Ei pea olema bioloogiliselt ekvivalentsed, kuna nende tootmisel on kasutatud erinevaid abiained ja/või tootmisprotsesse, mille tulemusena raviaine vabanemise- ja/või imendumisekiirus (ka kineetika) võib olla erinev.
- **Farmatseutiliselt alternatiivsed** on niisugused ravimpreparaadid, mis sisaldavad sama raviaine erinevaid keemilisi vorme (soolad, estrid jne.) erinevates ravimvormides ja erinevates annustes.

Birkett DJ: Generics – equal or not?. Aust Prescr. 2003, 26 (4): 85-87.

Biosaadavus

- Näitab, kui suur osa manustatud raviainest on jõudnud toimekohale ja millise kiirusega on see toimunud
- Näitab, kui suur osa manustatud raviainest on jõudnud suurde vereringesse ja millise kiirusega on see toimunud

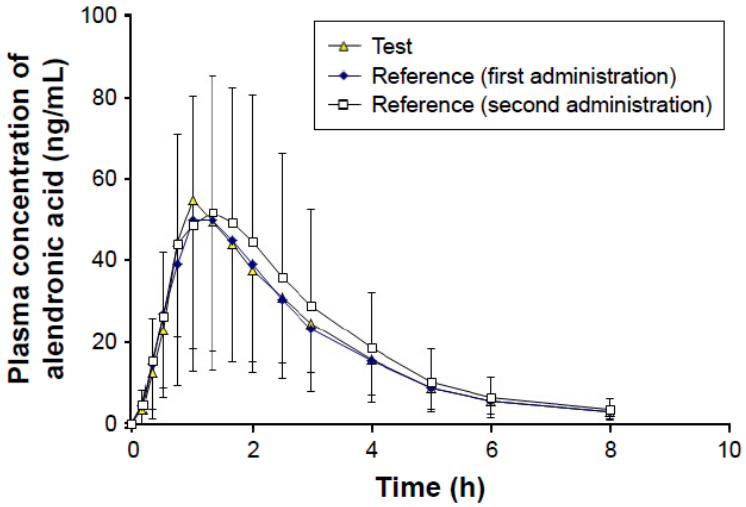


https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability

Bioekvivalentsus

- Kaks farmatseutiliselt ekvivalentset preparaati või farmatseutiliselt alternatiivset preparaati on **bioloogiliselt ekvivalentsed**, kui nende biosaadavused pärast sama suure annuse manustamist on sedavõrd sarnased, et nende toime (nii efektiivsus kui ohutus) on põhiolemuslikult samaväärne.

- Tavaliselt peavad uuritavate raviainete vereplasma maksimaalsed kontsentratsioonid (C_{max}) ja kontsentratsiooni- aja kõvera alune pindala (AUC) jääma **90%** usaldusintervalliga vahemikku **80-125%**, kuid on erandeid.



Plasma kontsentratsioon-aeg kõverad pärast ühte suukaudset alendroonhappe annust (70 mg).
36 Hiina mees vabatahtlikku.

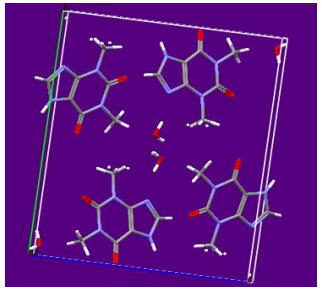
(CPMP/EWP/QWP, London, 26.07.2001)

Drug Design, Development and Therapy 2017:11 2109–2119

Erinevused

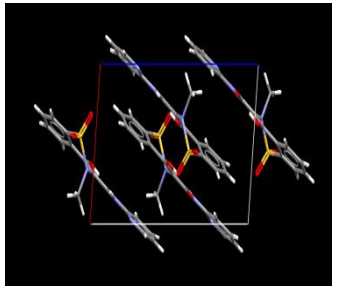
- **NB!!! Abiained, tootmistehnoloogia, vabanemismehhanism, kuju ja märgistus võivad olla erinevad, erinev raviaine tahke vorm!!!**

- Geneeriliste ravimite biofarmatseutilise kvaliteedi määravad suures osas ära raviaine tahke vorm ning abiainete funktsionaalsed omadused.

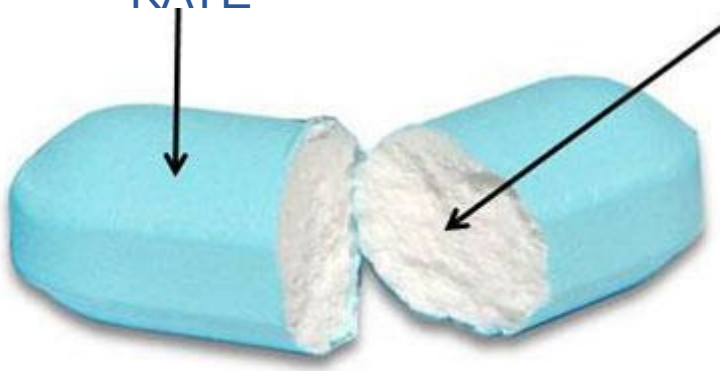


HÜDRAAT

ANHÜDRAAT



TAHKE AINE VORMID

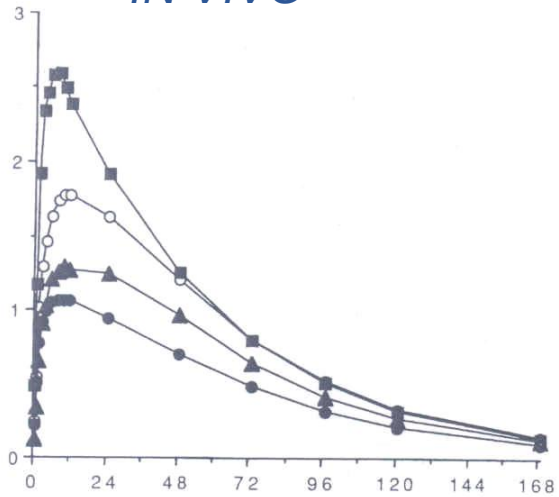


ABIAINED

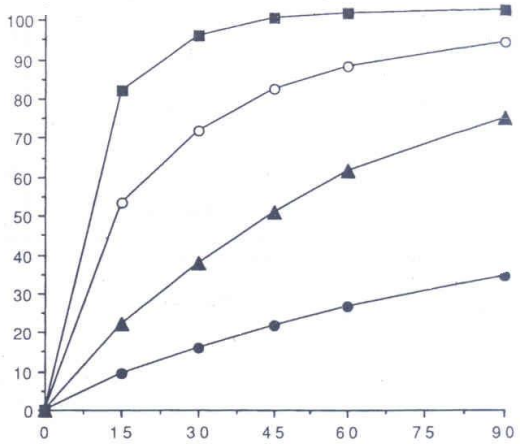
www.ashland.com

Näide KARBAMASEPIIN

IN VIVO



IN VITRO



Karbamasepiini kontsentratsioon plasmas
o originaalravim, ● geneeriline 2, ■ geneeriline 3, ▲ geneeriline 4.

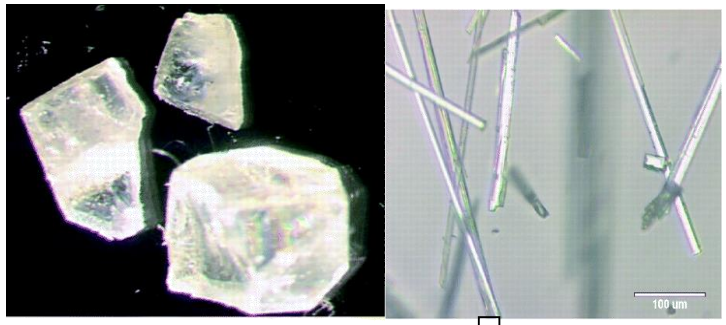
Karbamasepiini lahustumine in vitro. Lahustumine 200 mg karbamasepiini tablettidest .
Geneeriline 3 (■) suurem kui originaal-ravimi lahustumine (o).
Geneerilised 2 (●) ja 4 (▲) jäid alla originaalravimi lahustumisele.

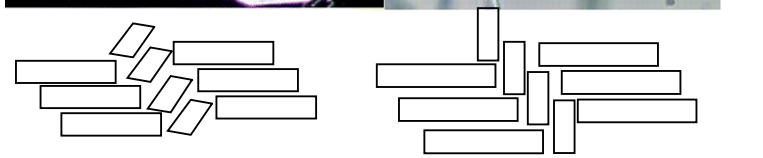
Erinevad kristallvormid või erinev tooraine osakeste suurus

Meyer,Marvin C. 1992

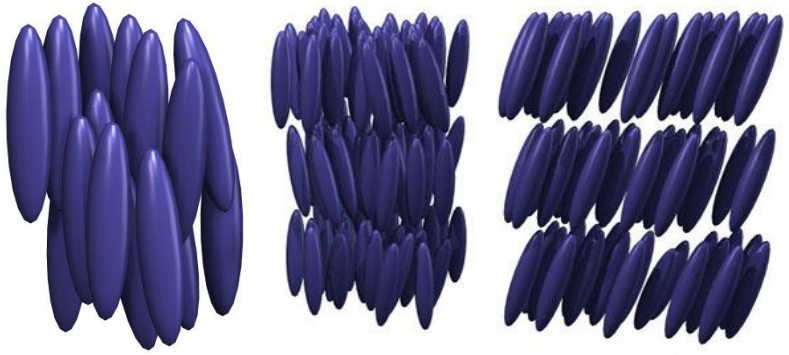
Tahke aine vormid

•KRISTALLILINE- kindel kristallstruktuur (kolme dimensionaalne) ja molekulide järjestus



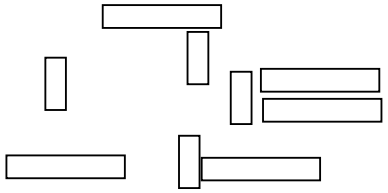


•VEDEL KRISTALLILINE (*liquid crystal*)- tahke ja vedela aine vahepealne, teatud orientatsiooniline või positsiooniline kindel järjestus ühes või kahes dimensioonis



NEMAATILINE SMEKTILINE

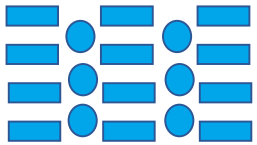
•AMORFNE -
puudub kindel molekulide järjestus



Kristallvormid

POLÜMORF I

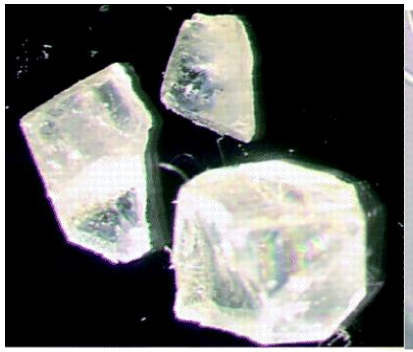
POLÜMORF II



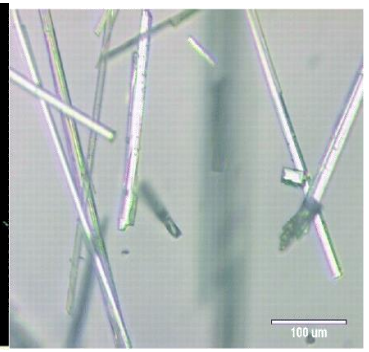
HÜDRAAT, SOLVAAT, KO-KRISTALL SOOL

RAVIAINE molekul
TEISE AINE molekul
„külalis“ molekul

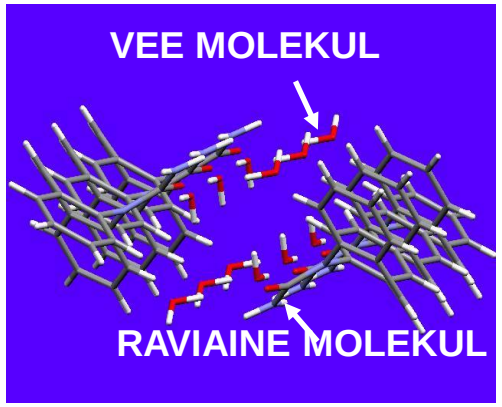
Piroksikaam vorm I



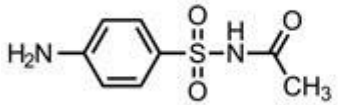
Piroksikaam vorm II



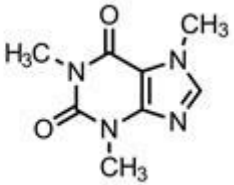
Sheth et al. Cryst Growth Des. 2004

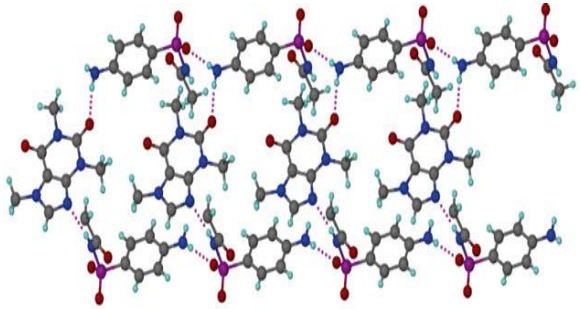


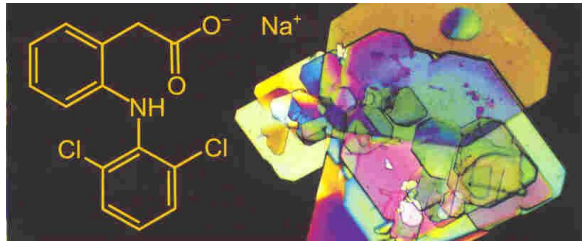
Sulfatseetamiid



Kofeiin







A Nangia et al, CrystEngComm, 2014, DOI: 10.1039/c4ce00103f

http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/03/caffeine-sulfacetamide-conjunctivitis-solubility-washout

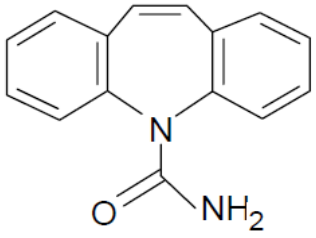
Tahke aine vormide esinemine

- Teatud raviainete (RA) klassid eriliselt palju polümorfe:
  *barbituraadid
  *steroidid,
  *sulfoonamiidid

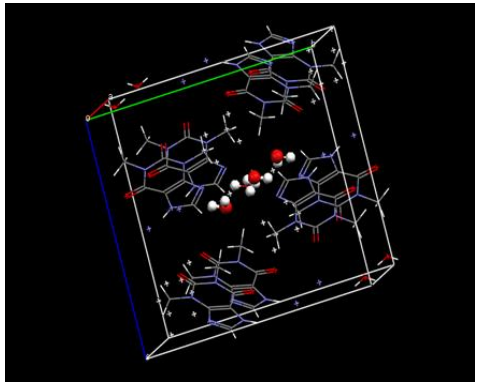
TAHKE AINE VORMID			
	POLÜMORFID	AMORFNE	SOLVAADID
Allobarbitoon	2	-	-
Amobarbitoon	2	-	-
Ampitsilliin	1	-	1
Androsteroon	1	-	1
Barbitoon	6	-	-
Cefaloridiin	4	-	2
Flukortisoon	2	-	19
Fluprednisoloon	3	-	2
Glutedimiid	1	-	1
Indometasiin	3	1	-
Digoksiin	-	1	-
Erütromütsiin	2	-	-
Klooramfenikool palmitaat	3	1	-
Kortisoon atsetaat	8	-	-

Modifitseeritud Florence ja Attwood, 2004

Füsikokeemilised omadused



RAVIAINE MOLEKUL



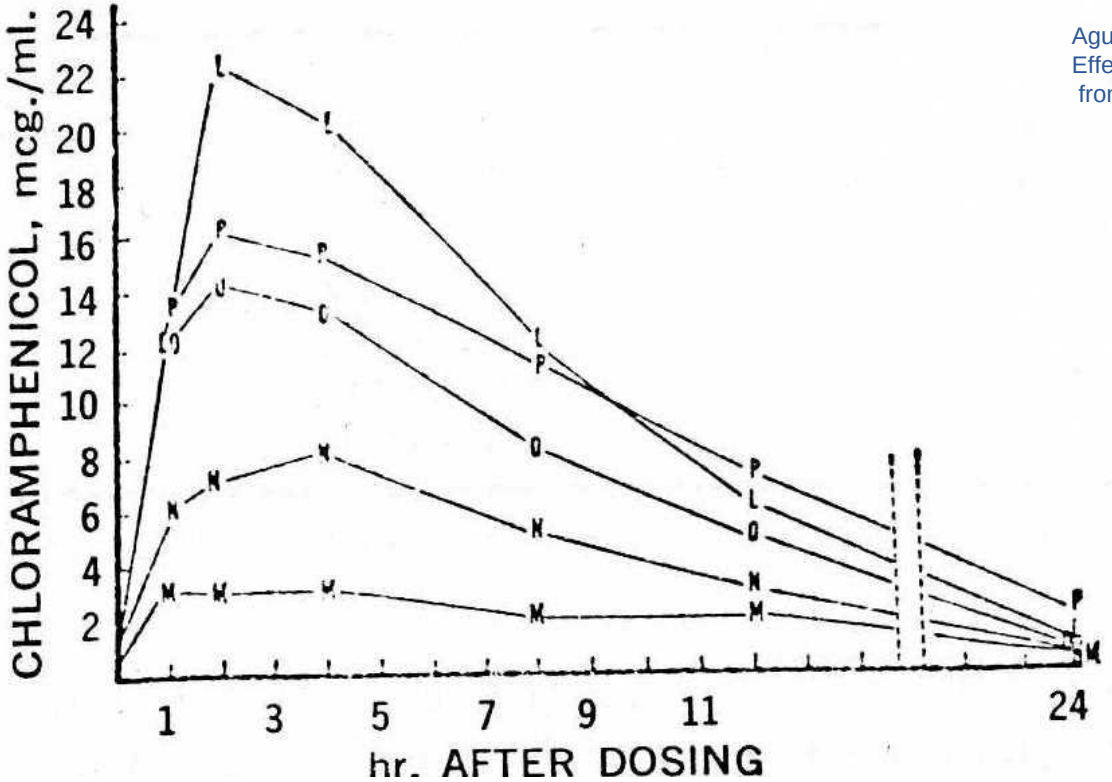
RAVIAINE TAHKE VORM ehitus

OSAKESE KUJU ja SUURUS

Erinevad füsikokeemilised omadused: sulamistemperatuur, tihedus, osakeste suurus ja kuju, hügroskoopsus, siseenergia, molekulide interaktsioonide energia

Eelnevast tingitult võivad tahke aine vormid omada erinevat stabiilsust ja biofarmatseutilist käitumist (erinev lahustuvus, lahustumiskiirus) ning vajada erinevat tehnoloogilist käsitlemist.

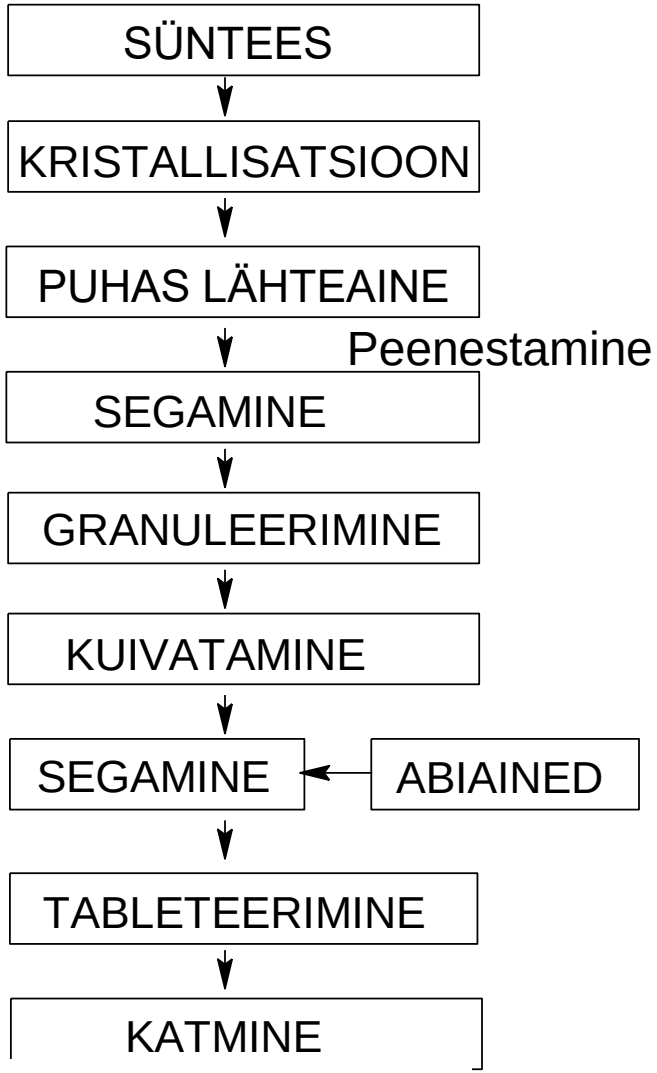
Klassikaline polümorfide näide
Biosaadavus



Aguiar, A.J., et al. 1967
Effect of Polymorphism on the Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitate, *J. Pharm. Sci.*, **56**(7), 847-853

Vereseerumis mõõdetud klooramfenikoolpalmitaadi tasemed pärast suspensiooni manustamist, kus erinevas vahekorras klooramfenikoolpalmitaadi polümorfid A ja B.
Üks annus klooramfenikoolpalmitaati vastab 1.5 g klooramfenikoolile.
(% polümorf B suspensioonis: M, 0%; N, 25%; O, 50%; P, 75%; L, 100%)

Tahke aine muutused valmistamise ajal- Stabiilsus



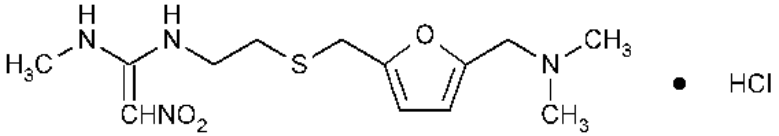
- Peenestamine: ampitsilliin – trihüdraadist amorfne vorm;
- Tablettide pressimine: karbamasepiin – dihüdraadist metastabiilne anhüdraat;
- Granuleerimine, katmine- kõik hüdraate moodustavad raviained
- Kuivatamine: paljud raviained

Vaja arvestada ravimvormi disainimisel ning samuti vaja teada, mis tingimustel on vaja ravimpreparaati hiljem säilitada

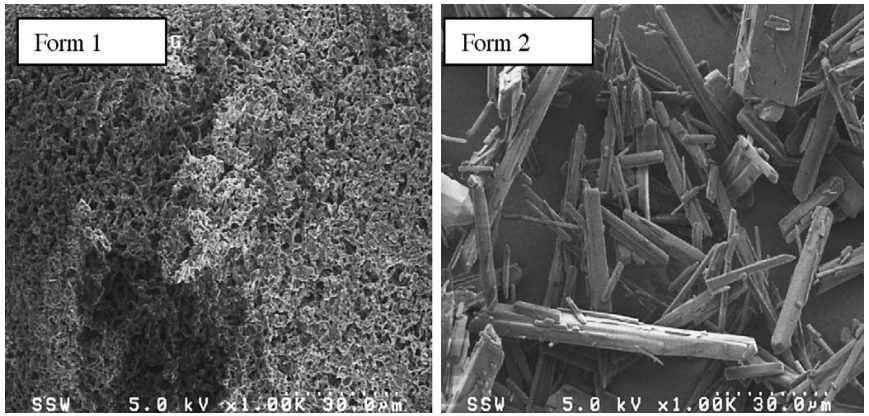
Patenteerimine- ranitidiin vesinikkloriid

- Patent 1977.a vorm I
- Patent 1981.a vorm II
- Zantac- 3.5 miljardit USD
- Geneerilised ravimfirmad hakkasid välja töötama ravimpreparaati, et tulla turule
- Novopharm Ltd soovis turule vorm I-ga (1991.a. taotlus FDA)
- Glaxo kaebas kohtusse
- Alles 1994 Novopharm Ltd tuli välja oma ravimpreparaadiga

VORM I	**Patent 658**
VORM II (Zantac)	**Patent 431**



Ranitidiin HCl



Mirmehrabi et al. 2004. Int J Pharm

Patendi teesides: .... avastatud uus ranitidiini HCl vorm, vorm II, millel on tunduvalt paremad filtreerimise ning kuivamise omadused ….

PALJU KOHTUVAIDLUSI!!!

Hlifiker et al. 2004

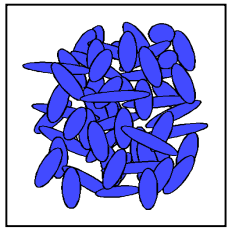
Abiained

http://trade.indiamart.com/search.mp?search=pharmaceutical+tablets

- On kõik muud materjalid/ained, mida kasutatakse ravimvormis, aga mis pole raviained
- Isegi solvendid, mida lõplikus ravimvormis enam polegi, aga kasutatakse ravimvormi valmistamiseks
- Vanasti defineeriti kui....“inertsed ained ravimvormis/ravimpreparaadis“
- Tänapäeval räägitakse enamasti abiainete rollist ning nende funktsionaalsusest....

RAVIAINE+
ABIAINED

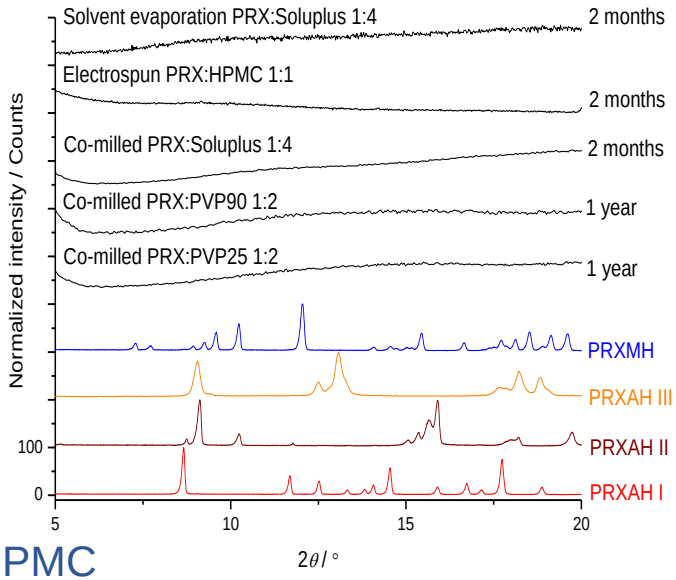
Abiainete mõju raviaine stabiilsusele ja lahustumiskiirusele

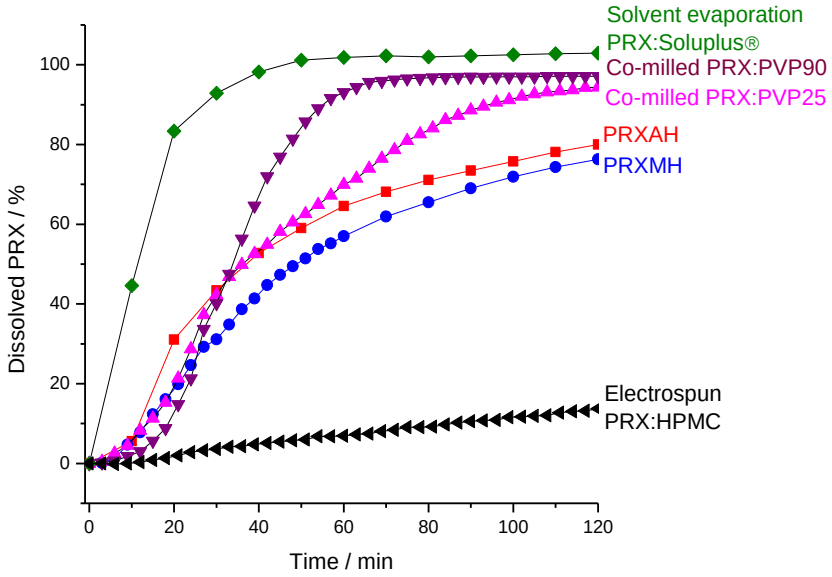


AMORFNE

- Stabiilsus- amorfse tahke dispersiooni stabiilsus tunduvalt parem võrreldes puhta amorfse piroksikaamiga
- Olenevalt polümeerist erinevad omadused

RAVIAINE+ POLÜMEER

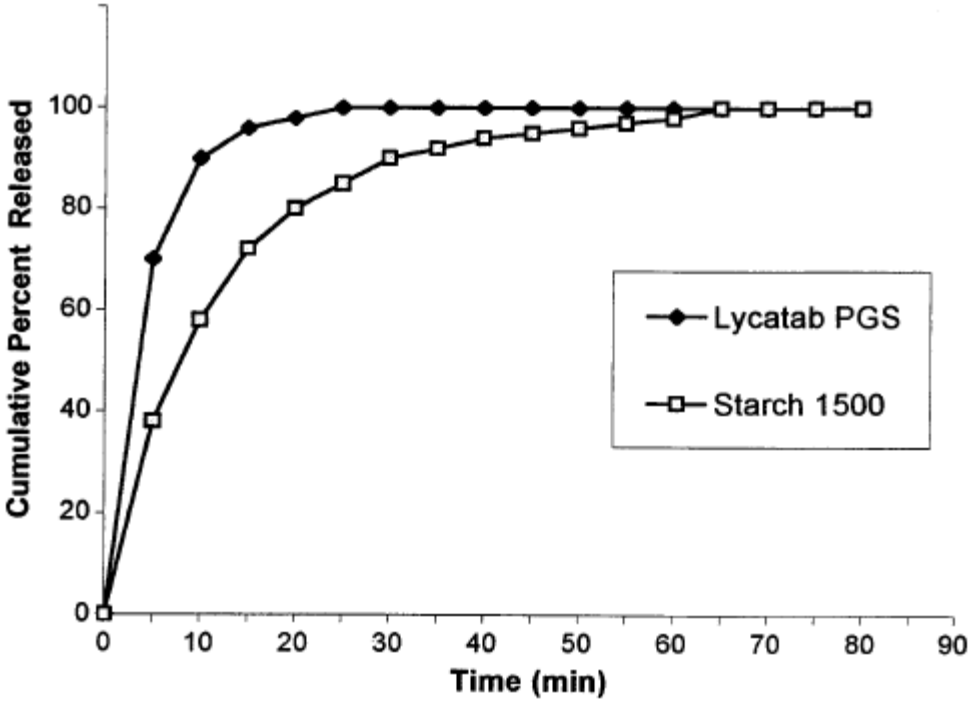




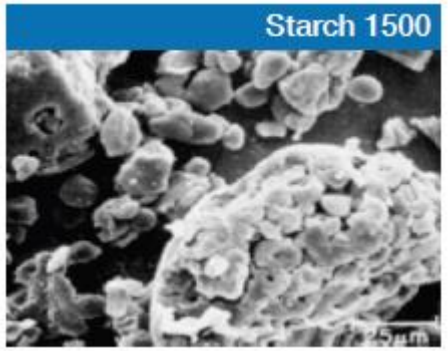
Piroksikaam+ HPMC
Soluplus®
PVP25, PVP90

Kogermann et al. 2013 Int J Pharm, Lust et al. 2014 EJPS, Paaver et al. 2015 Int J Pharm

Abiainete mõju



http://www.roquette-pharma.com/



www.colorcon.com

- Lahustumiskiirusele- erinevate sideainete korral raviaine vabanemine ja lahustumine on muutunud
- Geneerilisel ja originaalravimil on erinevad abiained, allergiate esinemine (nt Na-kroskarmelloos sisaldus furosemiidi geneerilises ravimpreparaadis, mis puudus originaalravimpreparaadis)

Mumoli N, Cei M, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A: Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. QJM. 2011, 104 (8): 709-710. 10.1093/qjmed/hcq175.

Pifferi et al. 1999, Farmaco 54.

Abiained

https://www.reviewofophthalmology.com/article/the-foundation-of-a-good-formulation

- **Abiainete erinevused**: erinevate omadustega abiained või pakendite erinevused (nt silmaravimid)
- FDA: enne 1992 olid **silmaravimite** puhul erinevused abiainetes lubatud, aga pärast uue akti vastuvõtmist (*Generic Drug Enforcement Act)* keelatud. **Nii raviaine, kui abiaine peab olema sama originaalravimiga**.
- Silmaravimite puhul- keeruline biosaadavust mõõta, seega tehakse testid loomadel. Ei ole vajalik teha bioekvivalentsuse tõestamist inimestel, pole vaja tõestada farmakokineetikat, terapeutilist efektiivsust ja ohutust.
- **Pakendite** erinevused: tilga suurus 25 µL-70 µL

Table 1. Brand-Name Ophthalmic Drugs With Expired or Pending-Expiration Patents

Brand Name (Manufacturer)	Generic Name	Indication	Patent Expiration Date
Azopt (Alcon)	brinzolamide ophthalmic	Used for treatment of glaucoma	Expired in the U.S. in 2012
Lumigan (Allergan)	bimatoprost	Used for treatment of glaucoma	Expired in the U.S. in 2013
Restasis (Allergan)	cyclosporine	Used for treatment of dry eye	Expired in the U.S. in 2013
Travatan Z (Alcon)	travoprost	Used for treatment of glaucoma	Expired in the U.S. in 2014
Combigan (Allergan)	brimonide tartrate	Used for treatment of glaucoma	Will expire in the U.S. in 2022
Lucentis (Genentech/Novartis)	ranibizumab	Indicated for neovascular (wet) age-related macular degeneration; macular edema following retinal vein occlusion; diabetic macular edema (DME); diabetic retinopathy in patients with DME	Will expire in the U.S. in June 2020

Source: Reference 5.

https://www.uspharmacist.com/article/ophthalmic-medications-the-safety-and-efficacy-of-brandname-versus-generic-formulations

https://www.healthpricer.com/your-guide-to-travatan-for-glaucoma/

Kõrvaltoimed ja toime efektiivsuse erinevused

Aref AA. Generic drugs for the treatment of ocular conditions: changing the treatment landscape. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(5):551-553

Fiscella RG, Gaynes BI, Jensen M. Equivalence of generic and brand-name ophthalmic products. Am J Health Syst Pharm. 2001;58(7):616-617.

Originaalravim *vs* geneeriline ravim

- Alati ei ole võrdse toimega
- PÕHJUSED:
  - Patsiendi poolsed faktorid, mis mõjutavad biosaadavust

Originaalravim *vs* geneeriline ravim

- Alati ei ole võrdse toimega
- PÕHJUSED:
  - Patsiendi poolsed faktorid, mis mõjutavad biosaadavust
    - Erinevused GI traktist imendumisel
    - Erinevused GI trakti vedelike pH-s
    - Vanus, sugu, kaal
    - Kaasnevad haigused
    - Motoorika
  - Toit, jook, teised ravimid
  - Toitainete sisaldus määrab ära p.o. manustatud raviaine biosaadavuse

http://dailyactive.info/2019/03/21/3-of-the-best-aphrodisiac-foods/

https://www.nhtap.com/pharmaceuticals-in-new-hampshire-water

https://fwab.org/adoptapatient/

https://parenting.firstcry.com/articles/drinking-soft-drinks-during-pregnancy-is-it-harmful/

https://careadopt.com/insights/uncategorized/5-ways-to-ensure-care-adoption/

Originaalravim *vs* geneeriline ravim

- Alati ei ole võrdse toimega
- PÕHJUSED:
  - Patsiendi poolsed faktorid, mis mõjutavad biosaadavust
  - Platseebo, usk, veendumus
  - Kriitilised ravimid, kus 20% kuni 25% (Cmax) või AUC on terapeutiliselt oluline: digoksiin, varfariin, fenütoiin, teofülliin
  - PK/PD korrelatsiooni ebatüüpilised mudelid, eriti psühhopreparaatidel, kus väike erinevus vereplasma kontsentratsioonides võib muuta toimet

Geneerilised ravimid- bioekvivalentsus

- Erinevused geneerilise ja originaalravimpreparaadi vahel on kuskil samas vahemikus, kui originaalravimpreparaadi seeriate vahelised erinevused (3.5%)
- Bioekvivalentsus suudab ka terapeutilise ekvivalentsuse tagada
- Esineb ka näiteid vastupidisest:
  - Üleminek geneerilisele ravimile on toonud kaasa kõrvalnähtude suurenemise või toime vähenemise (nt karbamasepiin)
  - Kuigi hilisem suurem meta-analüüs on tõestanud täpselt vastupidist
  - Suurimad kirjeldatud erinevused on esinenud tänu abiainete erinevusele – **regulatsioonid rangemad *biowaveritele***

Mayer T, May TW, Altenmuller DM, Sandmann M, Wolf P: Clinical Problems with Generic Antiepileptic Drugs: Comparison of Sustained-Release Formulations of Carbamazepine. Clin Drug Investig. 1999, 18 (1): 17-26. 10.2165/00044011-199918010-00003.

Chen et al. The Global Bioequivalence Harmonization Initiative: Summary report for EUFEPS international conference Eur. J. Pharm. Sci. 111 (2018) 153–157

Jain K: Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. J R Soc Med. 1993, 86 (3): 133-136.

Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, Brookhart MA, Avorn J, Shrank WH: Seizure Outcomes Following the Use of Generic versus Brand-Name Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2010, 70 (5): 605-621

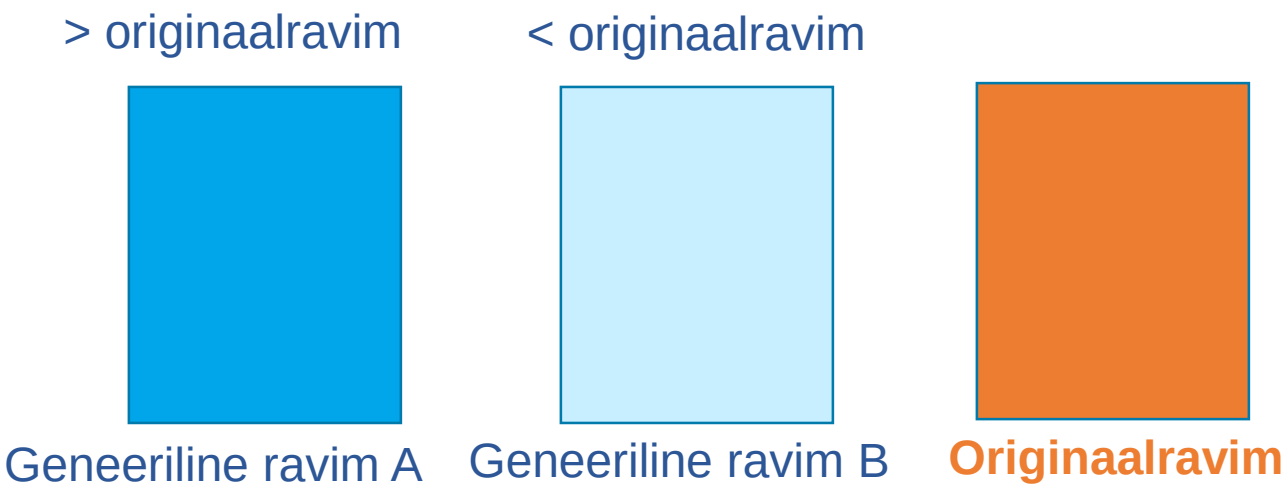
Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J: Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009, 43 (10): 1583-1597. 10.1345/aph.1M141.

Dunne et al. BMC Pharmacology and Toxicology 2013, 14:1 Page 3 of 19 http://www.biomedcentral.com/2050-6511/14/1

Geneerilised ravimid

Geneeriliste ravimpreparaatide vahetused

Teoreetiline näide võimalikust probleemist:



Pole palju uuritud

J Clin Psychiatry 2015;76(9):e1130–e1131,
https://doi.org/10.4088/JCP.15f10300

Geneerilised ravimid

- **Yu et al. 2015 uuring**: kasutasid 120 bioekvivalentsusuuringut,

võimaldades 292 mitte-otsest võrdlust geneeriliste ravimite vahel

- Uuriti sama raviainet sisaldavaid geneerilisi ravimpreparaate
- **Suukaudsed ravimid**: atorvastatiin, bikalutamiid, naratriptaan, olansapiin, perindopriil, ja venlafaksiin.
- Lisaks **immuunosuppressandid**: tsüklosporiin, takroliimus ja mükofenolaatmofetiili
- Parameetrid: 90 % konfidents.interval (CI) AUC ja C_{max}
- **JÄRELDUS:** ei olnud probleeme geneeriliste omavahelise vahetamise tõttu, sarnased erinevused, kui geneerilise ja originaalravimi vahel
- 1% (AUC) ja 3% (Cmax) korral 292 ravimi võrdlemisel oli lubatud piir ületatud (75-133%)

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:979–990
DOI 10.1007/s00228-015-1878-z

TARTU ÜLIKOOL

Kokkuvõte

https://www.nst.com.my/news/nation/2019/03/468474/eight-health-products-containing-dangerous-substances-confiscated

- Nii tahke aine vorm, raviaine füsikokeemilised omadused (k.a. tehnoloogilised raviaine pulbri omadused), ravimvormi disain (kasutatavad abiained) kui ravimvormi valmistamisprotsessid mõjutavad lõpliku ravimpreparaadi kvaliteeti
- TOIME sõltub oluliselt ravimpreparaadi kvaliteedist!!!
- See kehtib nii geneeriliste, kui ka originaalravimpreparaatide puhul!!!

TARTU ÜLIKOOL

Kokkuvõte

https://www.freepik.com/free-vector/pharmacy-background-design_1013978.htm

- Geneerilised ravimpreparaadid **peavad olema** bioekvivalentsed originaalravimpreparaadiga-müügiloa saamise eelduseks.
- Ravimi vahetus õigustatud geneeriliste ravimpreparaatide vahel ainult nn stabiilsetel patsientidel.
- Ravimi vahetamise järgselt peab patsiente **jälgima**, et teha järeldused ravimi sobivuse üle.
- Oluline proviisori/farmatseudi roll ka patsientide nõustamisel.

TARTU ÜLIKOOL

Tänan tähelepanu eest!!!