

BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS

Conceitos

Sílvia Storpirtis



***Professora Associada da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
(FCF-USP)***

Conteúdo

- *Biodisponibilidade : Histórico, Conceitos e Relação com a Biofarmácia (Biofarmacotécnica)*
- *Fatores que afetam a Biodisponibilidade*
- *Parâmetros Farmacocinéticos envolvidos*
- *Biodisponibilidade Absoluta e Relativa*
- *Bioequivalência - Critério*

BIODISPONIBILIDADE - HISTÓRICO

1.912

- **Estudos sobre Absorção de Compostos Exógenos**

1.945

- **Absorção de Vitaminas a partir de Formas Farmacêuticas**

Década de 1.960

- **Disponibilidade Fisiológica**

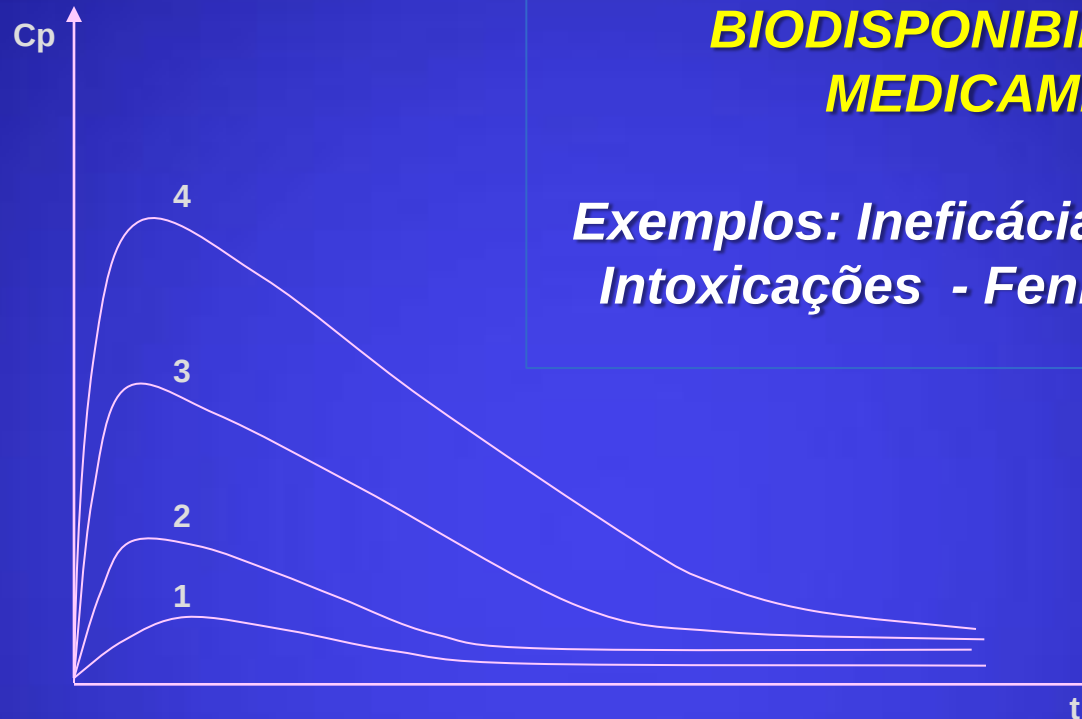
Conceito



- **Biodisponibilidade**

NECESSIDADE DE REGULAMENTAÇÃO SOBRE BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS

*Exemplos: Ineficácia - Cloranfenicol
Intoxicações - Fenitoína / Digoxina*



Níveis plasmáticos em voluntários sadios com a administração de Cloranfenicol 500 mg - Quatro Fabricantes distintos do Mercado Americano (Dados publicados em 1.960).

BIODISPONIBILIDADE

Conceito Inicial

“Quantidade de fármaco que chega à biofase e é responsável pela ação farmacológica”.

***Prof. Leslie Benet
Goodman & Gilman –
As Bases Farmacológicas
da Terapêutica (1.996).***

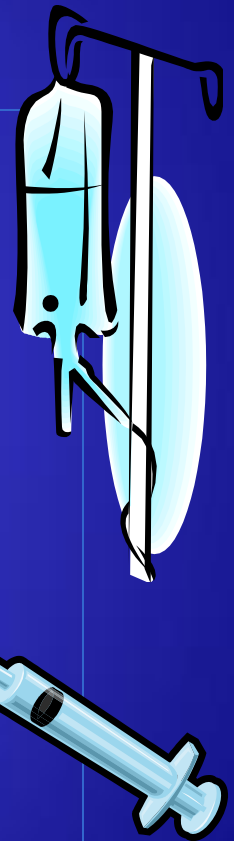
BIODISPONIBILIDADE

Constatações

Por Definição, a Biodisponibilidade de um Medicamento Administrado por Via Intravascular é igual a 100%.



- **Não há Absorção.**
- **A Dose está Totalmente Disponível no Organismo.**



BIODISPONIBILIDADE

Constatações

Absorção: problemas potenciais de biodisponibilidade dependem da forma farmacêutica (formulação/processos) e da via de administração.



- *Via oral - ampla complexidade de processos envolvidos na absorção.*



BIODISPONIBILIDADE

Conceito Atual

A Biodisponibilidade se refere à **Velocidade** e à **Extensão** pelas quais um fármaco é absorvido....



... a partir de uma Forma Farmacêutica e se torna Disponível no Sítio de Ação.

BIODISPONIBILIDADE - DEFINIÇÃO

- **FDA-USA**

Velocidade e Extensão pelas quais um ingrediente ativo ou parte ativa (“moiety”) é absorvido e está disponível no sitio de ação.

- **HEALTH CANADA**

Velocidade e Extensão da absorção do fármaco na circulação sistêmica.

- **EMA (EUROPA)**

Velocidade e Extensão pelas quais um ingrediente ativo ou parte ativa (“moiety”) é liberada a partir de uma forma farmacêutica e se torna disponível no local de ação.

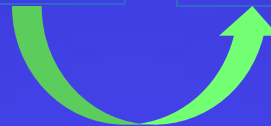
***Quais são os Fatores que Afetam
a
Biodisponibilidade ?***



FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

Medicamento

Indivíduo



Via de Administração

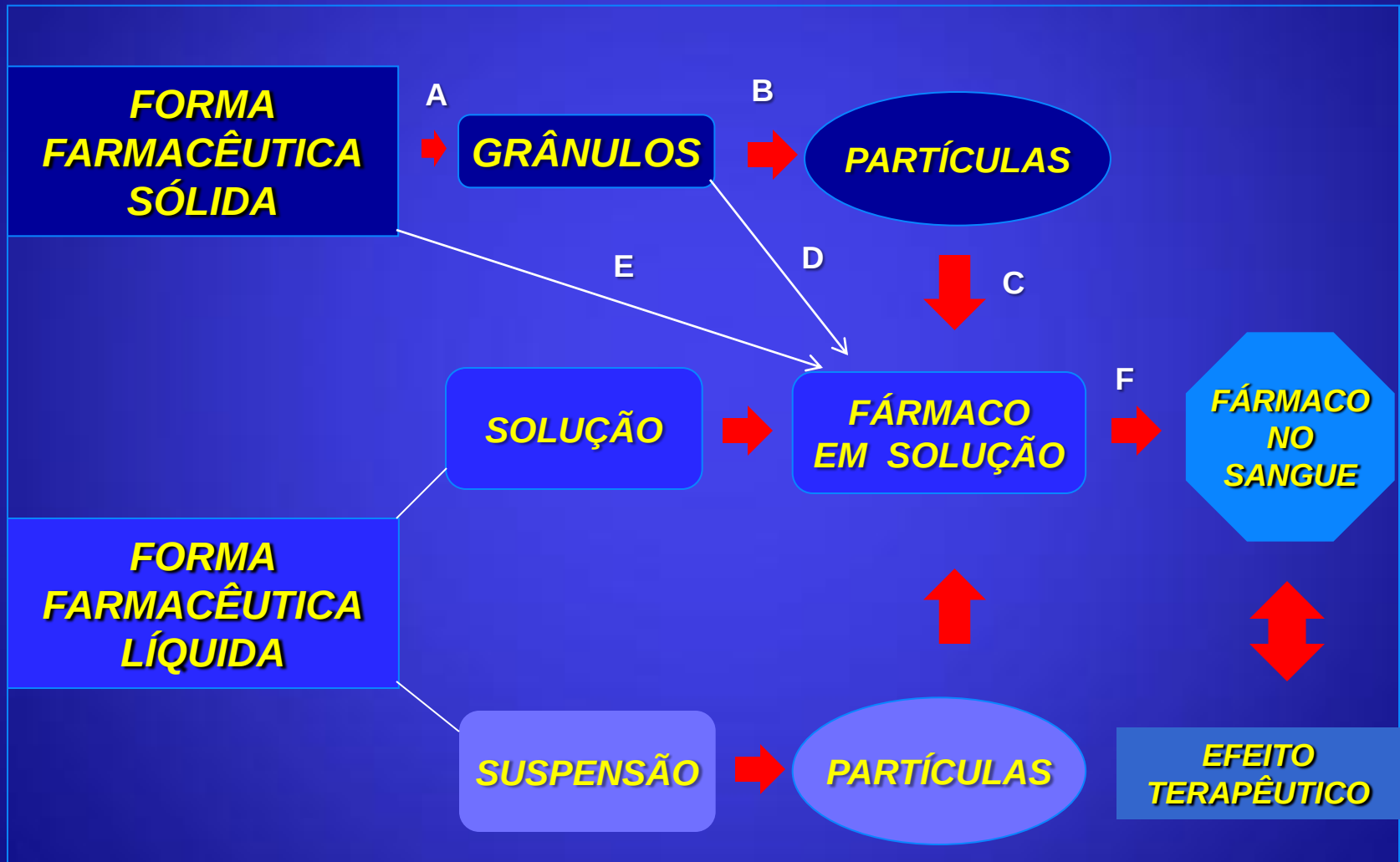
- **Características do fármaco (físico-químicas e farmacocinéticas)**
- **Formulação (excipientes)**
- **Mecanismo de Liberação**
- **Processo de Fabricação**
- **Forma Farmacêutica**

- **Idade**
- **Estado de saúde**
- **Sexo**



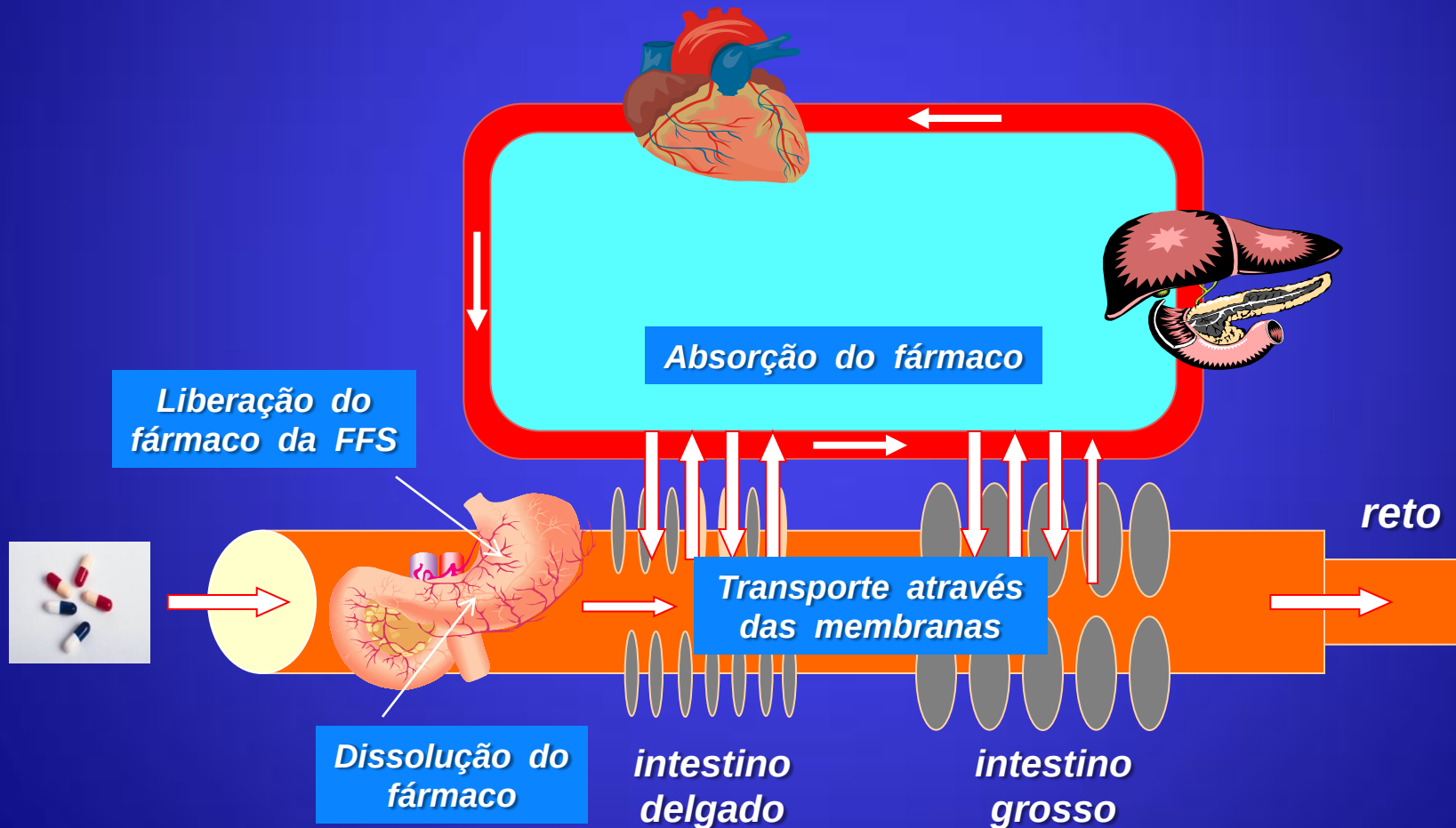
FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

Dependentes da Forma Farmacêutica



A = Desintegração B = Desagregação C, D, E = Dissolução F = Absorção

MOVIMENTO DO FÁRMACO ATRAVÉS DO TGI*



*Ref. Amidon, G – Curso Internacional de Biofarmacia - Chile 2003 (adaptação)

MECANISMOS DE ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

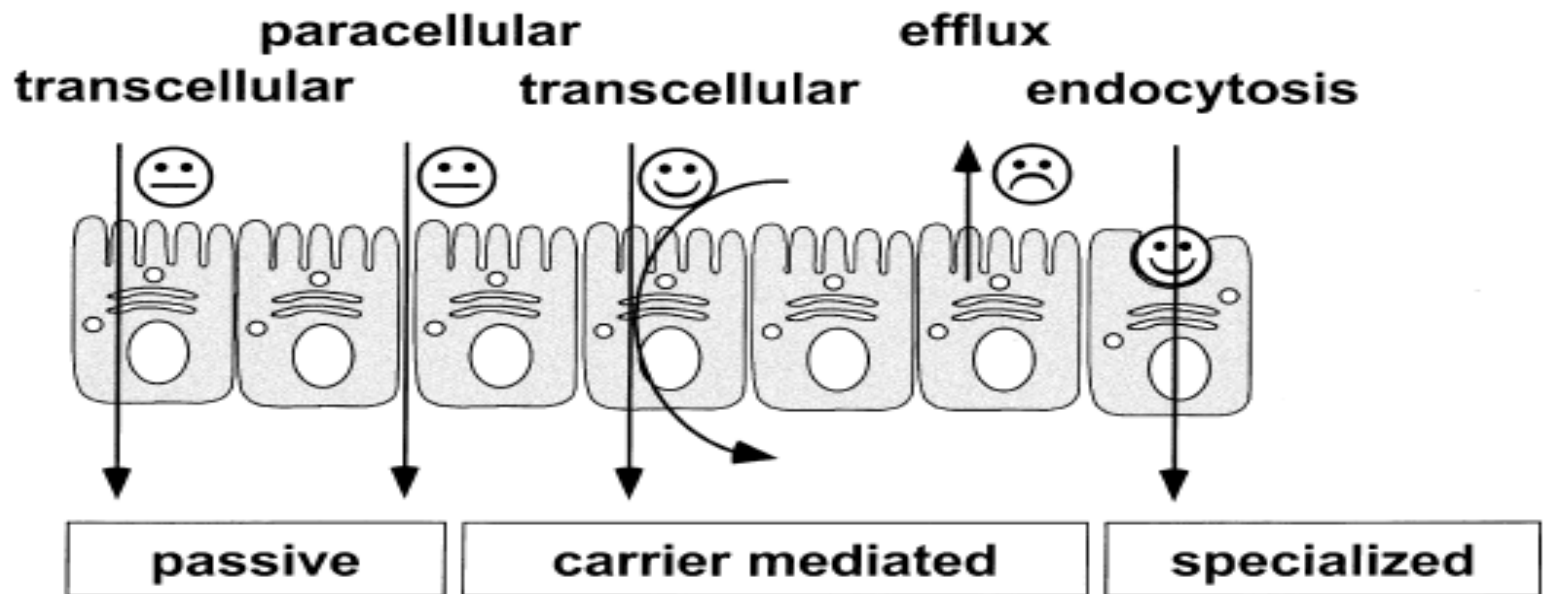


Fig. 1. GI membrane transport. The transport through the enterocyte barrier can be generally divided into active, passive and specialized transport; and into a paracellular and transcellular route.

Lobenberg, R.; Amidon, G.L. - *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 50, p. 3-12, 2.000.

FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

Afetam a absorção intestinal de fármacos:

- *Tempo de Trânsito Intestinal*
- *Solubilidade*
- *Permeabilidade*
- *Estabilidade*
- *Influxo mediado por transportador*
- *Efluxo mediado por transportador*

P-gp

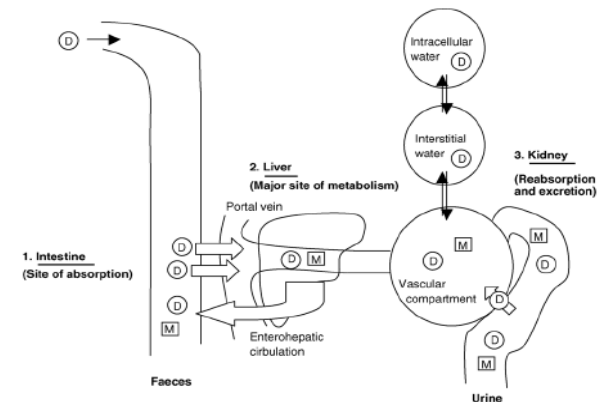
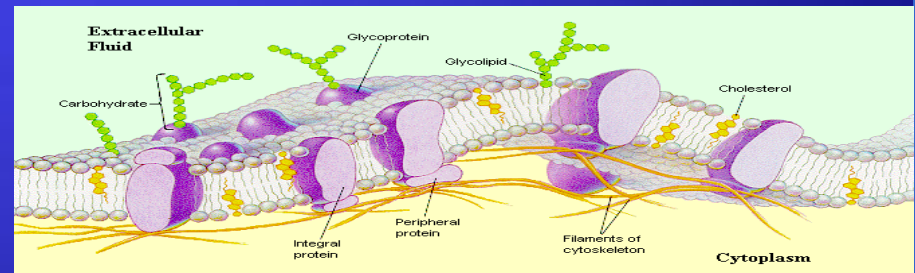


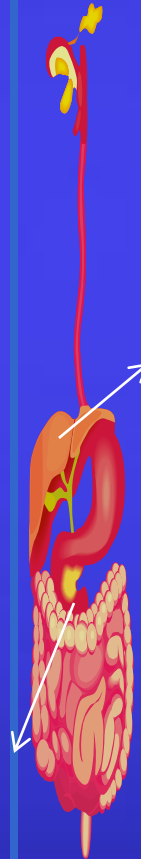
Fig. 1. The absorption, distribution and secretion of drugs. Drug (D) absorption occurs across the small intestine, after which they are presented to the liver where they can be converted into metabolites (M). Parent and drug metabolites can re-enter the GI tract from the liver through excretion in the bile, after which they can be reabsorbed or excreted into faeces. Parent and drug metabolites that enter the vascular compartment are then susceptible to excretion into urine by the kidney.



FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

Afetam o efeito de primeiro passo intestinal (EPS):

- Transporte mediado por carreador
- Metabolismo Fase I (CYP3A4)
- Metabolismo Fase II (UGTs)
- Indução ou Inibição
- Janelas de absorção
- Motilidade intestinal / tempo de trânsito
- Perfis de expressão genética



Afetam o efeito de primeiro passo hepático:

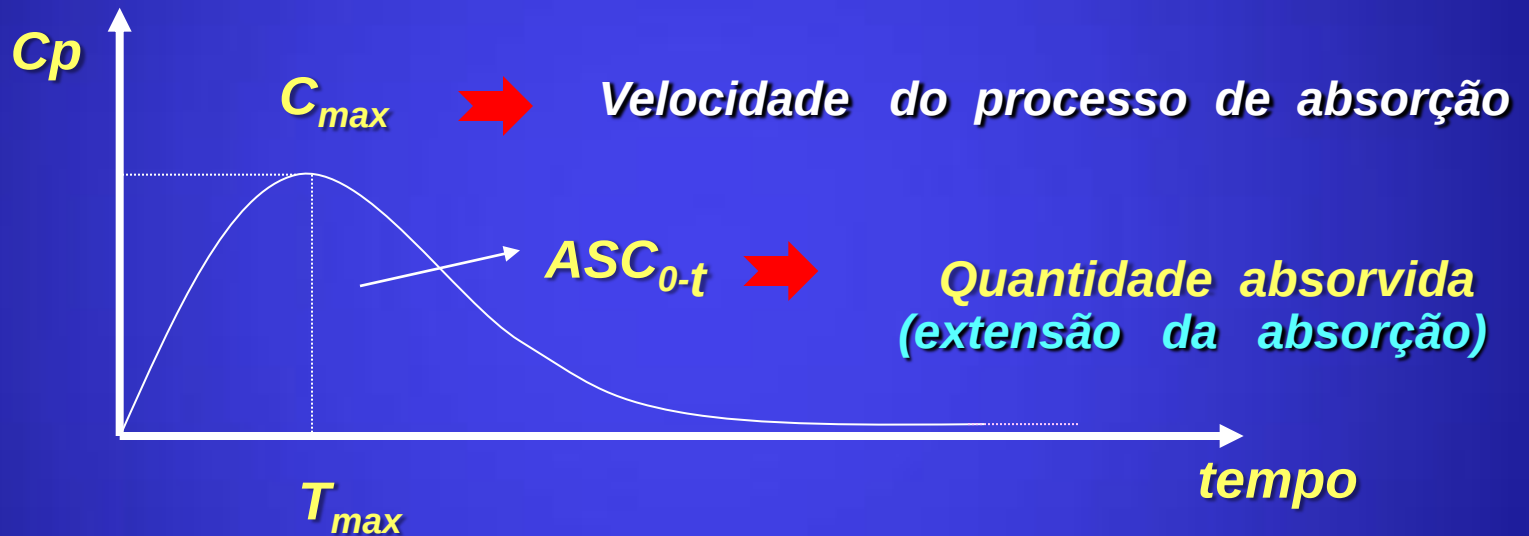
- Transporte mediado por carreador
- Metabolismo Fase I (CYP3A4)
- Metabolismo Fase II (UGTs)
- Indução ou Inibição
- Fluxo sanguíneo
- União a proteínas
- Perfis de expressão genética



***Quais são os Parâmetros
Farmacocinéticos que possibilitam o
cálculo da Biodisponibilidade ?***

BIODISPONIBILIDADE

Parâmetros Farmacocinéticos



$$ASC_{extravasular} = \frac{F \cdot Dose}{Cl}$$

QUANTIDADE ABSORVIDA

$$ASC_{extravasular} = \frac{F \cdot Dose}{Cl}$$

Mas,

$$Cl = K \cdot Vd$$

Então,

$$ASC = \frac{F \cdot D}{K \cdot Vd}$$

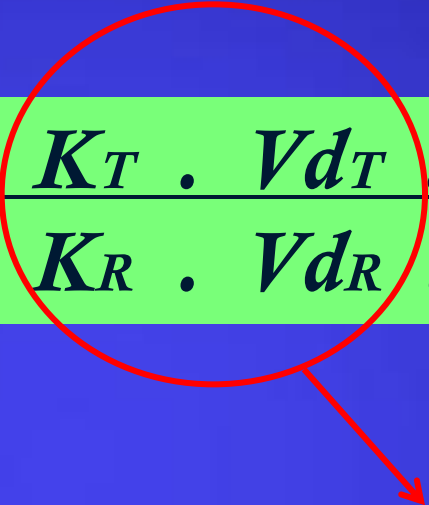
Isolando $F \cdot D$



$$F \cdot D = ASC \cdot K \cdot Vd$$

Isolando F e Comparando Teste e Referência:

$$F = \frac{ASC_T \cdot K_T \cdot Vd_T \cdot D_R}{ASC_R \cdot K_R \cdot Vd_R \cdot D_T}$$

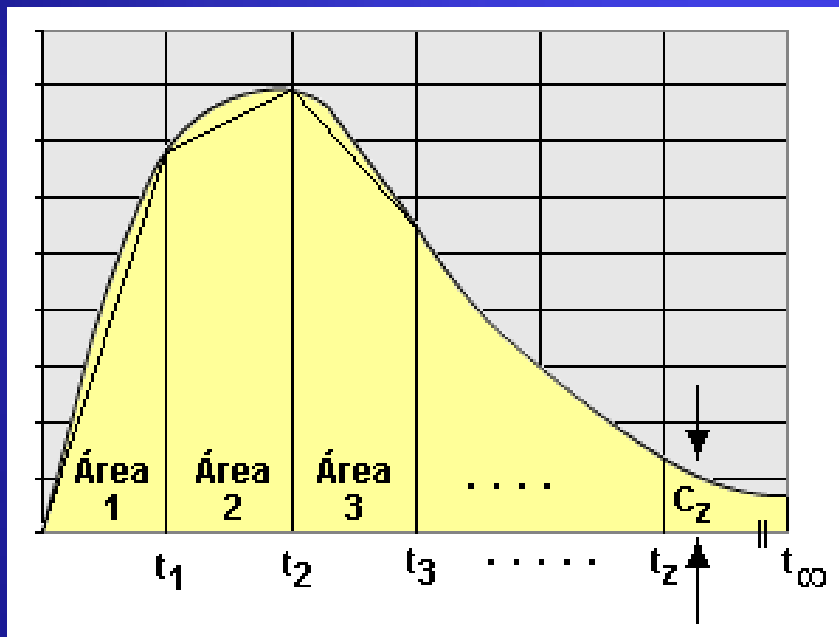

$$\frac{Cl_T}{Cl_R}$$

Se as doses são iguais:

$$F = \frac{ASC_T}{ASC_R}$$

CÁLCULO DA ÁREA SOB A CURVA

MÉTODO DOS TRAPÉZIOS



$$\text{Área do Trapézio} = \frac{C_1 + C_2}{2} (t_2 - t_1)$$

$$\text{Área 1} = \frac{(C_1 + 0)}{2} \cdot (t_1 - 0)$$

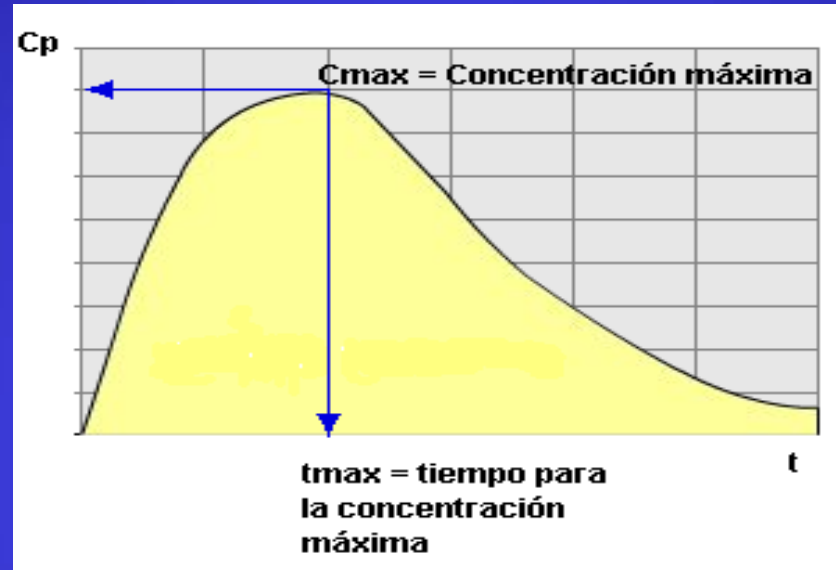
$$\text{Área 2} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1)$$

$$\text{Área 3} = \frac{(C_2 + C_3)}{2} \cdot (t_3 - t_2)$$

$$\text{Área z a } \infty = \frac{C_z}{k}$$

$$\text{Área total bajo la curva (AUC)}_0^\infty = \text{Área 1} + \text{Área 2} + \text{Área 3} + \dots + \frac{C_z}{k}$$

VELOCIDADE DE ABSORÇÃO



$$C_{\text{max}} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot e^{-K \cdot t_{\text{max}}}$$

$$t_{\text{max}} = \frac{\ln \frac{ka}{K}}{ka - K}$$

Parâmetro híbrido: quantidade e velocidade

***Quais são os tipos
de ensaio de
Biodisponibilidade ?***

***BIODISPONIBILIDADE
ABSOLUTA***



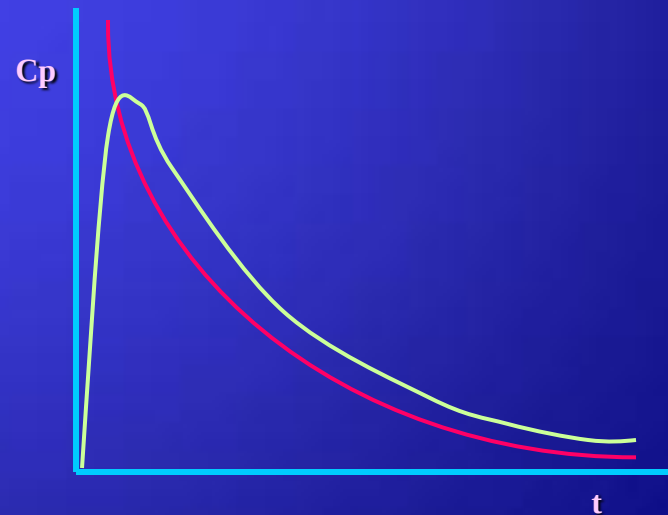
***BIODISPONIBILIDADE
RELATIVA***

BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA - F%

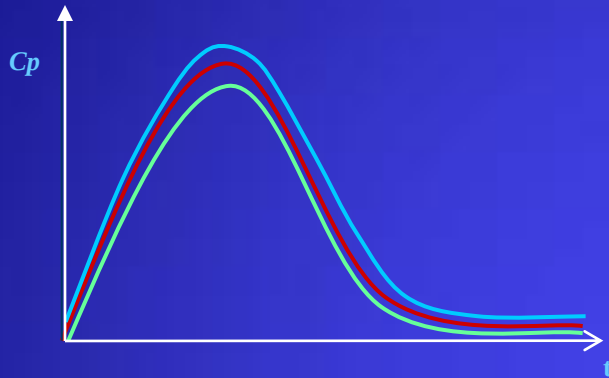
- *Fração absorvida - via extravascular*
- *Referência: solução injetável (IV), quando possível*
- *Estudo necessário para todas as formas farmacêuticas extravasculares de medicamentos inovadores*

$$F = \frac{ASC(T)}{ASC(R)} \times 100$$

$$F = 0 \text{ a } 100\%$$



BIODISPONIBILIDADE RELATIVA



$$F_R \% = \frac{ASC_{(T)}}{ASC_{(R)}} \times 100$$

- *Estudo comparativo - Teste x Referência com aplicações para medicamentos:*
- *Inovadores (registro - definição da forma farmacêutica definitiva e pós-registro)*
- **Genéricos**
- **Similares**

Qual é a Origem do Critério de Bioequivalência ?



Biodisponibilidade

***Conceito relacionado a uma
propriedade biológica
derivada de um medicamento.***



Bioequivalência

***Critério para comparar a
biodisponibilidade
entre medicamentos
empregando-se um ensaio
de biodisponibilidade relativa.***



Uma reflexão ...

“Quando dois medicamentos dão origem a curvas de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo equivalentes, em termos de critérios estatísticos, não há evidência científica de que eles não geram os mesmos efeitos no organismo em relação à eficácia clínica e segurança”.

“A aplicação do ensaio de bioequivalência como um substituto dos testes de eficácia clínica e segurança representa um enorme impacto no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, não somente para os genéricos, como também para os inovadores”.

ISADORE KANFER - Introduction. In: SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Chapter 1, p. 1, Informa Healthcare, New York, 2.010.

“A Bioequivalência é a ferramenta para estabelecer Equivalência Terapêutica e tem especial utilidade para formas orais (absorção sistêmica relacionada com as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico)”.

ISADORE KANFER - Introduction. In: SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Chapter 1, p. 1, Informa Healthcare, New York, 2.010.

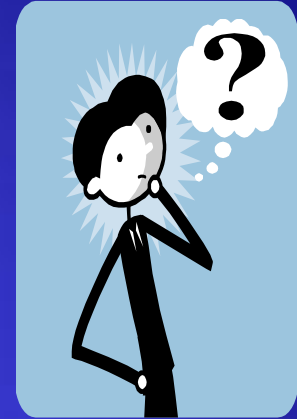
No que consiste um Ensaio de Bioequivalência?

MODALIDADES

*Quatro possibilidades justificadas
cientificamente:*

- 1. Ensaio in vivo em seres humanos com a determinação da concentração do fármaco em líquidos biológicos (sangue ou urina) - Estudo Farmacocinético**
- 2. Ensaio in vivo em seres humanos com a determinação de um efeito farmacológico agudo - Estudo Farmacodinâmico**
- 3. Ensaio Clínico controlado**
- 4. Ensaio in vitro**

CONSIDERAÇÕES



Qual será o ensaio adequado para o estudo ?



*Depende dos medicamentos,
métodos analíticos disponíveis
e questões relacionadas à
segurança dos voluntários.*

ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Estudo Farmacocinético

ETAPA CLÍNICA

- *Administração dos medicamentos teste e referência*
- *Grupo homogêneo (voluntários sadios)*
- *Ensaio cruzado aleatório*
- *Coleta, processamento e armazenamento das amostras*

BPC

ETAPA ANALÍTICA

- *Método bioanalítico validado*
- *Análise das amostras*
- *Comprovação da estabilidade do fármaco na matriz biológica*

BPL

ETAPA ESTATÍSTICA

- *Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos (ASC_{0-t} e C_{max})*
- *Análise Estatística*

BPE

BIOEQUIVALÊNCIA

*Critério de aceitação**

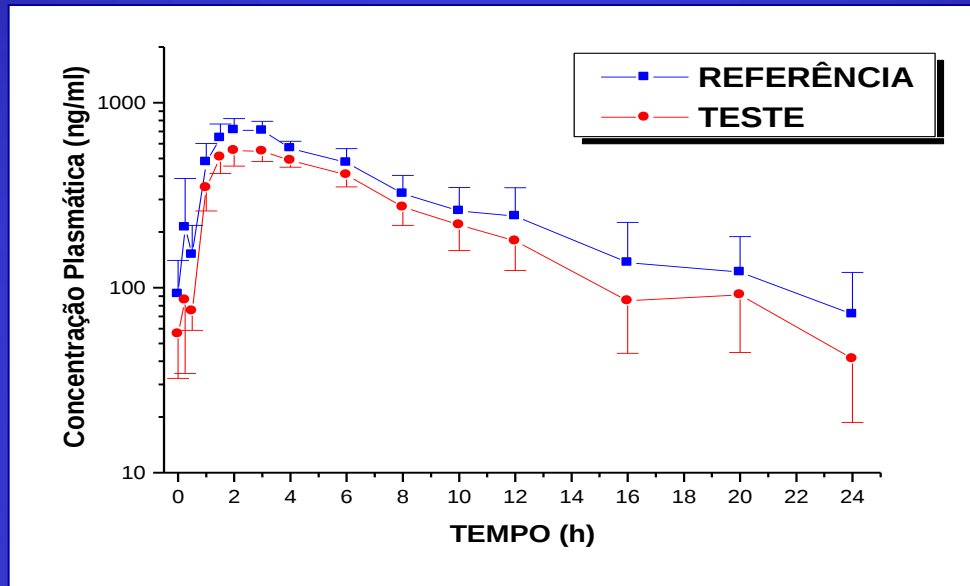
Dois Medicamentos (T = teste; R = referência) são considerados Bioequivalentes quando os Intervalos de Confiança de 90% das Razões

$\log \text{ASCo-t (T)} / \log \text{ASCo-t (R)}$ e

$\log \text{Cmax (T)} / \log \text{Cmax (R)}$ estão entre 80 e 125%

** Adotado internacionalmente*

BIOEQUIVALÊNCIA



$$\frac{\log ASC_{(T)}}{ASC_{(R)}}$$

$$\frac{\log C_{max(T)}}{C_{max(R)}}$$

IC 90% entre 80 e 125%

BIOEQUIVALÊNCIA

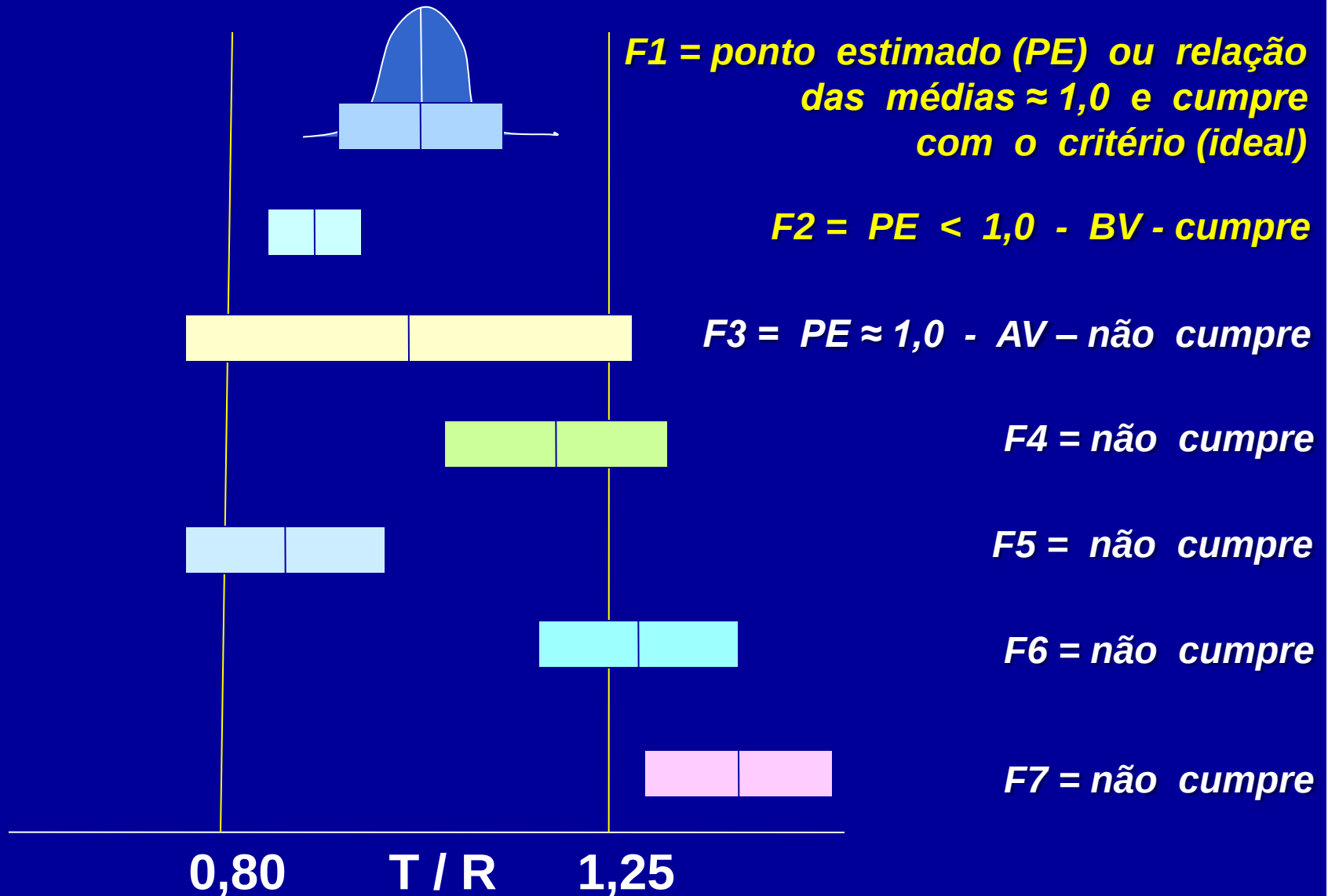
Exemplo

MEDICAMENTO	ASC_{0-t}^* <i>($\mu\text{g/mL.h}$)</i>	C_{max}^* <i>($\mu\text{g/mL}$)</i>
TESTE (T)	651.325,03	15,05
REFERÊNCIA (R)	661.420,11	16,01
RAZÃO (PE)	98,5	94,0
IC 90%	82,5 - 101,2	80,2 - 99,5
ANOVA	NS	NS

PE = ponto estimado

**valores médios*

EXEMPLO DE RESULTADOS – 7 FORMULAÇÕES DIFERENTES

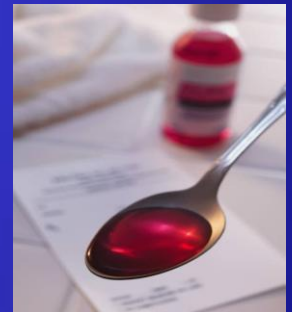


***Um estudo de Bioequivalência é requerido
para o Registro Sanitário de todos os
Medicamentos Genéricos ?***

NÃO REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Teste e Referência com mesmo fármaco, dosagem e excipientes similares
Registro com base na Equivalência Farmacêutica

- *Soluções aquosas - administração IV, IM, SC*
- *Soluções orais*
- *Pós ou granulados para solução oral*
- *Gases medicinais*
- *Soluções de uso ótico ou oftálmico*
- *Soluções aquosas para inalação nasal*
- *Soluções para uso tópico*



NÃO REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

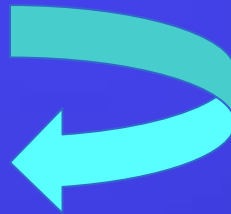
- *Medicamentos de um mesmo fabricante que se apresentam em várias dosagens:*
 - *Estudo de bioequivalência deve ser realizado com a maior dose.*
 - *Resultados são extrapolados para as dosagens menores quando a farmacocinética é linear, a formulação proporcional (quali e quantitativa) e o perfil de dissolução do fármaco é considerado semelhante entre todas as concentrações (empregando-se critério de comparação adequado).*
 - *É permitido empregar uma dosagem menor por razões de segurança para os voluntários.*

REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

- **Medicamentos de liberação imediata (uso oral) e de ação sistêmica quando ocorre um ou mais dos seguintes aspectos:**
 - **Uso crítico**
 - **Estreita margem de segurança (NTI)**
 - **Evidência documentada - problema de biodisponibilidade ou de bioinequivalência**
 - **Evidência de que o polimorfismo afeta a biodisponibilidade**
 - **Evidência de que os excipientes ou os processos de fabricação afetam a biodisponibilidade**
- **Medicamentos de liberação modificada de ação sistêmica.**

REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

- **Medicamentos para ação sistêmica não orais e não parenterais (transdérmicos)**
- **Medicamentos para administração tópica (não sistêmica): cremes ou suspensões, p. ex. – aplicação na pele, nasal, oftálmica, vaginal ou retal**



Estudos Farmacocinéticos NÃO são adequados



Estudos Farmacodinâmicos, Clínicos ou In vitro

BIODISPONIBILIDADE - PROBLEMAS POTENCIAIS E EXIGÊNCIA DE BIOEQUIVALÊNCIA

Solução Injetável IV ↓	Solução Injetável IM ↓	Solução Oral ↓	Forma Sólida Oral Liberação Imediata ↓	Forma Sólida Oral Liberação Modificada ↓
Bd = 100% BE evidente entre T e R Não exige BE	Bd pode ser = 100% (aquosa) Não exige BE* • OBSERVAR FORMULAÇÃO	Bd pode ser = 100% Não exige BE* • OBSERVAR FORMULAÇÃO	Exigência de BE entre T e R* *POSSIBILIDADE PARA BIOSENÇÃO	Exigência de BE entre T e R

Problemas potenciais de Biodisponibilidade (Bd) e Bioequivalência (BE)

Estudo de Bioequivalência

Exemplo de Aprovação de Genérico na Europa

Public Assessment Report

Scientific discussion

Atorin
Atorvastatin calcium

DK/H/1216/001-004/MR

Europa:

***Reconhecimento Mútuo
para Registro de
Medicamentos Genéricos***

País de Referência

This module reflects the scientific discussion for the approval of Atorin. The procedure was finalised at 24 June 2009. For information on changes after this date please refer to the module 'Update'.

I. INTRODUCTION

This assessment report concerns Atorin, film-coated tablets 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg, approved through Mutual Recognition Procedure on 24 June 2009 with Denmark acting as RMS. A national marketing authorisation in Denmark was granted on 25 September 2006.

It is an abridged application according to Directive 2001/83/EC as amended, Article 10(1) generic application. The originator product is Lipitor from Pfizer, registered in the UK since September 1997. A bioequivalence study of the atorvastatin tablets has been performed with the reference product Zarator 80 mg tablets, Pfizer ApS, Denmark.

Atorin is indicated for the treatment of hypercholesterolaemia and for prevention of cardiovascular disease (for details, see the Summary of Product Characteristics).

The RMS has been assured that acceptable standards of GMP are in place for these product types at all sites responsible for the manufacture and assembly of this product prior to granting its National authorisation.

For manufacturing sites within the Community, the RMS has accepted copies of current manufacturer authorisations issued by inspection services of the competent authorities as certification that acceptable standards of GMP are in place at those sites.

For manufacturing sites outside the Community, the RMS has accepted copies of current GMP Certificates or satisfactory inspection summary reports, 'close-out letters' or 'exchange of information' issued by the inspection services of the competent authorities (or those countries with which the EEA has a Mutual Recognition Agreement for their own territories) as certification that acceptable standards of GMP are in place at those non-Community sites.

According to the Guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for human use, NTA vol. 9A all MAHs must have an appropriate system of pharmacovigilance in place. The RMS considers the Pharmacovigilance system as described by the applicant is sufficient.

The common renewal date will be 25-09-2011 and the PSUR submission cycle is 3 years with the next DLP 10-2011.

II. QUALITY ASPECTS

II.1 Introduction

Atorin is presented in the form of film-coated tablets containing 10, 20, 40 and 80 mg atorvastatin (as atorvastatin calcium). The finished product is to be marketed in cold form blister strip packs, aluminium strip packs or HDPE bottle packs.

The excipients are:

Tablet core: Anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose-L, anhydrous sodium carbonate, colloid anhydrous silica, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate, butylated hydroxyanisol, butylated hydroxytoluene.

Film-coating: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), talcum, lecithin, xanthan gum.

Printing ink: Opacode S-1-17823.

II.2 Drug Substance

The product contains atorvastatin (as calcium) as active substance which is not monographed in the Ph.Eur. The documentation on the drug substance is presented as a European Drug Master File in CTD format. Synthesis, specifications and methods are all satisfactorily described.

II.3 Medicinal Product

The product composition is adequately described. The development of the product has been satisfactorily performed and explained. Butylated hydroxy anisole and butylated hydroxy toluene are necessary in the tablet core to prevent autoxidation of atorvastatin by reaction with oxygen. Excipients are otherwise common for manufacture of a tablet. The packaging materials are standard and shown suitable by the presented stability studies.

Product manufacture is by standard processing and employs a dry granulation process followed by tableting and film coating. Batch sizes are 120.0 kg, 240.0 kg, 315.0 kg and 450.0 kg common blend providing a variety of possible tablet batch sizes of each strength. Validation protocols are provided for each of the proposed batch sizes.

The finished product specification is standard for the pharmaceutical form and includes relevant physicochemical, ID, assay and purity tests. Separate release and shelf-life specifications are provided where the latter has widened limits for related substances. Batch analysis data on a total of 16 batches (4 batches of each strength) prepared from two different common blends have been provided showing compliance with the release requirements and confirming consistency of product manufacture.

Stability data are provided for both commercial scale batches stored in the three different proposed market packagings. A shelf-life of 18 months with no particular storage conditions is approved. Tablets stored in bulk packs are shown stable for up to 12 months when stored at 25°C/60% RH.

III. ~~NON-CLINICAL ASPECTS~~

Since this product has been shown to be essentially similar and refer to a product approved based on a full application with regard to preclinical data, no further such data have been submitted or are considered necessary.

IV. ~~CLINICAL ASPECTS~~

IV.1 Introduction

The active substance in the products is atorvastatin calcium. Atorvastatin is a semi-synthetic lipid-lowering agent that inhibits HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol and is used to lower the plasma cholesterol and serum lipids.

IV.2 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of atorvastatin are complex. Based on the available published literature including the brand leader's product information, a summary of pharmacokinetics is provided below (section IV.2.1). In addition, the applicant has provided a bioequivalence study comparing the 80 mg film coated tablets against the brand leader Zarator 80 mg film coated tablets from Pfizer (section IV.2.2).

IV.2.1 General description

Absorption

Atorvastatin is rapidly absorbed after oral administration and maximum plasma concentrations are achieved in 1-3 hours. Atorvastatin is subject to extensive first pass metabolism through the intestine wall and the liver. The absolute bioavailability after oral administration is about 14% and the systemic

availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. The absorption of atorvastatin increases proportionally with increasing dose.

Food significantly decreases the rate and extent of absorption of atorvastatin. C_{max} and AUC decrease by 25-48% and 9-13% respectively when the drug was taken after a meal. However, the efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor is similar whether atorvastatin is taken with or without food. Plasma atorvastatin concentrations are lower (approximately 30% for C_{max} and AUC) following evening drug administration compared with morning administration. Atorvastatin may be taken at any time of day with or without meal.

Distribution

Atorvastatin is more than 98% bound to plasma proteins. Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 L.

Metabolism

Metabolism of atorvastatin, in part by cytochrome P450 3A4 produces ortho- and para- hydroxylated derivatives and various β -oxidation products. The concentrations of the para-hydroxy metabolite are much lower than those of the ortho-hydroxy metabolite. Approximately 70% of the circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase has been attributed to these active metabolites.

Excretion

Atorvastatin and its metabolites are eliminated primarily in bile following hepatic and/or extra hepatic metabolism. The mean elimination half-life of atorvastatin and ortho-hydroxyatorvastatin is about 14 hours and about 10 hours, respectively.

IV.2.2 Bioequivalence

To support the application, the applicant has submitted a single bioequivalence study performed with the 80 mg strength under fasting conditions in a replicate design. The pharmacokinetic variables evaluated were standard and were evaluated for atorvastatin and its metabolites para-hydroxyatorvastatin and ortho-hydroxyatorvastatin. Bioequivalence was determined based on AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} and C_{max} as primary variables for parent compound atorvastatin, though metabolite data are also informed. Limits of 80-125% were applied for AUC and 75-133% for C_{max}.

Pharmacokinetic results are shown in the tables 1-3 below:

Table 1. Pharmacokinetic parameters (non-transformed values; arithmetic mean ± SD, t_{max} median, range) - Atorvastatin

N=36

Treatment	AUC _{0-t} ng/mL/h	AUC _{0-∞} ng/mL/h	C _{max} ng/mL	t _{max} h	T _{1/2} h
Test	194.82 (67.37)	198.12 (67.43)	55.55 (22.06)	- (0.33-4.00)	8.05 (4.42)
Reference	173.44 (59.34)	177.23 (59.48)	60.52 (22.19)	- (0.33-3.00)	7.92 (3.81)
*Ratio (90% CI)	111.97 (106.03-118.25)	111.52 (105.66-117.70)	89.90 (79.97-101.06)	-	-
CV (%)	19.7	19.5	42.5	-	-

AUC_{0-∞} area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity

AUC_{0-t} area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours

C_{max} maximum plasma concentration

T_{max} time for maximum concentration

T_{1/2} half-life

*ln-transformed values

Table 2. Pharmacokinetic parameters (non-transformed values; arithmetic mean $\pm$ SD, t_{max} median, range) – Para-hydroxyatorvastatin

N=36

Treatment	AUC _{0-t} ng/ml/h	AUC _{0-∞} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h	T _{1/2} h
Test	20.09 (12.34)	27.16 (13.10)	1.41 (0.97)	- (0.33-48.00)	16.52 (13.74)
Reference	17.39 (11.04)	24.90 (13.54)	1.24 (1.04)	- (0.50-16.00)	18.82 (19.89)
*Ratio (90% CI)	120.87 (109.00-134.03)	111.76 (100.62-124.14)	120.53 (107.23-135.49)	-	-
CV (%)	38.2	38.0	43.7	-	-

*ln-transformed values

Table 3. Pharmacokinetic parameters (non-transformed values; arithmetic mean $\pm$ SD, t_{max} median, range) – Ortho-hydroxyatorvastatin

N=36

Treatment	AUC _{0-t} ng/ml/h	AUC _{0-∞} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h	T _{1/2} h
Test	137.74 (49.47)	140.95 (49.79)	22.28 (9.25)	- (0.67-6.00)	7.915 (2.62)
Reference	122.41 (45.99)	126.33 (46.47)	21.53 (8.95)	- (0.50-5.00)	8.539 (3.48)
*Ratio (90% CI)	113.36 (107.43-119.62)	112.34 (106.62-118.37)	104.68 (95.73-114.47)	-	-
CV (%)	19.4	18.9	32.8	-	-

*ln-transformed values

The results obtained demonstrate that the test product is bioequivalent with Zarator 80 mg film coated tablets. Test product was tolerated equally well as reference product.

IV.3 Discussion on the clinical aspects

Since this product has been shown to be essentially similar and refer to a product approved based on a full application with regard to clinical efficacy/safety data, no further such data have been submitted or are considered necessary.

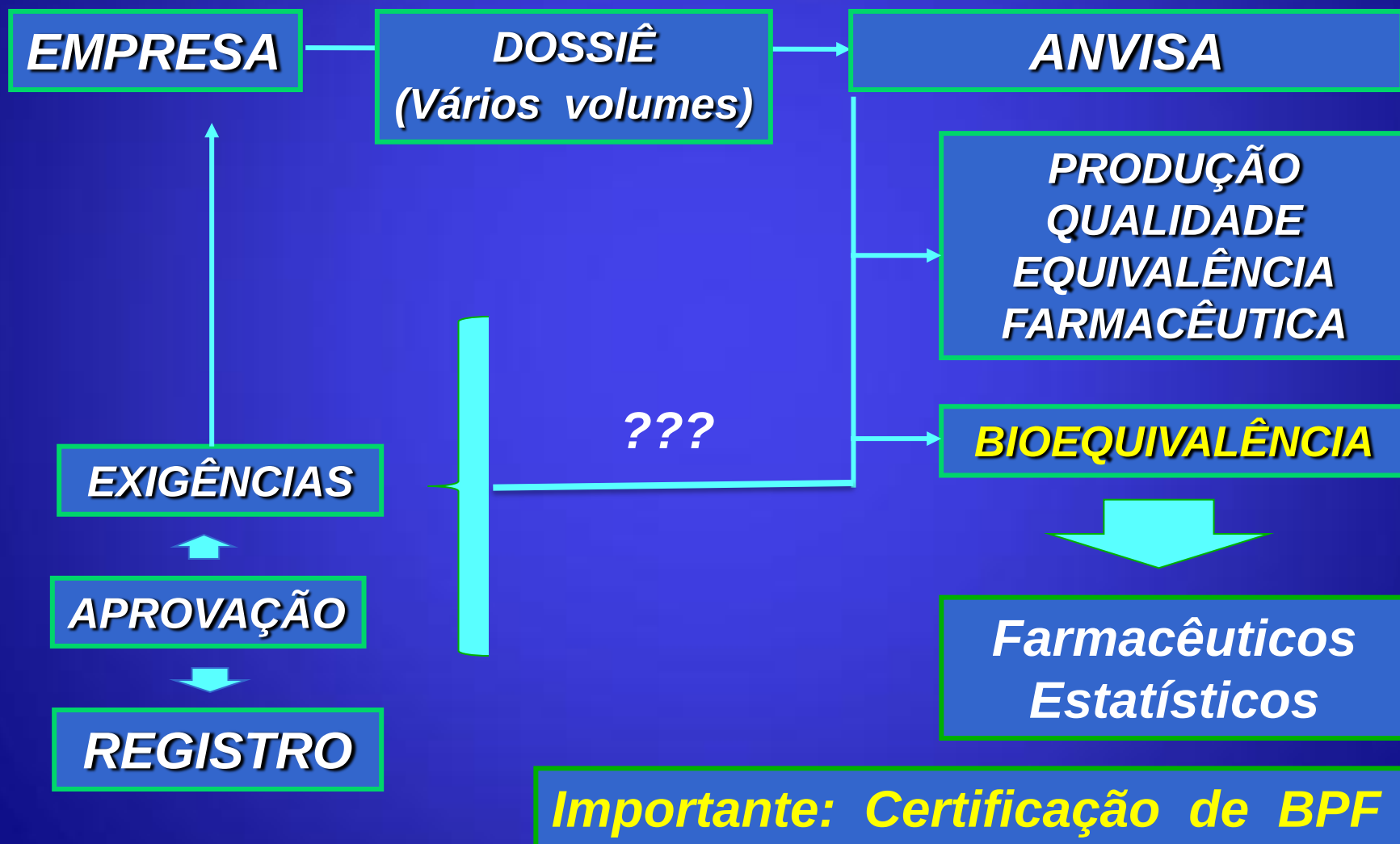
V. OVERALL CONCLUSION, BENEFIT/RISK ASSESSMENT AND RECOMMENDATION

The risk/benefit ratio is considered positive and Atorin, 10 mg, 20 mg and 40 mg film coated tablets, are recommended for approval.

The applicant has made the following commitments:

- Process validation will be performed on the first 3 production scale batches (of each strength) manufactured at proposed manufacturing site. Result will be forwarded when available.
- Certificates of analysis performed on the first 3 consecutive production scale batches (of each strength) will be forwarded when available.
- The enclosed stability studies will be continued as per protocol provided in Module 3.2.P.8.
- The first 3 production batches of each strength will be put on stability and tested according to the stability protocol as presented in section 3.2.P.8.1.
- The results of the on-going in-use stability study with atorvastatin calcium 10 mg and 80 mg tablets will be submitted, when available.

BRASIL - AVALIAÇÃO PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS



Exercício 1

Considerando os seguintes valores para ASC em microgramas/ml x h:

<i>Solução IV</i>	<i>Solução Oral</i>	<i>Comprimido</i>	<i>Cápsula</i>
<i>D=140 mg</i>	<i>D=700 mg</i>	<i>D=700 mg</i>	<i>D=700 mg</i>
29,0	145,0	116,0	116,0

- 1. Estimar a Biodisponibilidade Absoluta para a Solução Oral, o Comprimido e a Cápsula.*
- 2. Estimar a Biodisponibilidade Relativa do Comprimido tendo a Solução Oral como Referência.*

Exercício 2

Considerando os seguintes valores para ASC em microgramas/ml x h:

Genérico A Comprimido	Genérico B Comprimido	Medicamento de Referência Comprimido	Solução IV Referência
750,5	720,6	812,3	825,4

- 1. Estimar a Biodisponibilidade Absoluta do Medicamento de Referência.**
- 2. Estimar a Biodisponibilidade Relativa dos Genéricos A e B.**

BIBLIOGRAFIA

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. - Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5^a. Ed., McGraw-Hill, 2.005, 892p.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - Solid Oral Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, 2.005, 381p.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. - Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2.009.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, 2.010, 309p.