

Estudos de bioequivalência  
de medicamentos que  
contém hormônios:  
planejamento e realização



# Bioequivalência e Biodisponibilidade

Bioequivalência é a comprovação que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos, possuindo biodisponibilidade semelhantes;

Biodisponibilidade é a velocidade e extensão do medicamento na circulação.

Fonte: ANVISA

# RDC N°84, 19 de março de 2002

- Assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos;
- Intercambialidade;
- Anticoncepcionais e hormônio de uso oral não sintéticos não aceitos como medicamentos genéricos.

Fonte: ANVISA

# RDC N°16, de 2 de março de 2007

- Aprovação do protocolo de bioequivalência para medicamentos contraceptivos e hormônios de uso oral;
- Registro como genéricos:
  - Medidas pré-registro: protocolo de estudo de bioequivalência e biodisponibilidade relativa por centros certificados pela ANVISA;
  - Medidas pós-registro: relatório semestral de eventos adversos, ineficácia terapêutica.

# RDC N°16, de 13 de abril de 2010

Revoga a apresentação prévia à ANVISA do protocolo de estudo de bioequivalência para medicamentos genéricos e similares.

Fonte: ANVISA

# Exemplos de medicamentos genéricos



# 1. Drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg

- Medicamento genérico - lei nº 9.787, de 1999;
- Medicamento referência - Yaz, produzido por Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda;
- Comprimidos revestidos em embalagens com 24 comprimidos
- Uso oral e adulto;
- Usado para prevenir a gravidez;
- Contraceptivo de baixa dose;
- Mecanismos: inibição da ovulação e alterações no muco cervical (do colo uterino);

# 1. Drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg



Medicamento Referência - Yaz



Medicamento genérico do Yaz

# 1. Estudos

- Avaliou a biodisponibilidade e a bioequivalência;
- O desenho do estudo continha 36 voluntárias saudáveis após administração oral de dose única;
- estudo randomizado;
- cruzado;
- com período de washout de 28 dias;
- Foram colhidas amostras de sangue para perfis farmacocinéticos após até 72 horas (etinilestradiol) e 144 horas (drospirenona).

# 1. Estudos

- Foram colhidas amostras de sangue para perfis farmacocinéticos após até 72 horas (etinilestradiol) e 144 horas (drospirenona);
- Os intervalos de confiança de 90% do etinilestradiol foram 89,13% - 95,32% e 88,13% - 96,38%, respectivamente;
- Os intervalos de confiança de 90% da drospirenona foram 94,50% - 102,12% e 95,11% - 111,11%, respectivamente;
- Como os intervalos de confiança de 90% estavam dentro do intervalo 80-125%, proposto pela FDA, conclui-se que as duas formulações são bioequivalentes na sua taxa e extensão de absorção.

## 2. Acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 0,035 mg

- Medicamento genérico - lei nº 9.787, de 1999;
- Medicamento referência: Diane 35, produzido por Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda e registrado por Bayer S.A.
- Comercializado contendo 21 ou 63 comprimidos revestidos;
- Uso oral e adulto;
- Utilizado no tratamento de doenças relacionadas aos hormônios andrógenos na mulher, tais como a acne, excesso de pêlos e síndrome dos ovários policísticos - também funciona como anticoncepcional;
- Medicamento de baixa dose.

## 2. Acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 0,035 mg



Medicamento Referência - Diane 35



Medicamento genérico do Diane 35

## 2. Estudos

- Estudo clínico randomizado, cruzado aberto com dois períodos de administração ;
- Período de wash-out de 2 semanas;
- Voluntários saudáveis;
- O intervalo de confiança foi de 90% para C<sub>max</sub> e AUC;
- Comprovação da bioequivalência pois estavam dentro do intervalo de confiança proposto pelo FDA - 80-125%.

### 3. Levonorgestrel 1,5 mg

- Medicamento genérico - lei nº 9.787, de 1999;
- Medicamento referência: Postinor Uno, produzido pela indústria farmacêutica Aché;
- Comercializado apenas 1 comprimido com 1,5 mg de levonorgestrel
- Uso oral e adulto;
- Destinado à profilaxia de gravidez, após relação sexual sem proteção ou falha do método contraceptivo; cálculo incorreto do método periódico de abstinência; expulsão do DIU; agressão sexual por meio de força física.

### 3. Levonorgestrel 1,5 mg



Medicamento referência - Postinor Uno



Medicamento genérico do Postinor Uno

## 3. Estudos

- Estudo randomizado; de dose única; aberto; cruzado; com 24 mulheres voluntárias saudáveis, com idade entre 20 e 28 anos;
- Havia diferença no teste de dissolução in vitro -> analisou-se se havia influência na extensão e taxa de absorção;
- As amostras de sangue foram colhidas do tempo 0-72 horas após a administração.

## 3. Estudos

- Após 20 minutos, 99,4% do teste foi dissolvido;
- Após 45 minutos, apenas 48,3% do referência foi dissolvido; após 120 minutos, 74,8%; e após 240 minutos, 95,5%;
- O intervalo de confiança foi de 99,10% a 104,8%;
- Os resultados in vitro relativos à taxa de dissolução foram confirmados pelos resultados in vivo;
- Entretanto, sobre a extensão e velocidade de absorção não houve diferenças entre as 2 preparações.

Catharina Baraúna  
Thamires Bergonsini