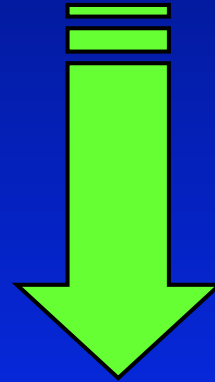


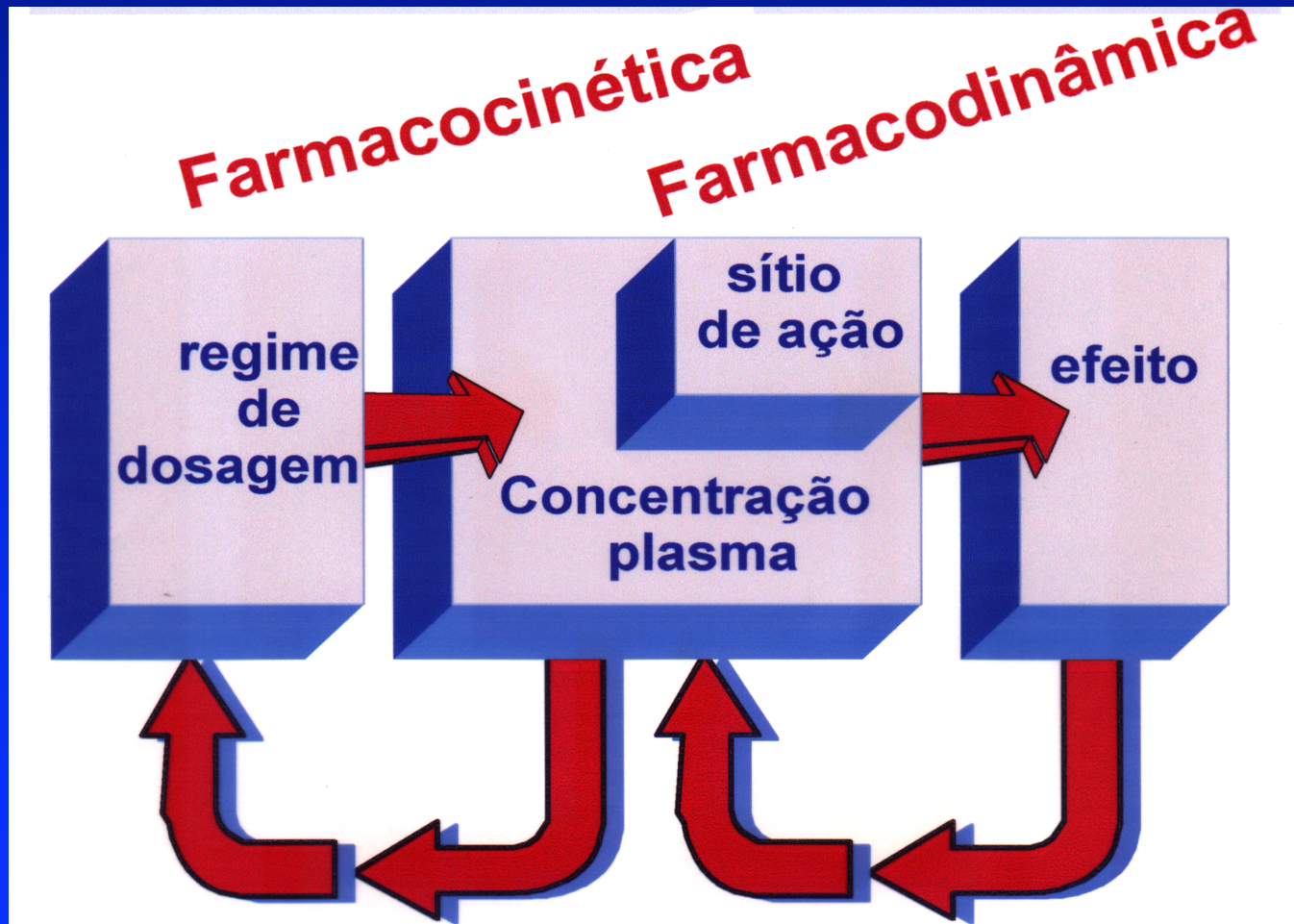
MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA



FARMACOCINÉTICA

individualização da dose

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA





eficácia não facilmente mensurável



baixo índice terapêutico ($Dose_{tóxica50} / Dose_{eficaz\ 50}$)

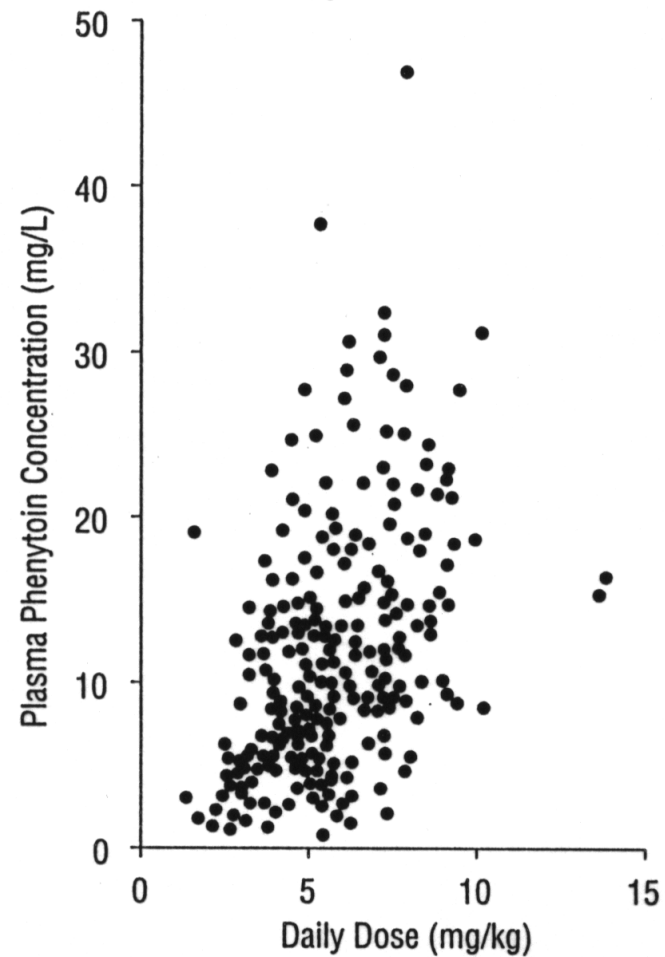


alta variabilidade na farmacocinética



intervalo de referência estabelecido

Dose vs concentração plasmática FENITOÍNA



Reference Ranges for antiepileptic drugs

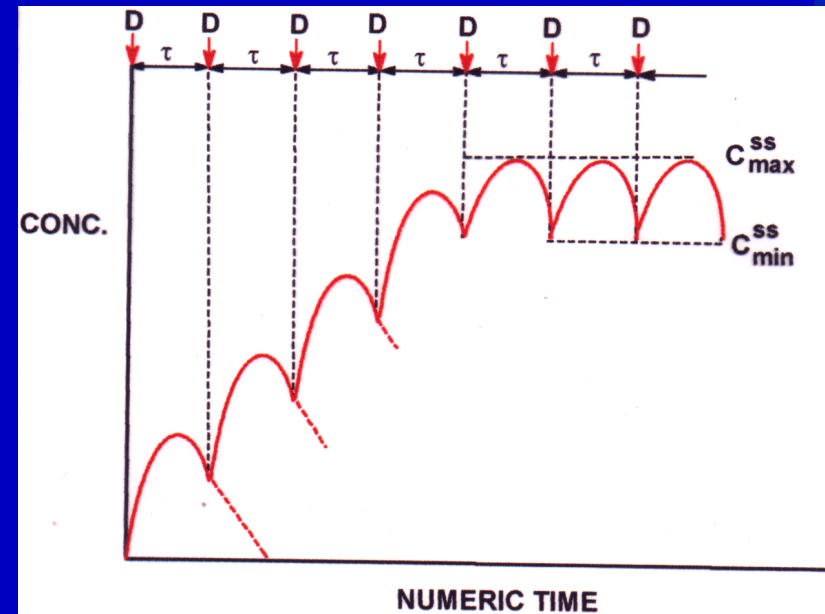
	Time to Steady State (d)	Plasma Protein Binding (%)	Half-Life (h)	Pharmacologically Active Metabolites That Also Need Monitoring	Plasma Reference Range	
					mg/L	μmol/L
Brivaracetam (Briviact)	1–2	35	7–8		0.2–2	1–10
Carbamazepine (Tegretol)	2–4	75	8–20	Carbamazepine-epoxide	4–12	17–51
Clobazam (Frisium)	7–10	90	10–30	N-Desmethyloclobazam	0.03–0.3	0.1–1.0
Clonazepam (Rivotril)	3–10	90	17–56		0.3–3.0	1.0–10.5
Eslicarbazepine acetate (Zebinix)	3–4	44	13–20	Eslicarbazepine	0.02–0.07	0.06–0.22
Ethosuximide (Emeside)	8–12	22	40–60		3–35	12–139
Felbamate (Felbatol)	3–5	48	16–22		40–100	283–708
Gabapentin (Neurontin)	1–2	0	5–9		30–60	126–252
Lacosamide (Vimpat)	2–3	14	12–14		2–20	12–117
Lamotrigine (Lamictal)	3–8	66	15–35		10–20	40–80
Levetiracetam (Keppra)	1–2	3	6–8		2.5–15	10–59
					12–46	70–270

Steady-state plasma concentrations (C_p^{ss})

FCFRP-USP

$$C_p^{ss} = \frac{\text{Dose} \cdot F / \tau}{Cl}$$

MULTIPLE DOSE



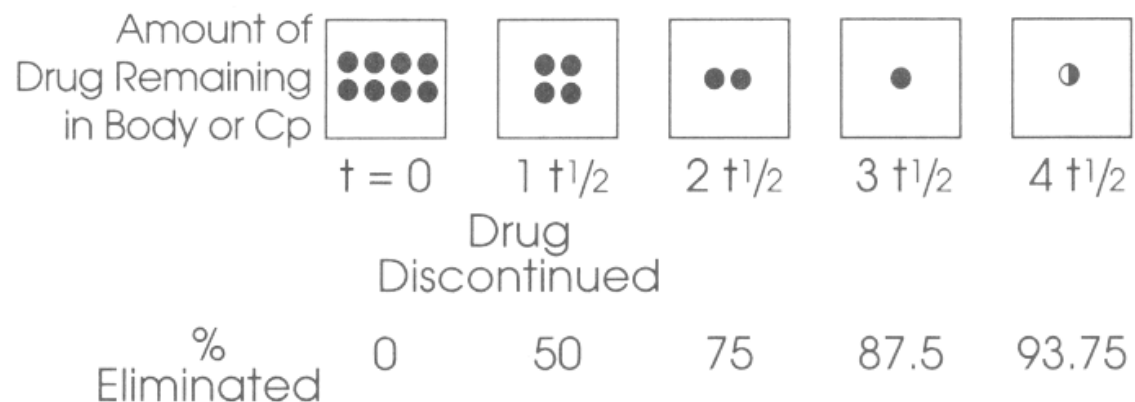
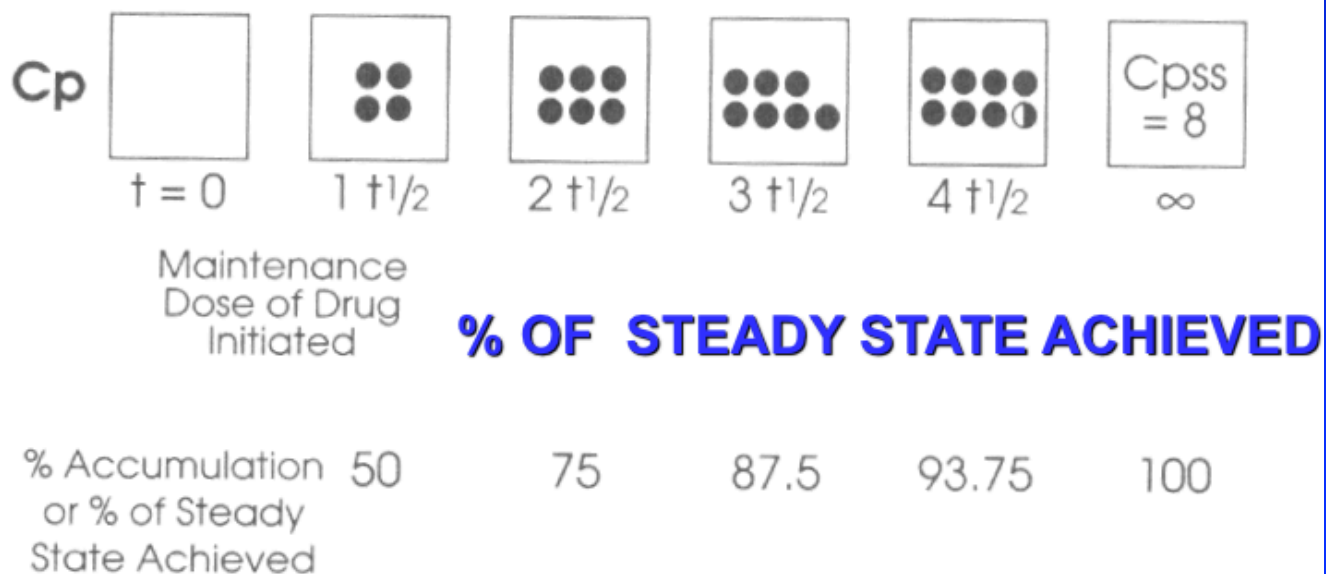


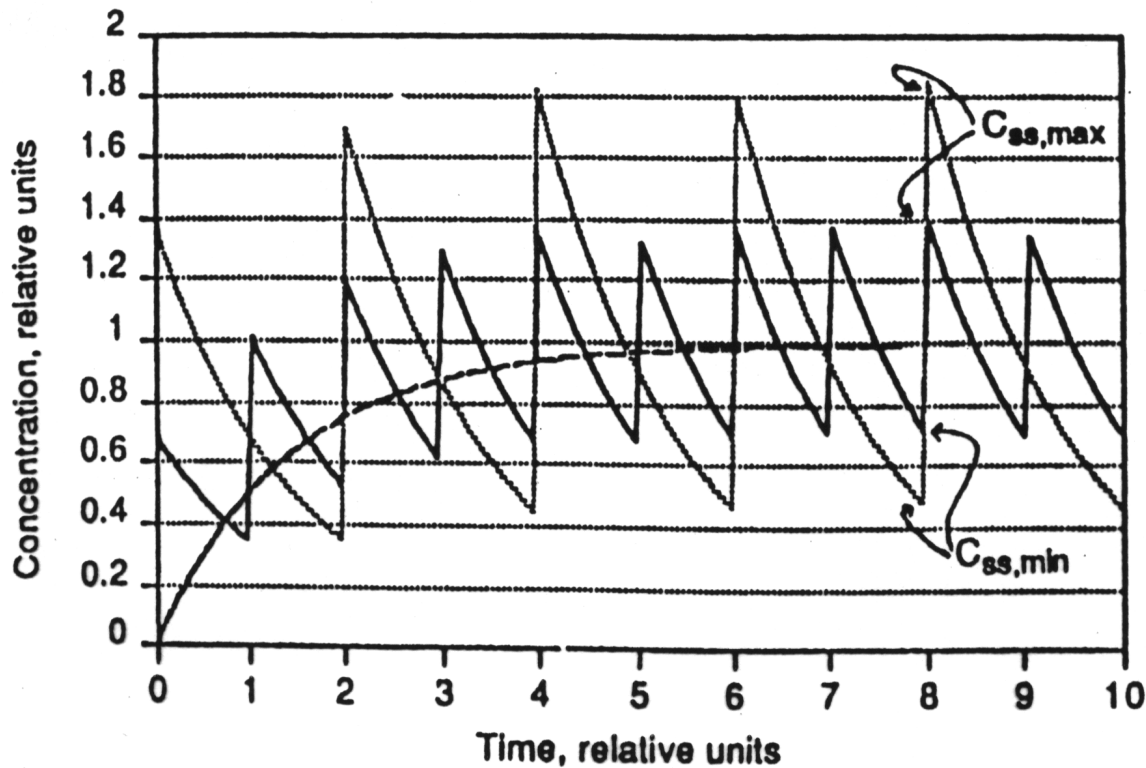
Figure 18. First-Order Elimination: Amount of Drug Remaining in the Body After One to Four Half-Lives Have Passed. The amount of drug eliminated per unit of time diminishes over time, but the fraction eliminated in each time interval (in this case, 0.5) remains the same.



Percentage of C_p^{ss} reached

Duration of Drug Administration (half-lives)	Steady-State Concentration Reached (%)
1	50
2	75
3	87.5
4	93.75
5	96.875
6	98.4735
7	99.25

Tempo para atingir C_p^{ss}

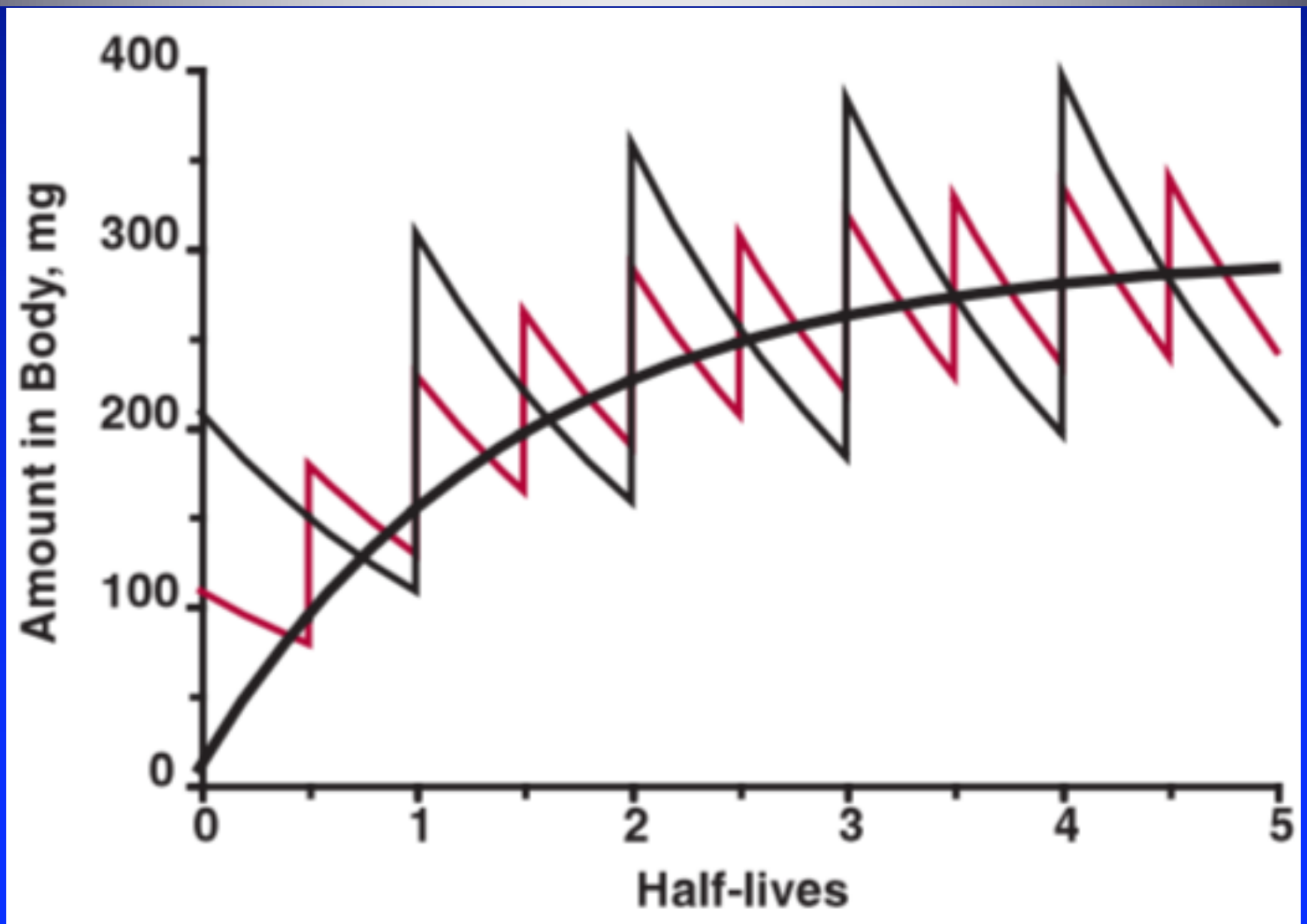


medicamento	$t_{1/2}$ (h)	t^{ss}
tobramicina	2-3	> 8 h
lítio	20-58	> 4 dias
fenobarbital	50-150	>11 dias

$t^{ss} = 4 - 5$ meias-vidas



The plateau is independent of the dosing interval
The plateau is dependent of the number of half-lives



Estado de Equilíbrio (C_p^{ss})

Colheita da amostra



Reference Ranges for antiepileptic drugs

	Time to Steady State (d)	Plasma Protein Binding (%)	Half-Life (h)	Pharmacologically Active Metabolites That Also Need Monitoring	Plasma Reference Range	
					mg/L	μmol/L
Brivaracetam (Briviact)	1–2	35	7–8		0.2–2	1–10
Carbamazepine (Tegretol)	2–4	75	8–20	Carbamazepine-epoxide	4–12	17–51
Clobazam (Frisium)	7–10	90	10–30	N-Desmethyloclobazam	0.03–0.3 0.3–3.0	0.1–1.0 1.0–10.5
Clonazepam (Rivotril)	3–10	90	17–56		0.02–0.07	0.06–0.22
Eslicarbazepine acetate (Zebinix)	3–4	44	13–20	Eslicarbazepine	3–35	12–139
Ethosuximide (Emeside)	8–12	22	40–60		40–100	283–708
Felbamate (Felbatol)	3–5	48	16–22		30–60	126–252
Gabapentin (Neurontin)	1–2	0	5–9		2–20	12–117
Lacosamide (Vimpat)	2–3	14	12–14		10–20	40–80
Lamotrigine (Lamictal)	3–8	66	15–35		2.5–15	10–59
Levetiracetam (Keppra)	1–2	3	6–8		12–46	70–270

Reference Ranges for antiepileptic drugs

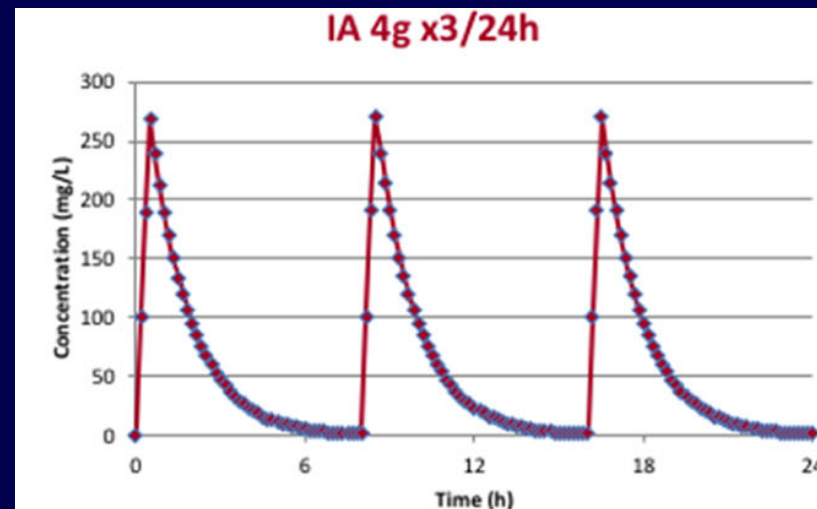
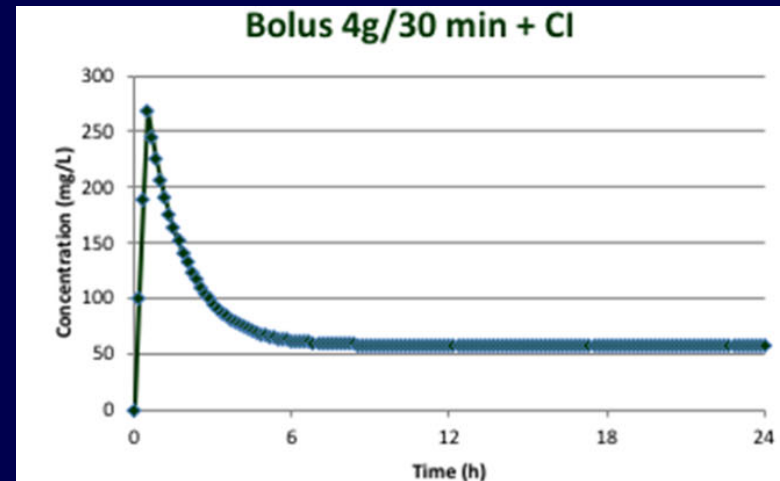
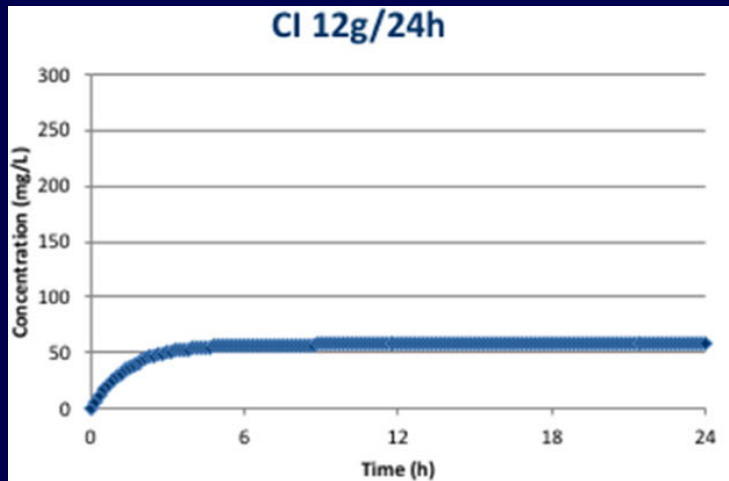
FCFRP-USP

	Time to Steady State (d)	Plasma Protein Binding (%)	Half-Life (h)	Pharmacologically Active Metabolites That Also Need Monitoring	Plasma Reference Range	
					mg/L	μmol/L
Oxcarbazepine (Trileptal)	2–3	40	8–15	10-Hydroxycarbazepine	3–35	12–139
Perampanel (Fycompa)	10–19	98	48		0.18–0.98	0.50–2.74
Phenobarbital (Luminal)	15–30	48	70–140		10–40	43–172
Phenytoin (Epanutin)	6–21	92	30–100		10–20	40–79
Pregabalin (Lyrica)	1–2	0	5–7		2–8	13–50
Primidone (Mysoline)	2–5	33	7–22	Phenobarbital	5–10	23–46
Rufinamide (Inovelon)	1–2	28	6–10		30–40	126–168
Stiripentol (Diacomit)	1–3	96	4.5–13		4–22	17–94
Tiagabine (Gabitril)	1–2	98	5–9		0.02–0.2	0.05–0.53
Topiramate (Topamax)	4–7	20	20–30		5–20	15–59
Valproic acid (Epilim)	2–4	74–93	12–16		50–100	346–693
Vigabatrin (Sabril)	1–2	17	5–8		0.8–36	6–279
Zonisamide (Zonegran)	9–12	40	50–70		10–40	47–188

PK-PD indices to suppress resistance for Gram-negative bacteria

β-lactam	$C_{min} / MIC \geq 4$	cefepime, meropenem
Aminoglycoside	$C_{max} / MIC \geq 20$	amikacin, gentamicin
Tetracyclines	$AUC^{0-24} / MIC \geq 50$	minocyclin
Polymyxin B	$AUC^{0-24} / MIC \geq 808$	
Fosfomycin	$AUC^{0-24} / MIC \geq 3136$	

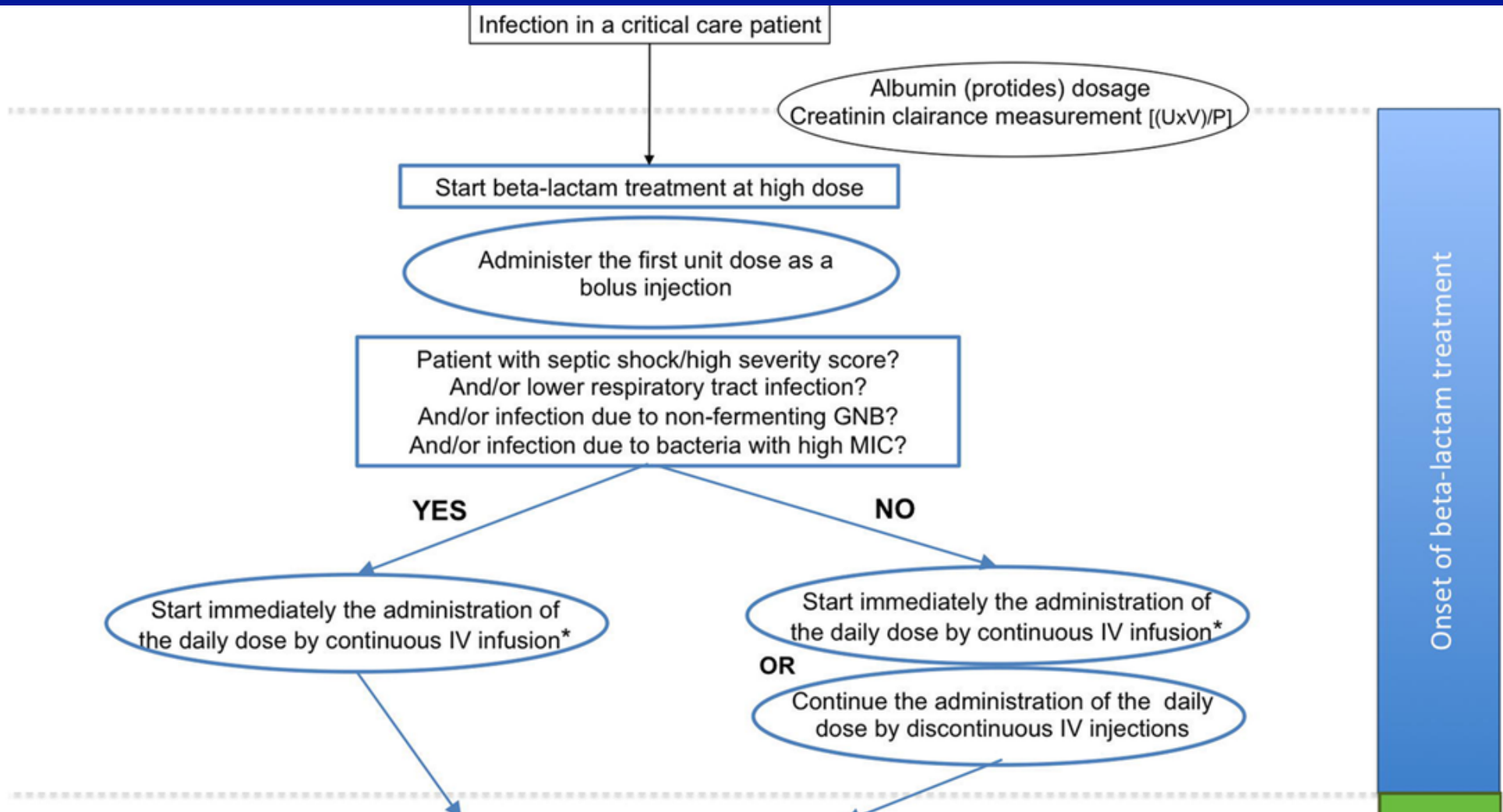
Simulated plasma concentrations for piperacilin

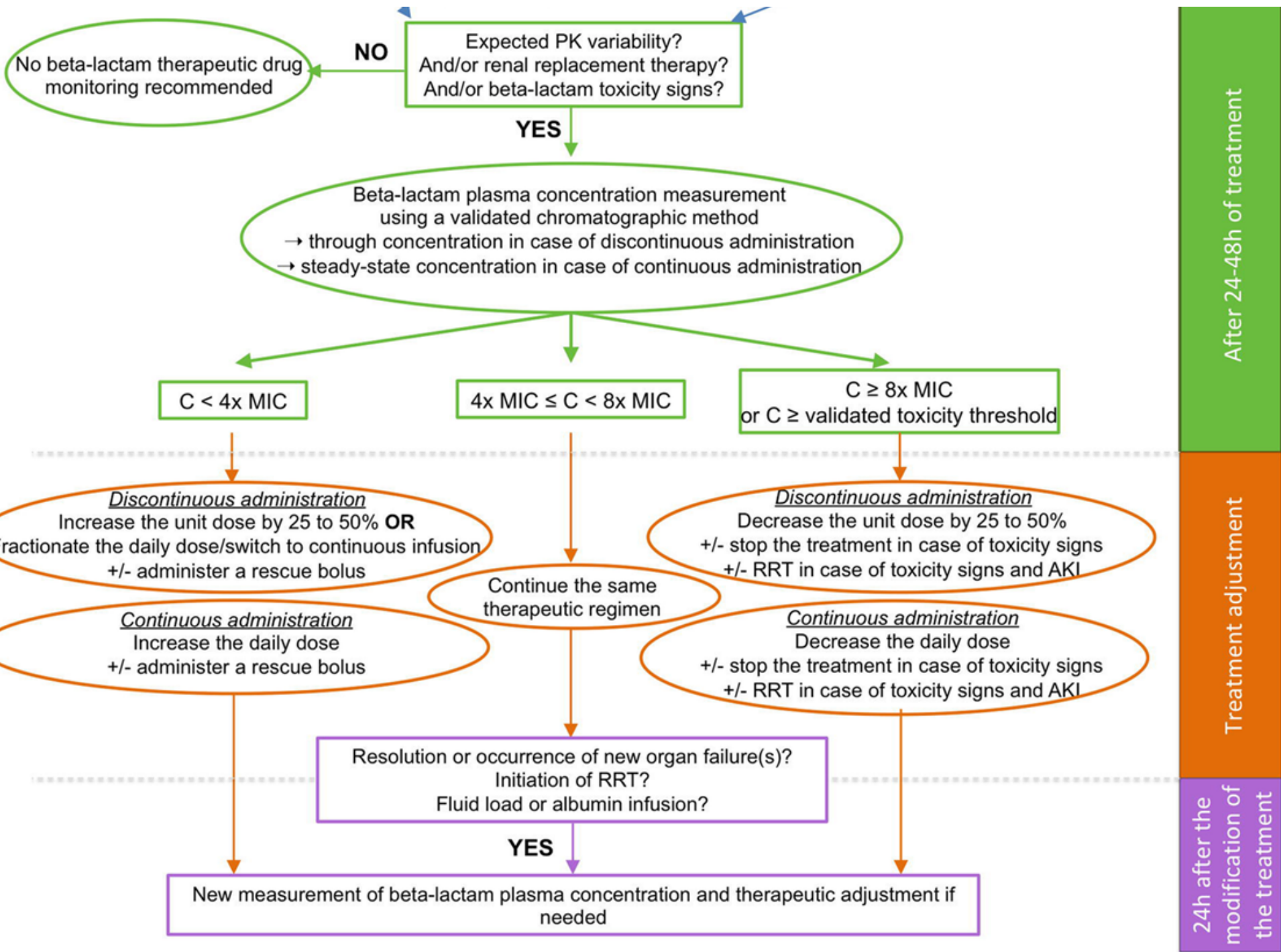


Plasma concentrations of beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold ^f [130]
		Documented infection	Non-documented infection	
Cefazolin	≈ 15–20%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} or $C_{ss} < 80$ mg/L	C_{min} 40–80 mg/L [§] C_{ss} 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)
Cefepime	80%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 20$ mg/L $C_{ss} < 35$ mg/L	C_{min} 5–20 mg/L C_{ss} 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}
Ceftriaxone	≈ 10%	$fC_{min} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 100$ mg/L	C_{min} 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)
Ertapenem	≈ 10%	fC_{min} ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 10$ mg/L	C_{min} 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}
Imipenem	≈ 80%	$fC_{min} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 5$ mg/L	C_{min} 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)
Meropenem	≈ 100%	fC_{min} ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} ou $C_{ss} < 16$ mg/L	C_{min} 8–16 mg/L [§] C_{ss} 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)
Piperacillin	≈ 80%	fC_{min} ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{ss} < 160$ mg/L	C_{ss} 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT WITH BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN CRITICALLY ILL PATIENTS





After 24-48h of treatment

Treatment adjustment

24h after the modification of the treatment

Exercício 1

a) Considerando a administração de um fármaco por via oral e em regime de dose múltipla, discutir a veracidade das seguintes afirmações:

1) O acúmulo sempre ocorrerá.

2) A extensão do acúmulo aumenta quando o fármaco é administrado menos frequentemente.

3) No estado de equilíbrio, a quantidade do fármaco eliminada em cada intervalo de dose é igual a dose de manutenção.

4) Quanto maior o volume de distribuição, menor será a concentração plasmática média no estado de equilíbrio.

Exercício 2

- Uma paciente de 62 anos de idade, com peso de 50 kg e com sinais de toxicidade por digoxina apresentou concentração plasmática de digoxina de 4 ng/mL. A faixa terapêutica da digoxina é de 1 a 3 ng/mL de plasma.
- Considerando que o clearance total da digoxina é de 1,8 L/h, a biodisponibilidade (F) é 0,7 e o intervalo de dose é de 24 h, propor a dose (em μg) de digoxina necessária para atingir concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica.

Medicamento

Paciente

Interação de fármacos

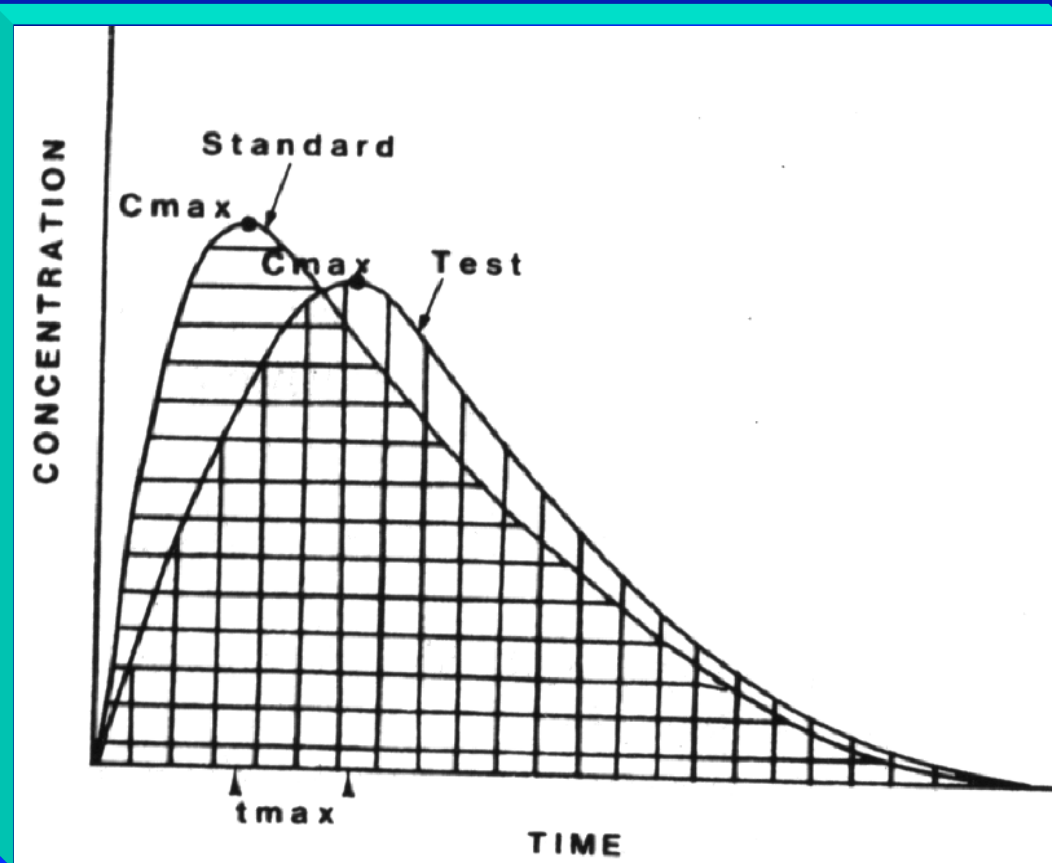
BIOEQUIVALÊNCIA

Dois medicamentos são considerados bioequivalentes se as suas quantidades e velocidades de absorção não apresentam diferenças estatisticamente significativas, quando administrados à mesma dose molar do princípio ativo, sob as mesmas condições experimentais

Biodisponibilidade relativa

Bioequivalência

formulação teste *versus* formulação referência



Velocidade da absorção: C_{max} e T_{max}

Extensão da absorção: AUC^{0-t}

BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

BIOEQUIVALÊNCIA

Lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999

Estabelece o medicamento genérico

Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014

Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos classificados como novos, genéricos ou similares

- Registro de nova forma farmacêutica
- Registro de nova concentração
- Registro de nova via de administração
- Registro de medicamento genérico
- Registro de medicamento similar

Centros certificados ANVISA

11 no Brasil

Goiás (1), Minas Gerais (1),
Rio de Janeiro (1), São Paulo (8)

29 no exterior

Alemanha (1), Argentina (2), Canadá (4),
Espanha (1), Estados Unidos (3), Índia (15),
México (2), Romênia (1)

GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA

Resolução-RE no 1170, de 19 de abril de 2006

**Guia para provas de biodiponibilidade
relativa/bioequivalência**

CLÍNICA

ETAPAS:

ANALÍTICA

ESTATÍSTICA



FCFRP-USP

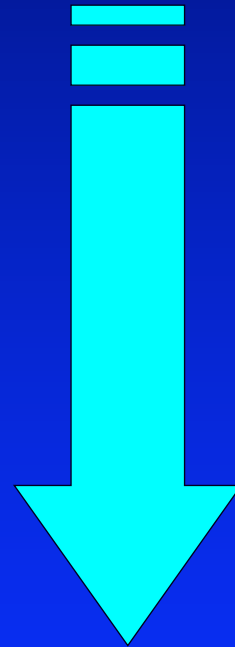
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

(credenciado no CONEP)

PROJETO DE PESQUISA

**TERMO DE CONSENTIMENTO
LIVRE E ESCLARECIDO**

ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE ESTUDO



OBJETIVO
DELINEAMENTO
POPULAÇÃO
MÉTODO ANALÍTICO
TRATAMENTO ESTATÍSTICO
Registro de eventos adversos

**APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE
ÉTICA EM PESQUISA**

ETAPA CLÍNICA

Teste *versus* Referência

- ★ Equivalência farmacêutica e perfil de dissolução
- ★ T e R com o mesmo teor (< 5%)
- ★ avaliação farmacocinética ou farmacodinâmica

ETAPA CLÍNICA

Teste *versus* Referência

- ★ **Fármaco inalterado**
- ★ **Metabólito ativo formado por metabolismo pré-sistêmico**

**BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1170 de
FCFRP-USP 19 de abril de 2006- Lista 2 (485 FÁRMACOS) - atualizada em 10/06/2020**

INALTERADO	METABÓLITO	INALTERADO	METABÓLITO
Ácido acetilsalicílico	Ac. Salicílico	Fenofibrato	Ácido Fenofíbrico
Aminofilina	Teofilina	Flutamida	2-hidroxi-flutamida
Axetil cefuroxima	Cefuroxima	Fosamprenavir	Amprenavir
Azatioprina	6-Mercaptopurina	Fosinopril	Fosinoprilato
Benazepril	Benazeprilato	Fumarato de dimetila	Fumarato de Monometila
Benfotiamina	Tiamina	Hesperidina	Hesperetin
Benzilpenicilina Benzatina	Benzilpenicilina (penicilina G)	Leflunomida	Terflunomida [M1 (A771726)]
Benzoilmetronidazol	Metronidazol	Levodopa + Benserazida	Levodopa + 3-O-Metildopa
Betaistina	Ácido 2-piridil acético	Limeciclina	Tetraciclina
Candesartana	Candesartana CV11974	Micofenolato de Sódio	Ácido Micofenólico
Ciclesonida	Desisobutyryl ciclesonide	Micofenolato de Mofetila	Ácido Micofenólico
Citicolina	Colina	Nitazoxanida	Tizoxanida
Clopidogrel	Ácido carboxílico clopidogrel (SR26334)	Oxcarbazepina	10,11-dihidro, 10-hidroxicarbamazepina
Cloxacolam	Clordesmetildiazepam	Prasugrel (cloridrato)	R-95913
Deflazacorte	21-OH-Deflazacorte	Prednisona	Prednisolona
Desogestrel	2-3-cetodesogestrel (Etonogestrel)	Sultamicilina	Ampicilina + Sulbactam
Diacereína	Reína	Tibolona	3-alfa-hidroxitibolona
Diidroergotamina	8-Hidroxi-diidroergotamina	Tiocolchicosídeo	M1
Diosmina	Diosmetin	Valaciclocir	Aciclovir
Dipirona	4-N-metilaminoantipirina (MAA)	Valganciclovir	Ganciclovir
Divalproato Sódico	Ácido valpróico livre		

DELINEAMENTO DO ESTUDO

CRUZADO 2x2 (*CROSSOVER*)

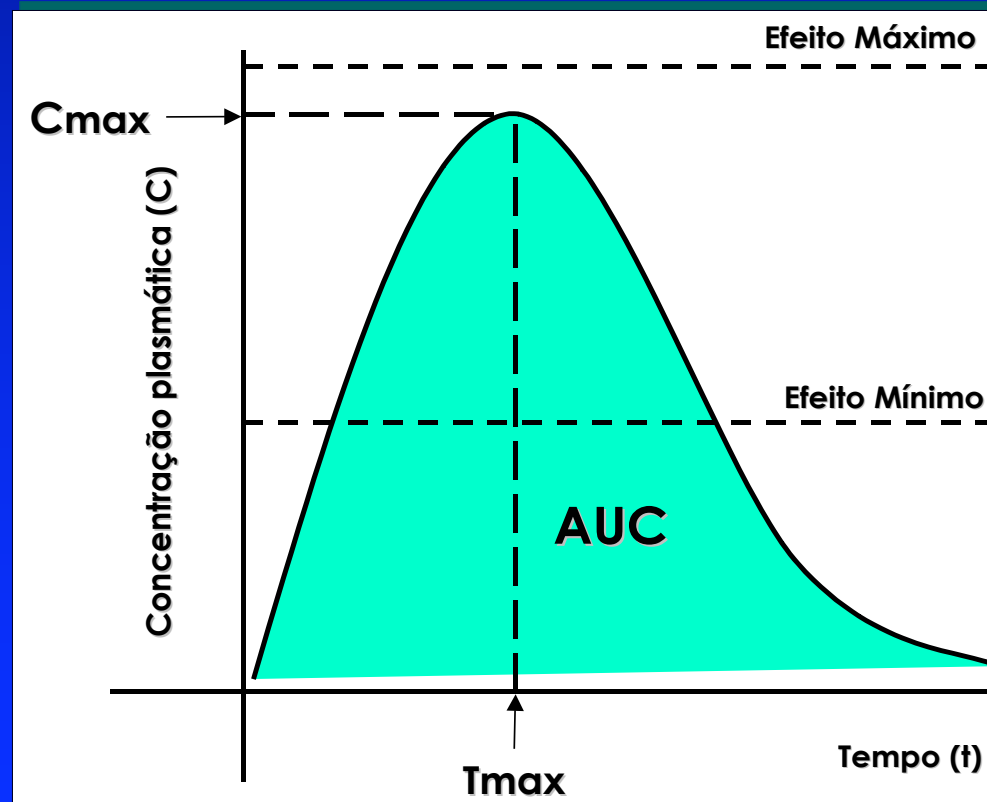
Seqüência	Período	
	1	2
1	R	T
2	T	R

R= referência; T= teste

Dose única ou múltipla administrada em jejum com volume de líquido padronizado (200ml)

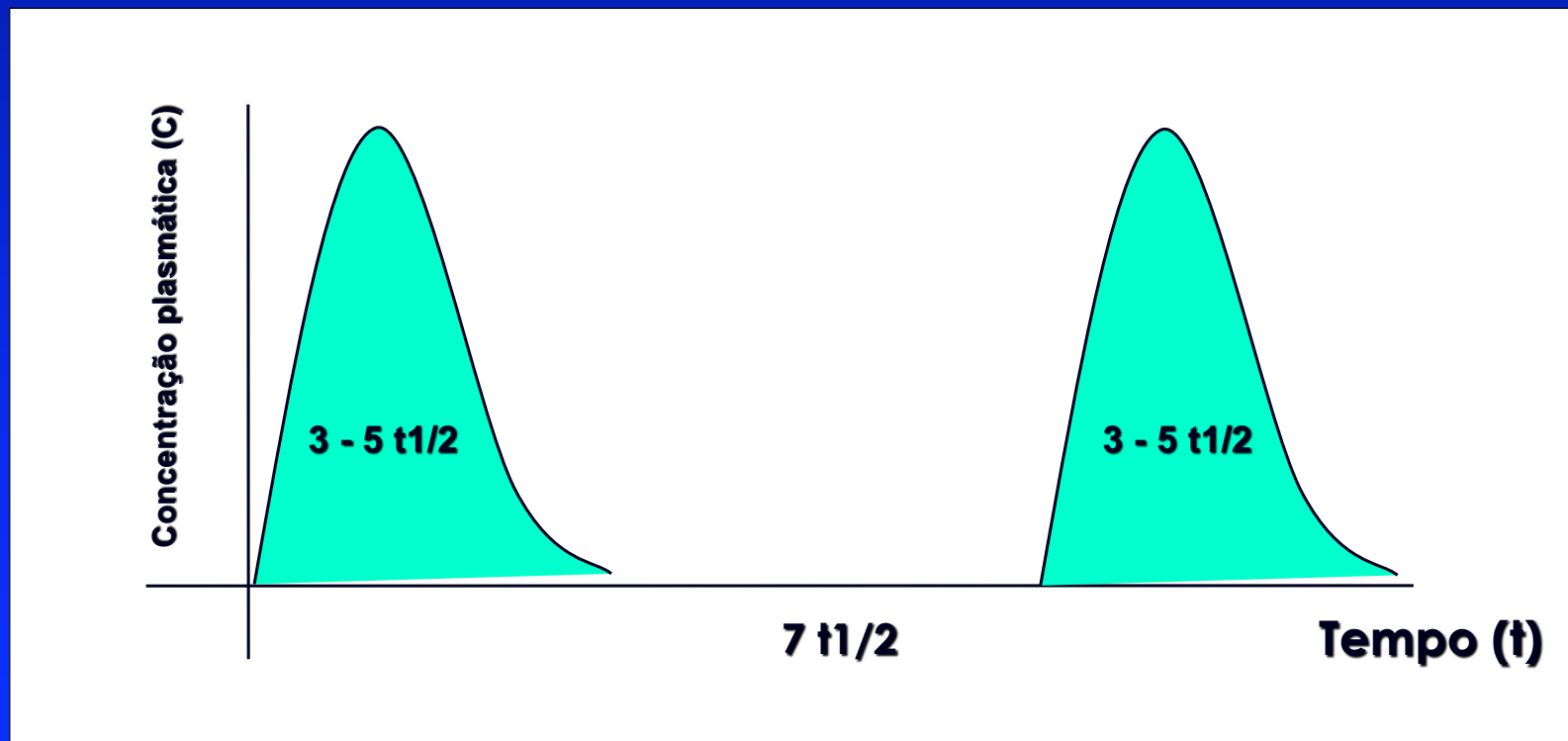
CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

Tempo igual ou superior a 3-5x $t_{1/2}$



PERÍODO DE “WASHOUT”

Intervalo de, no mínimo, 7 meias-vidas

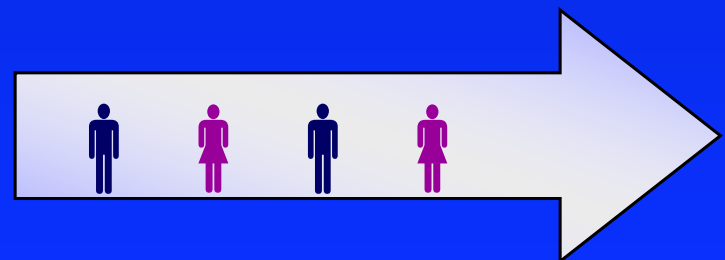
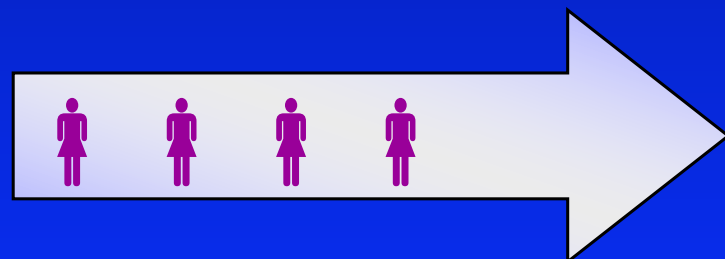


ETAPA CLÍNICA

Número de voluntários (≥ 12)

- ★ **coeficiente de variação intraindividual**
- ★ **poder do teste**
- ★ ***“dropouts”***

POPULAÇÃO DO ESTUDO



>18 ANOS

**+/- 15% PESO
CONSIDERADO NORMAL**

**EVITAR FUMANTES E
VOLUNTÁRIOS COM
HISTÓRICO DE ABUSO DE
DROGAS**

ETAPA CLÍNICA

Inclusão de voluntários sadios

EXAMES CLÍNICOS

EXAME FÍSICO

ELETROCARDIOGRAMA

EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES HEMATOLÓGICOS

BIOQUÍMICOS (FUNÇÃO HEPÁTICA E RENAL)

SOROLÓGICOS (HEPATITE B, HEPATITE C E HIV)

BETA HCG (PARA MULHERES)

URINA TIPO I

- ➡ Formas farmacêuticas orais de liberação prolongada ou controlada
- ➡ Formas farmacêuticas orais com revestimento gastro-resistente e formas farmacêuticas orais de liberação imediata → consultar lista 1 ANVISA – Forma de administração

Influência de alimentos na

FCFRP-USP

biodisponibilidade de fármacos

ANVISA. Resolução RE nº-1170 de 19 de abril de 2006 atualizada em 10/06/2020

ALIMENTAÇÃO

Acarbose	Etionamida	Lurasidona	Propafenona
Ácido Ursodesoxicólico	Exemestano	Mefloquina	Ritonavir
Acitretina	Fenofibrato	Metformina	Rivastigmina
Albendazol	Ganciclovir	Metformina + Pioglitazona	Rosiglitazona + Glimepirida
Axetilcefuroxima susp	Glibenclamida + Metformina	Metformina + Sitagliptina	Saquinavir
Biperideno	Glimepirida + Metformina	Nelfinavir	Selegilina
Bromocriptina	Hidroxicloroquina	Nitazoxanida	Tiabendazol
Capecitabina	Imatinibe	Nitrendipino	Ticlopidina
Cetoconazol	Isotretinoína	Nitrofurantoína	Trazodona
Cetoprofeno	Itraconazol	Ornidazol	Valganciclovir
Cinacalcete (cloridrato)	Lercanidipino	Pentoxifilina	Vilazodona
Darunavir	Linagliptina + Metformina	Pinavério	Ziprasidona
Diacereína	Lovastatina	Pirfenidona	

ALIMENTAÇÃO E JEJUM

Alfuzosina	Darifenacina	Fampridina	Pitavastatina	Sulpirida
Amiodarona	Divalproato sódico	Fumarato de dimetila	Propiltiouracila	Tacrolimo
Buspirona	Dolutegravir	Medroxiprogesterona	Rivaroxabana 20mg	Talidomida
Ciclosporina	Everolimo	Piridoxina	Sirolimo	Trimetazidina

ETAPA ANALÍTICA

Resolução-RE no 27, de 17 de maio de 2012

**Guia para validação de métodos analíticos e
bioanalíticos**

ETAPA ANALÍTICA

Normas internacionais de BPL

- ★ **Método validado descrito na forma de POP**
- ★ **Reanálise de no máximo 20% das amostras**
- ★ **Análise sem réplica, em duplicata ou triplicata**
- ★ **Determinações com valores $< \text{LIQ}$ deverão ser consideradas iguais a zero**

RESOLUÇÃO-RE Nº 898, DE 29 DE MAIO DE 2003

GUIA PARA PLANEJAMENTO E REALIZAÇÃO DA ETAPA ESTATÍSTICA DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE
RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA

ETAPA ESTATÍSTICA

Análise descritiva das concentrações plasmáticas

concentração plasmática (ng/ml) *versus* tempo (h) (n=24)

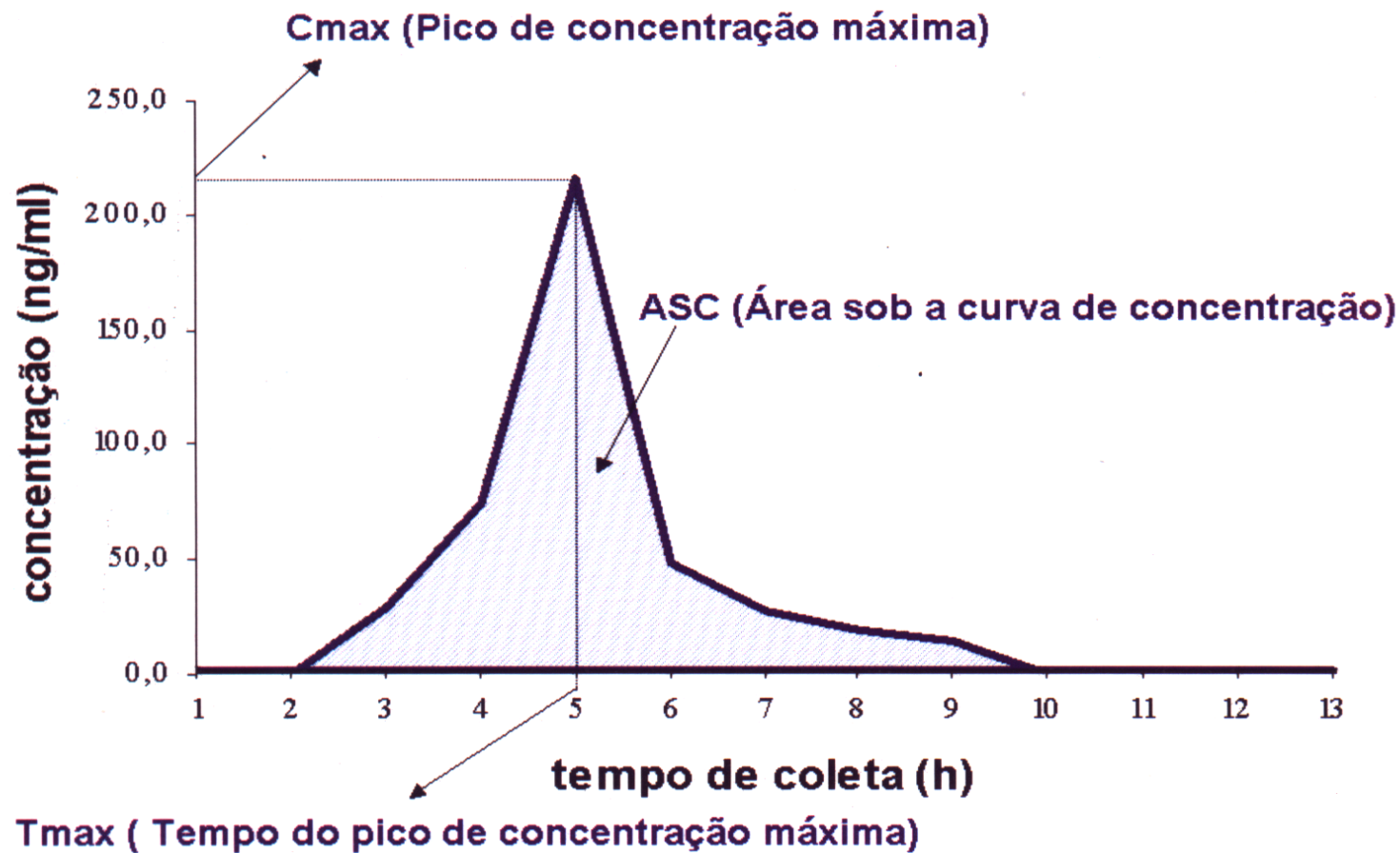
Medicamento referência

Tempo	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Erro- Padrão	CV(%)	Mínimo	Máximo
0	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00	0,00
0,5	6,99	0,00	10,85	2,22	155,33	0,00	32,50
1,0	75,45	43,25	95,16	19,42	126,12	0,00	357,10
1,5	148,15	115,20	116,04	24,20	78,32	0,00	515,50
2	149,86	146,30	75,61	15,43	50,45	23,50	317,20
2,5	128,12	117,95	75,42	15,39	58,86	25,10	297,40
3	91,08	65,90	56,46	11,52	61,99	14,20	217,90
3,5	69,93	56,90	47,28	9,65	67,60	11,50	177,90
4	35,24	29,30	24,62	5,03	69,88	0,00	81,30
6	15,04	13,70	13,26	2,71	88,14	0,00	37,20
8	7,34	0,00	8,79	1,79	119,70	0,00	22,80
10	2,87	0,00	5,86	1,20	204,56	0,00	17,50
12	0,69	0,00	3,37	0,69	489,90	0,00	16,50

Medicamento teste

Tempo	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Erro- Padrão	CV(%)	Mínimo	Máximo
0	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00	0,00
0,5	17,24	0,00	29,76	6,07	172,59	0,00	129,70
1,0	85,81	56,30	87,92	17,95	102,46	0,00	291,40
1,5	180,17	188,40	118,08	24,10	65,54	12,40	586,20
2	187,76	200,25	87,47	17,85	46,59	38,90	335,50
2,5	118,49	93,40	67,03	13,68	56,57	22,50	297,70
3	87,66	63,90	68,87	14,06	78,57	23,70	324,50
3,5	49,29	43,40	27,46	5,61	55,71	11,30	116,90
4	33,42	27,80	19,61	4,00	58,67	10,70	88,20
6	15,26	15,35	11,58	2,36	75,87	0,00	39,20
8	8,39	8,95	8,70	1,77	103,67	0,00	23,20
10	2,36	0,00	5,47	1,12	231,37	0,00	17,10
12	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00	0,00

CURVA DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE UM FÁRMACO



C_{max}
T_{max}
AUC^{0-t}
AUC^{0-∞}

AUC^{0-t} e C_{max}

transformados em log natural

Análise de variância (ANOVA)

seqüência

voluntário dentro da seqüência

período

tratamento

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Bioequivalência média

- ★ Log natural de AUC^{0-t} e C_{max}
- ★ IC90% para a diferença das médias T e R



Antilogarítmo do IC90%

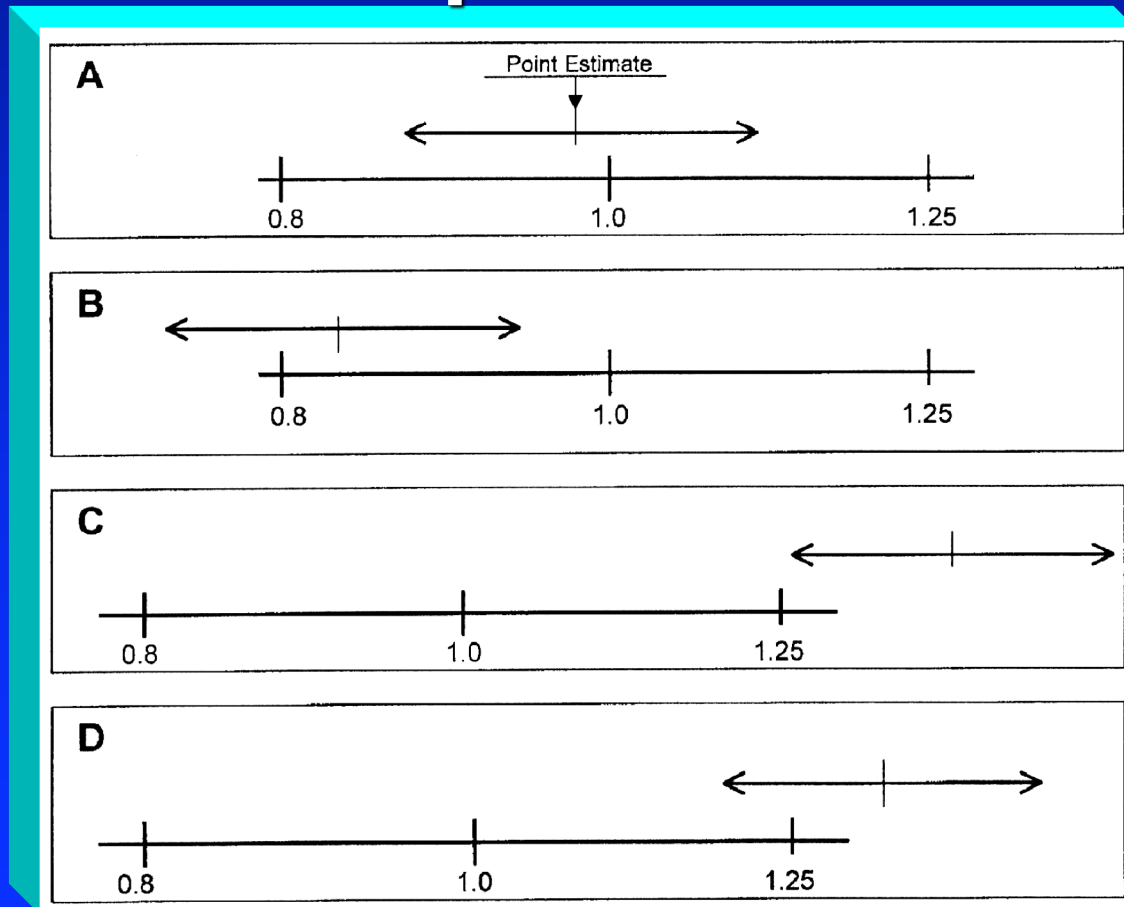


IC90% para a razão das médias geométricas entre os produtos teste e referência

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Conclusão de bioequivalência

IC 90% compreendido entre 80 e 125%



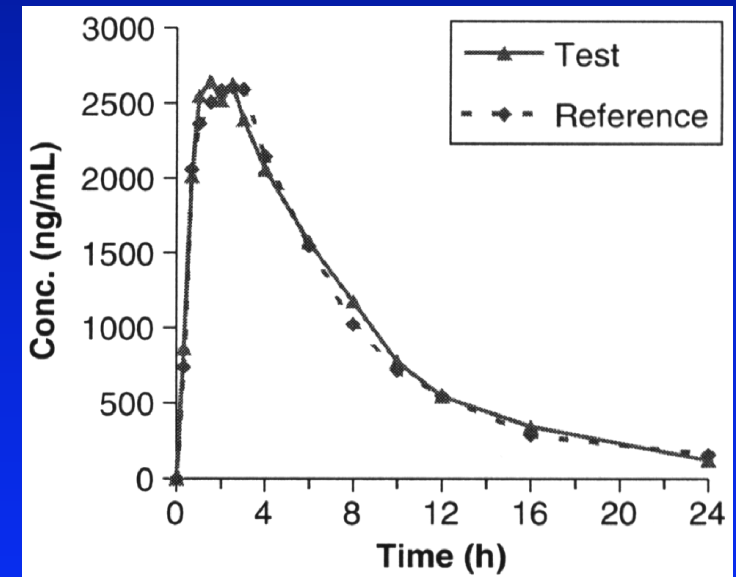
AUC^{0-t}
 C_{max}

Bioequivalência de duas formulações de claritromicina 500mg

IC90%

AUC^{0-t} (razão teste/referência) 0,90 - 1,11

C_{max} (razão teste/referência) 0,91 - 1,10



$n = 24$

IC 90% compreendido entre 80 e 125%

Critérios de aceitação do IC de 90% para C_{\max}

Terbinafina
IC 90% para C_{\max} 0,70 - 1,43

	IC90%
AUC^{0-t} (razão teste/referência)	0,89 - 1,09
C_{\max} (razão teste/referência)	0,71 - 0,95

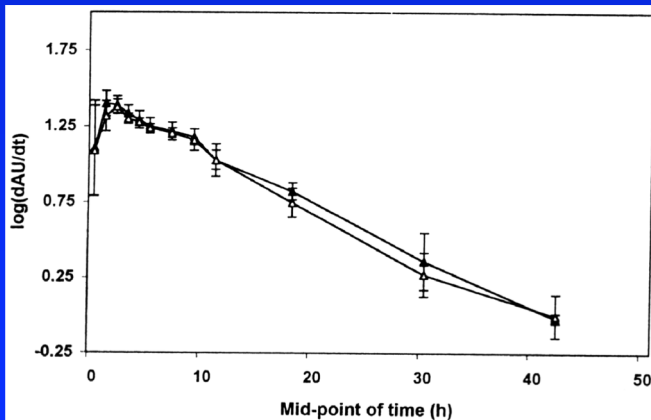
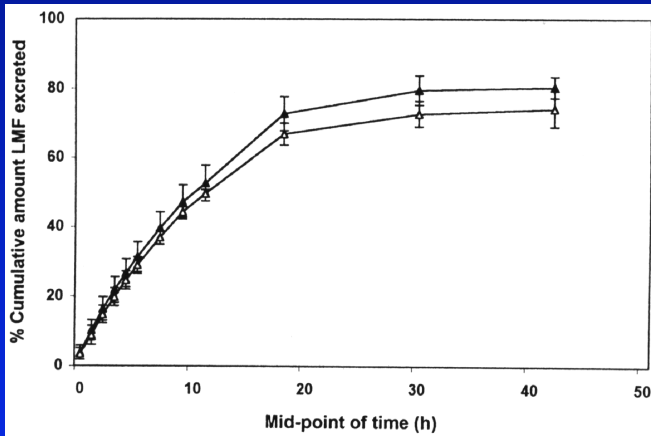
n = 18

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Bioequivalência média

**Tmax é analisado como
diferença individual,
construindo-se IC90%,
utilizando-se teste não paramétrico**

Bioequivalência de duas formulações de lomefloxacinina: dados de excreção urinária



IC90%

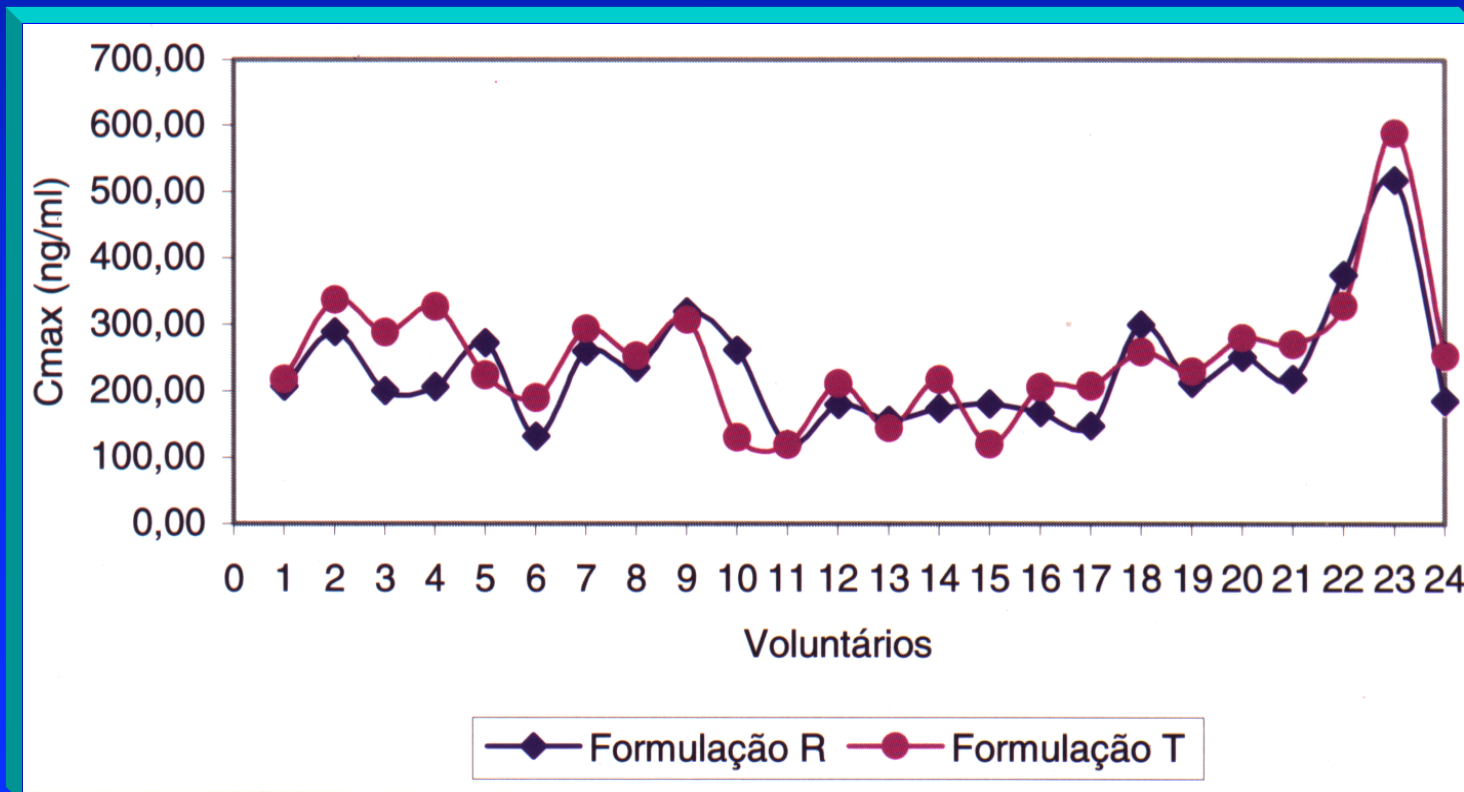
AUC⁰⁻⁴⁸ (razão teste/referência) **100,2 - 102,4**

AUC^{0-∞} (razão teste/referência) **100,5 - 103,9**

(dAU/dt)_{max} **97,90 - 105,0**

Detecção de outliers (observações atípicas)

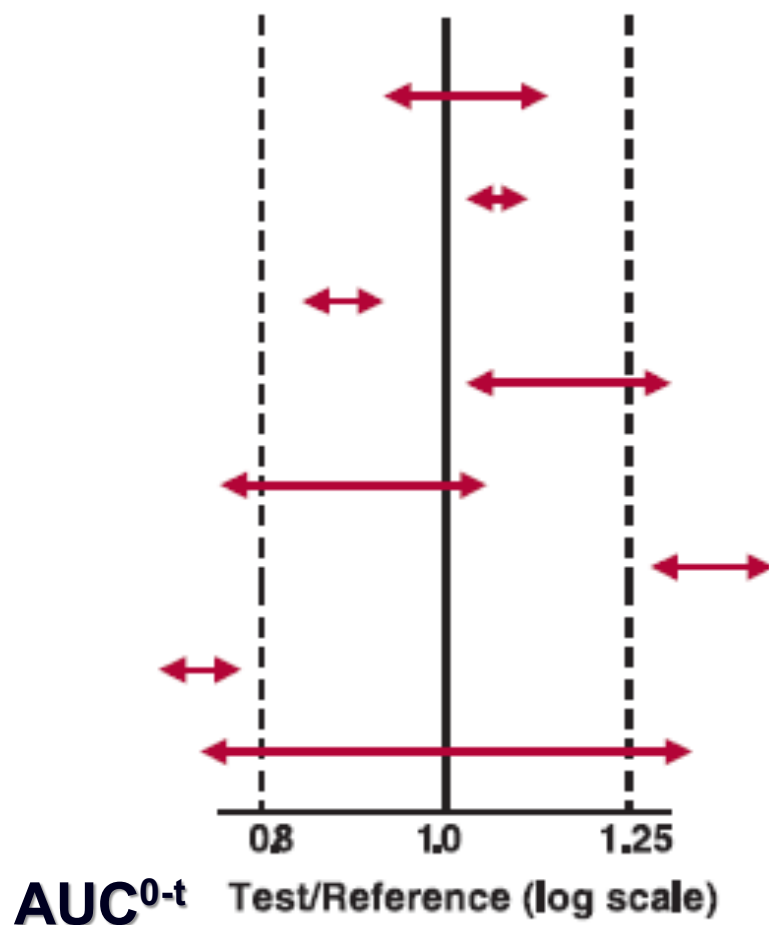
C_{max} por voluntário nas
formulações R e T



▶ Exercício 3

Quais formulações (A – H) são bioequivalentes?

- A)
- B)
- C)
- D)
- E)
- F)
- G)
- H)



Exercício 4

Um estudo de bioequivalência foi desenvolvido envolvendo a formulação teste de olanzapina (T) e a formulação referência olanzapina Zyprexa® (R) contendo 5 mg de olanzapina. As formulações T e R foram administradas em jejum e com alimentação. O estudo foi conduzido em 48 voluntários saudáveis (24 em jejum e 24 com alimentação) de forma randomizada, aberta e cruzada com um período de *washout* de 16 dias.

Parâmetro	Razão T/R (%)	90% Intervalo Confiança
Sujeitos em jejum		
C _{max}	97,2	90,9 – 104,0
AUC _{0-t}	101,1	97,3 – 105,1
AUC _{0-∞}	101,5	97,6 – 105,5
Sujeitos após alimentação		
C _{max}	90,0	79,0 – 110,0
AUC _{0-t}	110,6	98,7 – 127,0
AUC _{0-∞}	110,1	99,5 – 124,1

- As formulações olanzapina teste e olanzapina Zyprexa® são bioequivalentes quando administradas em jejum? Por que?
- As formulações olanzapina teste e olanzapina Zyprexa® são bioequivalentes quando administradas com alimentação? Por que?