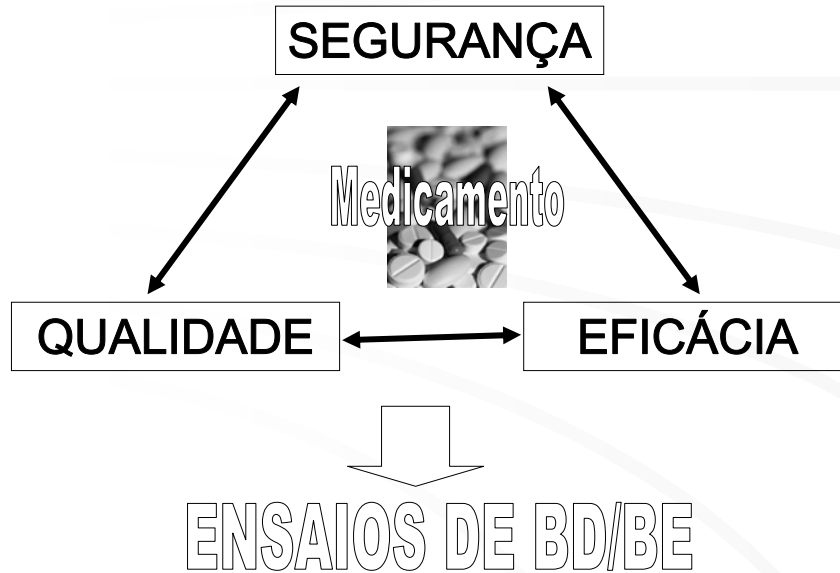


BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

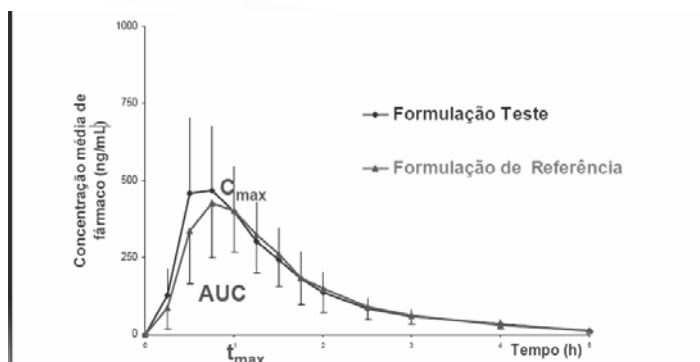


1

BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

BIODISPONIBILIDADE

- Velocidade e extensão de absorção de um fármaco ficando disponível no local de acção
- Determinada através das concentrações plasmáticas de fármaco
- É determinada para todos os novos fármacos e suas formulações



Infarmed 2004

2

BIOEQUIVALÊNCIA

- Dois medicamentos são **bioequivalentes** se são **equivalentes farmacêuticos** ou **alternativas farmacêuticas** e se as suas **biodisponibilidades**, após administração na mesma dose molar, são tão **semelhantes** que os seus efeitos, tanto no que diz respeito à sua eficácia como à sua segurança, serão essencialmente os mesmos.
- Serve para demonstrar que outros produtos são comparáveis, em termos de actividade biológica, a produtos já aprovados.

3

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

- Dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos se contêm a mesma quantidade da(s) mesma(s) substância activa(s) na mesma forma de dosagem, de acordo com padrões iguais ou comparáveis.
- Não são necessariamente bioequivalentes, uma vez que diferentes excipientes e/ou métodos de fabrico podem originar diferentes velocidades de dissolução e/ou absorção.

4

ALTERNATIVA FARMACÊUTICA

- Dois medicamentos são **alternativas farmacêuticas** se contêm a mesma parte activa da substância, mas diferem na sua forma química (sal, éster, etc) ou na forma farmacêutica e/ou dosagem.
- Não são necessariamente bioequivalentes.

5

ESSENCIALMENTE SIMILARES

Um medicamento é **essencialmente similar** a um produto original (inovador) quando satisfaz os critérios de:

- A mesma composição qualitativa e quantitativa em termos de substâncias activas
- A mesma forma farmacêutica
- Ser bioequivalente

A não ser que seja evidente à luz do conhecimento científico que difere do produto original em termos de segurança e eficácia.

6

GENÉRICOS

•São aqueles que reúnam cumulativamente as seguintes condições:

- Serem essencialmente similares de um medicamento de referência
- Terem caducado os direitos de propriedade industrial relativos às respectivas substâncias activas ou processo de fabrico
- Não invocarem em seu favor indicações terapêuticas diferentes relativamente ao medicamento de referência já autorizado

7

RESUMO

EQUIVALENTE FARMACÊUTICO

Mesmo p.a.

Mesma f.f

Mesma dose

Mesma via de administração

Obedece os mesmos requisitos (ex. USP)

Pode ter diferente forma, excipientes, embalagem, mecanismos de libertação

ALTERNATIVA FARMACÊUTICA

Mesmo p.a.

Diferentes sais, esteres, complexos

Diferentes f.f.

PRODUTOS BIOEQUIVALENTES


Mesmo K_a e F

EQUIVALENTE TERAPÊUTICO

Mesmo perfil de segurança e eficácia

8

ALGUMAS DEFINIÇÕES FUNDAMENTAIS – D.L. Nº 176, 30 Agosto de 2006

- 
- **Medicamento essencialmente similar**, o medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade adequados;
 - **Medicamento de referência**, medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos
 - **Medicamento equivalente**, o medicamento tradicional à base de plantas que se caracteriza por possuir as mesmas substâncias activas, independentemente dos excipientes utilizados, uma finalidade pretendida idêntica, uma dosagem e posologia equivalentes e uma via de administração idêntica à do medicamento tradicional à base de plantas a que o pedido se refere (não exige mesma ff)
- Medicamento genérico**, medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados

9

TIPOS DE ESTUDOS

- Os que visam duas (ou mais) formas farmacêuticas produzidas por diferentes fabricantes, i.e. inovador vs genérico. São estudos de bioequivalência e avaliam a semelhança entre os valores de F e K_a nas formas em estudo.
- Os que visam um tipo de forma farmacêutica com uma formulação padrão vs outra forma farmacêutica (ex. Comprimido vs solução) Estes são estudos de biodisponibilidade que visam determinar os valores de F e K_a para o produto em estudo. Alterações de K_a podem ser intencionais, como no caso de formulações de libertação controlada.

10

RAZÕES PARA ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

- ✓ Quando resultados de ensaios clínicos indicam que diferentes medicamentos originam diferentes resultados terapêuticos
- ✓ Bioinequivalência demonstrada
- ✓ Quando os fármacos têm margem terapêutica estreita
- ✓ Em casos de baixa solubilidade e/ou grande dose
- ✓ Quando a absorção é muito inferior a 100%
- ✓ Em cinética dose dependente

11

DISPENSA DE ENSAIOS DE BD/BE

• Soluções Orais

- Na forma de solução oral aquosa
- A mesma concentração em p.a. que o medicamento aprovado

Desde que os excipientes não afetem o trânsito gastrointestinal, a absorção ou a estabilidade *in vivo* do p.a.

• Soluções Parentéricas

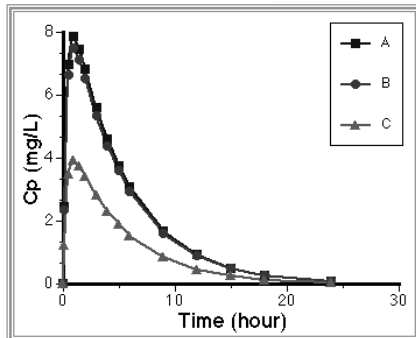
- Administração por via I.V., em solução aquosa, e se o p.a. estiver na mesma concentração que o produto aprovado
- Administração por via I.M ou subcutânea., em solução aquosa, ou oleosa, e se o p.a. estiver na mesma concentração e contiver os mesmos excipientes (ou comparáveis)

• Gases para inalação

• **Substituição de um excipiente por outro comparável** => apresentação dos perfis de dissolução do novo produto

12

Problemas de Biodisponibilidade



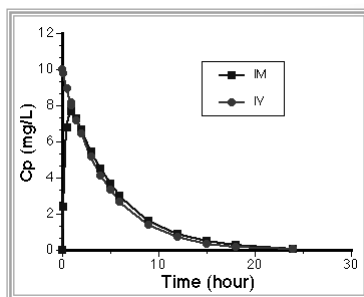
Clorpropamida – 3 formulações diferentes originaram 2 picos iguais mas o terceiro é menos de metade dos outros (Fig.)

Digoxina (Israel, Out/Dez 1975) – graves casos de intoxicação por alteração do perfil de dissolução

Fenitoína (Austrália, 1968/69) – Alteração do diluente de sulfato de cálcio para lactose

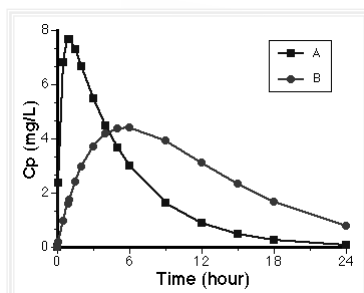
13

Características dos Estudos



BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA \approx 100%

Velocidade de absorção não comparável porque não existe em bólus IV



- Podemos comparar dois comprimidos de marca diferente (A e B).
- Compara-se AUC e K_a
- No caso da Fig. A é absorvida mais depressa mas a extensão da absorção é idêntica.

14

ENSAIO

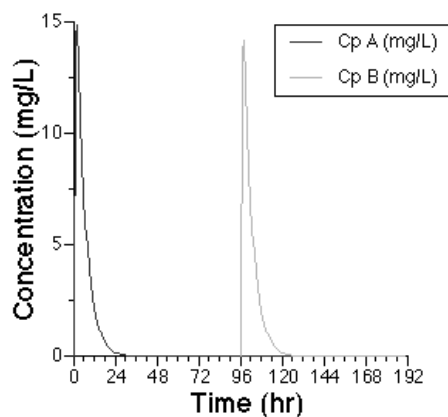
- Cruzado
- Aleatorizado
- *Washout* entre períodos
- Voluntários saudáveis de ambos os sexos
- Dose única
- Doses múltiplas (steady state) no caso de:
 - Farmacocinética não linear
 - Produtos de liberação modificada
 - Pelo menos dois tratamentos (teste e referência)

15

DESING DO ESTUDO

Ensaio cruzado, aleatorizado

Cada indivíduo recebe todos os produtos com um *washout period* entre as doses sucessivas



16

PROCOLO

- Critérios de inclusão e exclusão
- Tratamentos
- Esquema de colheita de amostras de sangue
- Padronização das condições do ensaio
(hora, composição das refeições e quantidade de líquidos a ingerir, a não ingestão de outros medicamentos, abstenção de alimentos e bebidas com álcool e xantinas)

17

SUJEITOS

Ensaio cruzado para minimizar os efeitos individuais
(cada indivíduo age como seu próprio controlo)

- SAÚDE
 - Voluntários saudáveis, informados,
 - Características cinéticas semelhantes
- IDADE
 - Pode afectar a cinética dos fármacos
 - Preferencialmente entre 18-35 anos (até aos 60 anos as alterações não são significativas)
- PESO
 - Pode afectar o Volume de Distribuição dos fármacos
 - Os voluntários devem ter peso normal

18

TABELA PESO - MULHERES

Peso Ideal nos Adultos Mulheres				Peso Ideal nos Adultos Mulheres			
Tabela de relação Peso / Altura				Tabela de relação Peso / Altura			
Altura	Peso			Altura	Peso		
	Mínimo	Médio	Máximo		Mínimo	Médio	Máximo
148	43,30	46,35	50,85	168	54,00	58,10	62,65
149	43,85	46,75	51,35	169	54,75	58,80	63,35
150	44,30	47,25	51,80	170	55,45	59,50	64,05
151	44,70	47,80	52,30	171	56,15	60,20	64,75
152	45,20	48,30	52,80	172	56,85	60,95	65,45
153	45,70	48,85	53,40	173	57,25	61,70	66,20
154	46,20	49,40	53,85	174	58,30	62,40	66,95
155	46,75	49,60	54,45	175	59,00	63,10	67,65
156	47,25	50,45	54,95	176	59,80	63,80	68,40
157	47,80	50,95	55,50	177	60,60	64,45	69,70
158	48,35	51,55	56,05	178	61,35	65,20	70,00
159	48,90	52,05	56,60	179	62,10	65,90	70,80
160	49,40	52,60	57,15	180	62,80	66,70	71,60
161	50,00	53,20	57,75	181	63,55	67,40	72,45
162	50,50	53,90	58,40	182	64,25	68,10	73,25
163	51,05	54,50	59,05	183	64,95	68,80	74,05
164	51,60	55,10	59,80	184	65,65	69,50	74,85
165	52,10	55,75	60,25	185	66,35	70,20	75,65
166	52,70	56,55	61,20				
167	53,35	57,35	61,95				

Fonte: Site da Fundação Portuguesa de Cardiologia

TABELA PESO - HOMENS

Peso Ideal nos Adultos Homens				Peso Ideal nos Adultos Homens			
Tabela de relação Peso / Altura				Tabela de relação Peso / Altura			
Altura	Peso			Altura	Peso		
	Mínimo	Médio	Máximo		Mínimo	Médio	Máximo
157	52,00	55,00	59,00	177	64,50	68,85	74,05
158	52,50	56,00	60,00	178	65,50	69,60	74,75
159	53,50	57,00	61,00	179	66,25	70,35	75,60
160	54,00	57,50	62,00	180	67,25	71,50	76,50
161	54,50	58,00	62,50	181	68,05	71,80	77,30
162	55,00	58,50	63,00	182	68,70	72,75	78,15
163	55,50	59,00	63,50	183	69,50	73,55	79,05
164	56,00	59,50	64,00	184	70,20	74,40	79,40
165	56,50	60,00	64,50	185	70,90	75,20	80,65
166	57,00	60,75	65,25	186	71,70	76,00	81,45
167	57,50	62,00	66,75	187	72,50	76,80	82,35
168	58,00	62,50	67,25	188	73,30	77,60	83,25
169	58,50	62,75	68,00	189	74,00	78,50	84,15
170	59,00	63,50	68,75	190	74,70	79,40	85,05
171	59,75	64,40	69,45	191	75,40	80,30	85,90
172	60,75	65,20	70,35	192	76,10	81,20	86,70
173	61,50	65,95	71,20	193	76,85	82,05	87,50
174	62,25	66,70	71,90	194	77,60	82,85	88,30
175	63,00	67,40	72,60	195	78,80	83,85	89,15
176	63,75	68,10	73,30				

Fonte: Site da Fundação Portuguesa de Cardiologia

SUJEITOS

Ensaio cruzado para minimizar os efeitos individuais
(cada indivíduo age como seu próprio controlo)

- SAÚDE
 - Voluntários saudáveis, informados, de ambos os sexos
 - Características cinéticas semelhantes
- IDADE
 - Pode afectar a cinética dos fármacos
 - Preferencialmente entre 18-35 anos (até aos 60 anos as alterações não são significativas)
- PESO
 - Pode afectar o Volume de Distribuição dos fármacos
 - Os voluntários devem ter peso normal
- ESTADO ENZIMÁTICO
 - Fumadores ou pessoas a tomar outros medicamentos podem alterar a cinética
 - Alimentação padronizada durante o estudo
- NÚMERO
 - Deve ser o suficiente para verificar alterações reais de biodisponibilidade
 - Entre 10 e 20 (muito mais se procuramos analisar uma resposta terapêutica)

21

MÉTODO PARA ENSAIO

- O mesmo método de determinação deve ser utilizado em todas as fases do estudo
- Deve ser um método sensível e preciso
- EXEMPLO:

MÉTODO I

- Produto A e Produto B

MÉTODO II

- Produto B e Produto C

} A e C não são comparáveis

22

DESING DO ESTUDO

Três produtos

Dois produtos

	Week 1	Week 2
Group 1	A	B
Group 2	B	A

	Week 1	Week 2	Week 3
Group 1	A	B	C
Group 2	B	C	A
Group 3	C	A	B
Group 4	A	C	B
Group 5	C	B	A
Group 6	B	A	C

23

Medicamento referência e teste

Medicamento referência

- A escolha deve ser justificada pelo requerente;
- Deve existir uma AIM no país onde o pedido é feito, para a mesma forma farmacêutica, composição e dosagem;
- Pode ter origem num estado membro da EU, a não ser que exista uma diferença significativa em termos de composição qualitativa e quantitativa em excipientes

Medicamento teste

- Deve ser preparado de acordo com as GMP
- No caso de formas sólidas orais para acção sistémica, deve ter origem a partir de um lote com pelo menos 100 000 unidades ou 1/10 da escala de produção

24

PROTOCOLO

- Critérios de inclusão e exclusão
- Tratamentos
- Esquema de colheita de amostras de sangue
- Padronização das condições do ensaio
(hora, composição das refeições e quantidade de líquidos a ingerir, a não ingestão de outros medicamentos, abstenção de alimentos e bebidas com álcool e xantinas)

25

ANÁLISE DE DADOS

C_{Max} , t_{Max} , AUC e F

Fonte de variação ANOVA	Nível de significância
Voluntários	$p < 0.001$
Períodos	n.s.
Sequências	n.s.
Formulações	$p < 0.001$

Intervalo de confiança a 90%

26

E ainda...

- Perfil de dissolução *in vitro* das duas formulações comparadas, usando os **mesmos lotes** testados no ensaio de BD/BE