



ORDINE
MEDICI CHIRURGI
E ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA
DI BRESCIA
COMMISSIONE CULTURA
Coordinatore: Dott. Germano Bettoncelli

Corso di Aggiornamento

Farmaci Medici Pazienti

**FARMACI EQUIVALENTI
E CONTINUITÀ TERAPEUTICA**

FARMACI BIOEQUIVALENTI: LUCI ED OMBRE



Sandra Sigala



**Sezione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia**



**Centro DIFF Documentazione Informazione e Formazione sul Farmaco
Università degli Studi di Brescia**



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI BRESCIA**

R.D. 29 giugno 1939, n. 1127: Testo delle disposizioni legislative in materia di brevetti per invenzioni industriali.

(Pubblicato nella G.U. 14 agosto 1939, n. 189)

TITOLO I
Diritto di brevetto

Art. 4

... Il brevetto dura vent'anni a decorrere dalla data di deposito della domanda e non può essere rinnovato nè può esserne prorogata la durata.



LA COPERTURA BREVETTUALE



L' *estensione della brevettabilità ai prodotti farmaceutici* si è avuta in Italia dopo una sentenza della Corte Costituzionale (1978), seguita dalla ratifica della Convenzione di Monaco istitutiva del Brevetto Europeo e dalla emanazione del DPR 338/1979 che adeguava la normativa nazionale.

Successivamente, la legge 349/91 ha istituito il *CPC (Certificato Complementare di Protezione)*, successivamente abrogato dal Regolamento CEE1768/92 istitutivo del *SPC (Supplementary Protection Certificate)*.

La differenza tra le due normative risiede nella durata massima della estensione concessa alla fine della durata legale del brevetto che, per il CCP è non superiore a 18 anni mentre per il SPC la durata della estensione non può superare i 5 anni.



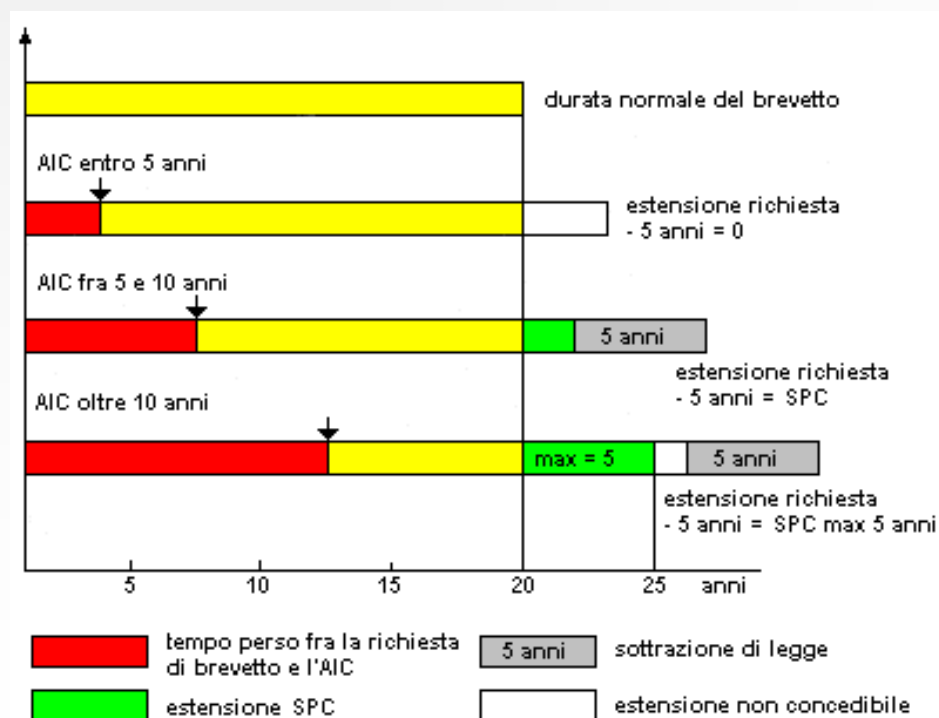
Tra il 19/10/91 (introduzione del CCP) ed il 2/01/93 (data in cui è entrato in vigore anche in Italia il SPC) una larga parte dei circa 400 principi attivi presenti sul mercato italiano ha ottenuto il CPC, trovando così in Italia una *copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri Paesi UE*.

Inoltre, mancano così informazioni precise sulle molecole per le quali il CPC è stato concesso e, soprattutto, sulla sua durata.



Il *Certificato Protettivo Supplementare* (SPC) è un meccanismo finalizzato a recuperare, almeno parzialmente, la durata effettiva del brevetto.

La durata del Certificato Protettivo Supplementare è uguale al periodo, detratto di 5 anni, compreso fra la data della domanda di brevetto e l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del prodotto; l'estensione non può comunque avere durata superiore ai 5 anni (art. 13 del Regolamento CEE n°1768).



La *Legge n. 425 del 8 agosto 1996* è la prima normativa italiana riguardante i generici e che ha emendato ed ampliato la definizione di medicinale generico.



Il *medicinale generico* viene definito "Medicinale, la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo seguita dal nome del titolare della AIC".

Il *principio di sostituibilità* prevede per i medicinali rimborsabili dal SSN che se il medico omette, nella sua prescrizione, di specificare il titolare dell'autorizzazione, il farmacista può dispensare qualsiasi generico corrispondente - per composizione - a quanto prescritto dal medico o richiesto dal paziente.



La *Finanziaria del 2001* ha dato avvio all'introduzione sul mercato del medicinale generico:

dal 1 luglio 2001, i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi [...] sono rimborsati al farmacista dal SSN fino a concorrenza del prezzo medio ponderato dei medicinali aventi prezzo non superiore a quello massimo attribuibile al generico secondo la legislazione vigente.

Qualora il medico prescriva un medicinale avente prezzo maggiore del prezzo rimborsabile dal SSN, *la differenza fra i due prezzi è a carico dell'assistito*; il medico è tenuto ad informare il paziente circa la disponibilità di medicinali integralmente rimborsabili dal SSN e della loro bioequivalenza con la specialità medicinale prescritta.

La *Legge 405 del 16 novembre 2001* ha affidato al medicinale generico, dal 1° dicembre 2001, il ruolo di medicinale di riferimento per il sistema di rimborso dei medicinali non coperti da brevetto [...]

Infatti in base a tale provvedimento tali medicinali sono rimborsati al farmacista dal SSN fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive delle regioni.



FARMACO GENERICO O BIOEQUIVALENTE

- ✓ ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi e la stessa forma farmaceutica del prodotto medicinale di riferimento (branded), la cui bioequivalenza con il farmaco di riferimento sia stata dimostrata da appropriati studi di confronto
- ✓ ha la stessa concentrazione di principio/i attivo/i e la stessa via di somministrazione del farmaco di riferimento
- ✓ produce una concentrazione plasmatica simile del principio attivo e ci si può *ragionevolmente aspettare* che gli effetti clinici (e l'efficacia clinica) siano gli stessi: la biodisponibilità è simile

RISPETTO AL FARMACO DI RIFERIMENTO, IL BIOEQUIVALENTE E':

UGUALE per quanto riguarda:

- ✓ Principio attivo
- ✓ Forma farmaceutica
- ✓ Quantità di farmaco (compresse, fiale, quantità di sciroppo...) nella confezione
- ✓ Dosaggio
- ✓ Indicazioni e controindicazioni

DIVERSO per quanto riguarda:

- ✓ Colore della confezione
- ✓ Colore, forma e sapore del medicinale
- ✓ Denominazione



L'equivalenza farmaceutica non implica necessariamente la bioequivalenza, poiché differenze negli eccipienti e/o nel *processo di produzione* possono comportare una dissoluzione e un assorbimento più o meno veloci.

La bioequivalenza del farmaco rispetto a quello di riferimento viene stabilita sulla base di Linee guida e di procedure definite da normative uniformi promulgate dall'EMA, con riferimento alla Farmacopea Europea



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI BRESCIA

- ✓ Il produttore, per ottenere l'AIC di un farmaco bioequivalente, è dispensato dal presentare studi di efficacia e sicurezza in quanto la molecola è già nota.
- ✓ Deve invece produrre dati che dimostrino la qualità e la bioequivalenza con il farmaco di riferimento

La ditta titolare del farmaco di cui è scaduto il brevetto non è tenuta a presentare gli studi di bioequivalenza in caso richieda l'AIC del farmaco equivalente.

Anche per i farmaci sotto brevetto che subiscano modifiche nelle modalità di produzione e/o formulazione si applicano le regole che sono richieste per valutare la bioequivalenza di un farmaco.





Il rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) per i principi attivi deve essere dimostrato durante la procedura per l'ottenimento della AIC *attraverso dichiarazioni ufficiali e la dimostrazione di fatto agli ispettori in sede d'ispezione.*

I produttori di principi attivi sono soggetti ad ispezioni, da parte delle Autorità degli Stati membri della Comunità Europea, indipendentemente da dove essi si trovino in tutto il mondo.

Al fine di ottenere una certificazione GMP, l'azienda deve dimostrare che essa stessa provvede alla corretta manutenzione degli impianti e delle attrezzature e che segue le procedure approvate per tutte le operazioni, dall'ordine e la ricezione di materie prime alla produzione, confezionamento, stoccaggio, spedizione e consegna.



- ✓ Se un principio attivo è considerato *altamente solubile*, è ragionevole aspettarsi che si possano non presentare problemi di biodisponibilità, in particolare *se la forma farmaceutica si dissolve rapidamente nell'intervallo di pH fisiologici* all'interno del quale il farmaco può trovarsi e se gli eccipienti non interferiscono con la dissoluzione, la stabilità e l'assorbimento.
- ✓ Differenti sali, esteri, eteri, isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva possono essere considerati come la stessa sostanza attiva purché *siano presentate nel dossier informazioni aggiuntive riguardo alla loro sicurezza ed efficacia* ed esse non differiscano in modo significativo da quelle proprie della sostanza attiva.



In queste situazioni e se il farmaco non ha un ristretto indice terapeutico, è possibile rinunciare (*to waive*) agli studi clinici di bioequivalenza, in base al profilo di dissoluzione simile tra farmaco di riferimento e farmaco in studio. La bioequivalenza in base al profilo di dissoluzione può essere affermata quando vengono soddisfatti i parametri richiesti.



La procedura bio-waiver è possibile per preparazioni farmaceutiche a rilascio immediato, per somministrazione per os con la stessa forma farmaceutica dell'originator.



Combinazione di farmaci a dosaggio fisso a rilascio immediato per os:

- ✓ La procedura biowaiver è accettabile se ciascuno dei farmaci preso singolarmente soddisfa i criteri descritti per le preparazioni orali a rilascio immediato
- ✓ In caso non vengano soddisfatti i criteri, devono essere presentati gli studi di bioequivalenza



Soluzioni parenterali

- ✓ La procedura biowaiver è accettabile se il farmaco in studio è in una soluzione acquosa o in una soluzione oleosa contenente la stessa sostanza attiva del farmaco di riferimento. Inoltre, gli eccipienti, il pH, l'osmolarità devono essere gli stessi o almeno molto simili
- ✓ In caso non vengano soddisfatti i criteri, devono essere presentati gli studi di bioequivalenza



LA PROCEDURA BIO-WAIVER NON E' AMMISSIBILE IN CASO DI:

- ✓ prodotti a rilascio modificato e formulazioni transdermiche
- ✓ prodotti orali a rilascio immediato con azione sistemica quando il prodotto è indicato per patologie gravi che necessitano di una risposta assicurata
- ✓ quando vi è uno stretto margine terapeutico
- ✓ quando l'assorbimento è $<70\%$
- ✓ farmacocinetica non lineare ed eliminazione pre-sistemica $>70\%$
- ✓ le proprietà chimico-fisiche non sono favorevoli
- ✓ ci sono evidenti problemi di biodisponibilità



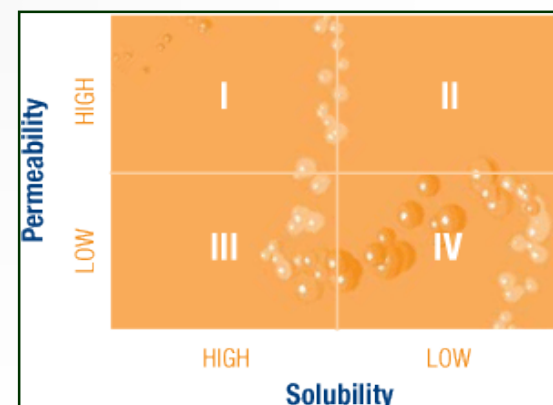
TEST DI DISSOLUZIONE

Nello sviluppo di un farmaco, il *test di dissoluzione* è uno strumento per identificare i fattori della formulazione che possono influenzare la biodisponibilità. Il test di dissoluzione serve per

- ✓ Testare la qualità del prodotto
- ✓ Studiare la differenza fra lotti
- ✓ Selezionare i lotti più adatti per i test in vivo
- ✓ Dimostrare la somiglianza fra le diverse formulazioni di un farmaco di riferimento e del farmaco in studio

Se una sostanza attiva è considerata altamente solubile, (secondo i criteri della BCS: Biopharmaceutics Classification System: solubilità decrescente da I a IV) è ragionevole aspettarsi che non provochi problemi di biodisponibilità, se il farmaco si dissolve rapidamente in un intervallo di pH fisiologico e se gli eccipienti contenuti non influenzano la dissoluzione, la stabilità o l'assorbimento

BIOPHARMACEUTICS
CLASSIFICATION SYSTEM

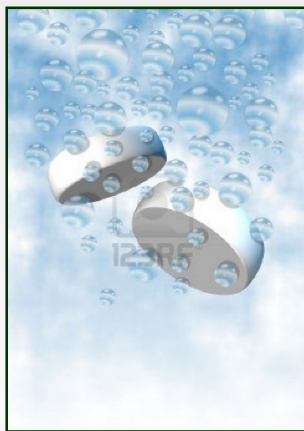


VELOCITÀ DI DISSOLUZIONE DELLE FORMULAZIONI FARMACEUTICHE



- ✓ Attualmente possono venire utilizzate piattaforme HPLC automatizzate, ideate per eseguire la dissoluzione automatica ed effettuare test di rilascio dei farmaci.
- ✓ Il sistema consente di eseguire automaticamente test completi delle formulazioni a rilascio immediato, prolungato e controllato.
- ✓ Ciascuna fase del test di dissoluzione viene eseguita automaticamente: dalla dissoluzione del farmaco, all'acquisizione ed analisi di aliquote di campioni, fino alla gestione della pubblicazione e della distribuzione dei risultati.

Nella procedura di riconoscimento della bioequivalenza, uno studio in vivo può essere evitato, in base alla omogeneità dei profili di dissoluzione ($\geq 85\%$ rispetto all'originator). La similarità può essere giustificata dai profili di dissoluzione, ottenuti in 3 diversi tamponi con pH 1.2, 4.5 e 6.8



I principali parametri del test di dissoluzione sono:

- ✓ La massima dose somministrabile per os in singola somministrazione
- ✓ 250 ml di tampone
- ✓ Range del pH: 1-6.8 ad una temperatura di 37 ± 1 °C
- ✓ Dissoluzione anche al pKa
- ✓ Da eseguire in replicato

La similarità tra profili di rilascio può essere valutata attraverso vari metodi:

- ✓ mediante regressione lineare della percentuale disciolta in un tempo specificato
- ✓ per confronto statistico dei parametri della funzione di Weinbull (distribuzione di probabilità continua definita sui numeri reali positivi)
- ✓ calcolando un fattore di similarità.





pharmaceutical

international

International Pharmaceutical Federation (FIP)

- ✓ Un gruppo di ricercatori, sotto la guida del dr. Barends del Dutch National Institute for Public Health and Environment hanno iniziato negli scorsi anni a raccogliere le informazioni pubblicate su diversi principi attivi in base alla classificazione BCS
- ✓ Questa attività è supportata dalla WHO e fa riferimento alle linee guida della FDA sulla possibilità di *biowaiver* per i farmaci di classe I secondo BCS
- ✓ Le informazioni raccolte sono analizzate criticamente e pubblicate come monografie sul Journal of Pharmaceutical Sciences
- ✓ Non sono dei documenti formali, ma rappresentano la miglior opinione scientifica attualmente a disposizione
- ✓ Finora sono state pubblicate e a disposizione sul sito circa 40monografie



NELLE MONOGRAFIE, PER CIASCUN FARMACO VENGONO DISCUSSI DIVERSI PARAMETRI, FRA I QUALI:

- ✓ SOLUBILITÀ
- ✓ FARMACOCINETICA E PERMEABILITÀ
- ✓ DISSOLUZIONE DELLE DIVERSE FORME FARMACEUTICHE
- ✓ USO TERAPEUTICO
- ✓ INTERVALLO TERAPEUTICO
- ✓ DATI SUGLI ECCIPIENTI E SULLE POSSIBILI INTERAZIONI
- ✓ BIODISPONIBILITÀ E BIOEQUIVALENZA

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol)

L. KALANTZI,¹ C. REPPAS,¹ J.B. DRESSMAN,² G.L. AMIDON,³ H.E. JUNGINGER,⁴ K.K. MIDHA,⁵ V.P. SHAH,⁶
S.A. STAVCHANSKY,⁷ DIRK M. BARENDT⁸



- CLASSE BCS III, IV
- BASSO INDICE TERAPEUTICO
- INDICAZIONI PER PATOLOGIE CRITICHE
- RISCHIO DI ABUSO
- DISSOLUZIONE LENTA E INCOMPLETA
- INTERAZIONE CON ECCIPIENTI
- EFFETTO DEL CIBO
- PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE DI NON BIOEQUIVALENZA

- CLASSE BCS I, II
- ALTO INDICE TERAPEUTICO
- INDICAZIONI PER PATOLOGIE NON CRITICHE
- NON RISCHIO DI ABUSO
- DISSOLUZIONE RAPIDA E COMPLETA
- ASSENZA DI INTERAZIONI CON IL CIBO
- PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE DI BIOEQUIVALENZA

BIOWAIVER



Quando il farmaco in studio contiene, rispetto al farmaco di riferimento, il principio attivo coniugato con sali diversi o diversi esteri o una diversa miscela di isomeri che possono modificarne la biodisponibilità, la *bioequivalenza* deve essere dimostrata con studi clinici appropriati che dimostrino la simile biodisponibilità, secondo i criteri espressi dall'EMA



**STUDI CLINICI
DI BIOEQUIVALENZA**



GLI STUDI *in vivo* SONO SEMPRE RICHIESTI IN CASO DI:

- ✓ prodotti a rilascio modificato e formulazioni transdermiche
- ✓ prodotti orali a rilascio immediato con azione sistemica quando il prodotto è indicato per patologie gravi che necessitano di una risposta assicurata
- ✓ quando vi è uno stretto margine terapeutico
- ✓ quando l'assorbimento è $<70\%$
- ✓ farmacocinetica non lineare ed eliminazione presistemica $>70\%$
- ✓ le proprietà chimico-fisiche non sono favorevoli
- ✓ ci sono evidenti problemi di biodisponibilità



GLI STUDI CLINICI DI BIOEQUIVALENZA

Si confronta il valore medio di alcuni parametri ottenuti dalla misurazione delle concentrazioni ematiche del farmaco generalmente in un gruppo di volontari sani ai quali viene somministrata in due periodi successivi (*studio cross-over*) una singola dose a digiuno dei due prodotti a confronto.

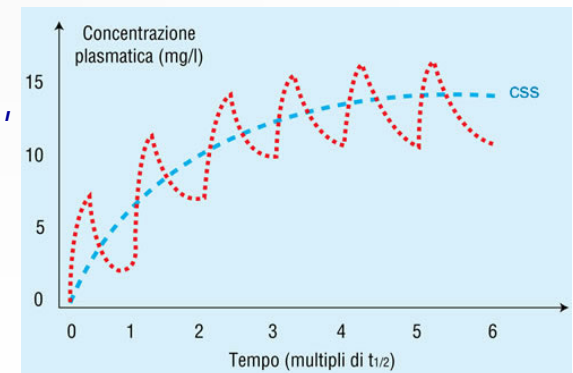


IL DISEGNO DELLO STUDIO

Disegno crossover, con randomizzazione e washout adeguato tra i due periodi di trattamento.

Il numero minimo di soggetti deve essere almeno 12, tuttavia il campione deve essere calcolato in modo appropriato per la valutazione statistica

- ✓ Selezione dei volontari: preferibilmente senza dipendenze, ambo i sessi (attenzione alle donne in età fertile), età (>18 anni)
- ✓ In genere sono volontari sani, tranne per i farmaci non eticamente somministrabili a soggetti sani
- ✓ BMI normale (compreso tra 18.5 e 30)
- ✓ A digiuno da 10 ore prima della somministrazione
- ✓ Somministrazione con quantità standard di liquidi (almeno 150 ml)
- ✓ Standardizzare l'attività fisica e la postura
- ✓ Astensione da liquidi per 2 ore e da cibo per 4 ore, l'alimentazione va standardizzata (evitare alcol, alcuni succhi di frutta..)
- ✓ Prelievi ematici raccolti per almeno 3 emivite dopo la distribuzione



BIODISPONIBILITA'

- ✓ LA BIODISPONIBILITA' DI UN FARMACO E' LA QUANTITA' DI FARMACO CHE PASSA NELLA CIRCOLAZIONE SISTEMICA (e raggiunge il sito d'azione) DOPO SOMMINISTRAZIONE PER QUALSIASI VIA
- ✓ LA BIODISPONIBILITA' DI UN FARMACO PER VIA E.V. E' DEL 100%: TUTTA LA DOSE DI FARMACO SOMMINISTRATA RAGGIUNGE IL CIRCOLO SISTEMICO
- ✓ LA BIODISPONIBILITA' DI UN FARMACO PER ALTRE VIE DI SOMMINISTRAZIONE E' SEMPRE $< 100\%$

Goodman and Gilman's
The pharmacological basis of therapeutics, XII ed



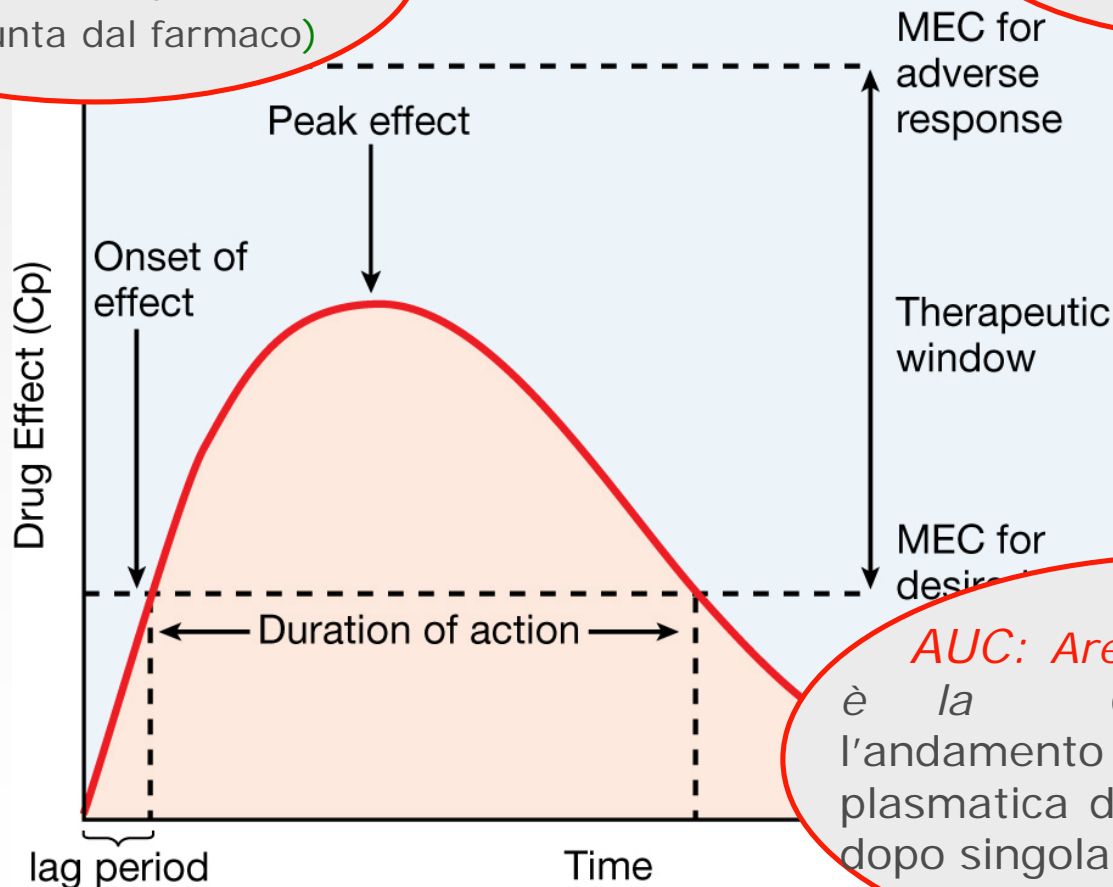
Gli studi di bioequivalenza sono basati sul raffronto di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità:

***C_{max}* :**

picco plasmatico (massima concentrazione plasmatica raggiunta dal farmaco)

***T_{max}*:**

tempo necessario per raggiungere tale picco



AUC: Area Under the Curve

è la curva che misura l'andamento della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dopo singola dose di farmaco

QUAL E' L'INTERVALLO ACCETTABILE PER DEFINIRE DUE PRODOTTI BIOEQUIVALENTI?

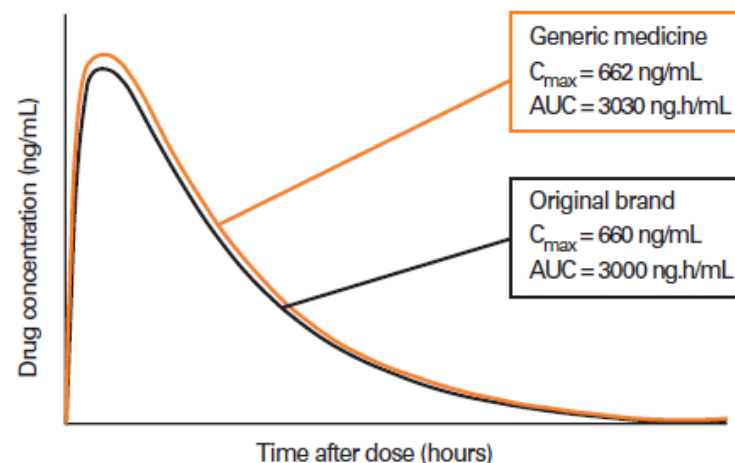
Il range di diversità (IC 90%) che si può avere nelle curve AUC e nel picco plasmatico (C_{\max}) in seguito all'assunzione di due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti è del $\pm 20\%$, ossia compreso tra 80-125%*

**questi limiti sono asimmetrici a causa della trasformazione logaritmica dei dati impiegati per la comparazione (ANOVA).*

Fig. 1

Bioequivalence analysis – a hypothetical bioequivalence study

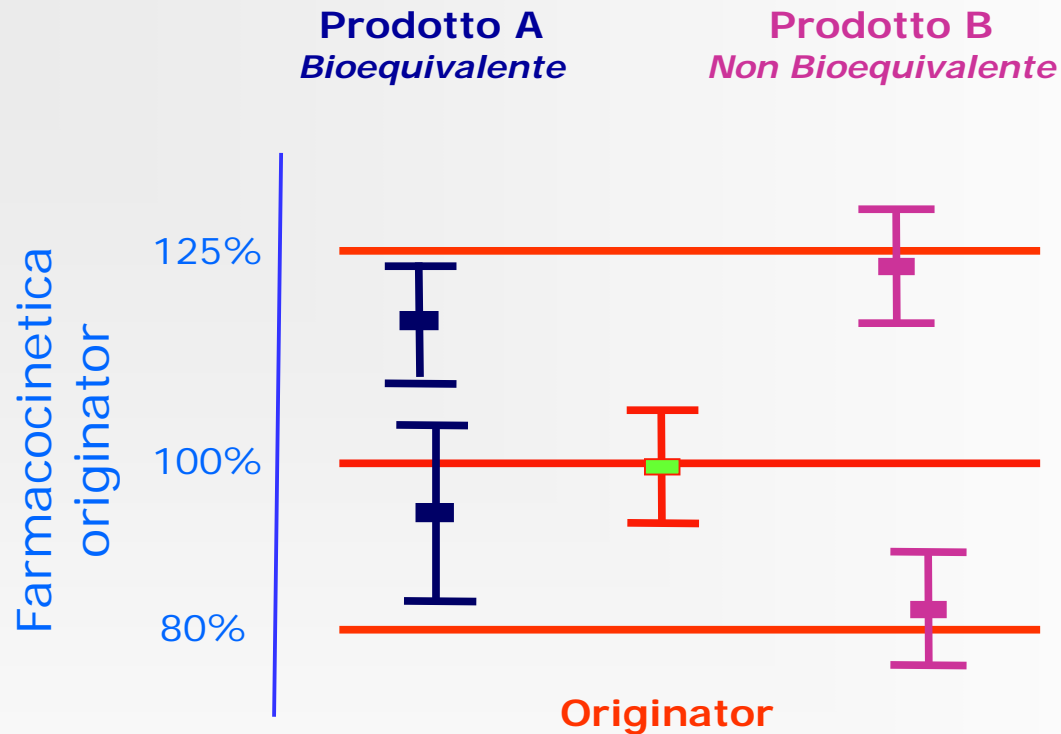
Mean concentration–time curves for two brands of a drug after single oral doses



The original brand:generic medicine ratio for AUC is 0.99 (90% CI 0.91 to 1.04) and for C_{\max} is 0.99 (90% CI 0.92 to 1.07).

C_{\max} peak plasma concentration
AUC area under the concentration–time curve
CI confidence interval

Reprinted with permission from NPS News 2006;44:3.



Il Prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade tra 80% - 125% dell'originator

Il Prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade fuori 80% - 125% dell'originator

QUESTO RANGE NON E' ACCETTABILE PER TUTTI I FARMACI:

*WARFARIN ANTIEPILETTICI
ANTIARITMICI DIGOSSINA*

La dose di questi farmaci viene generalmente titolata in base alla risposta terapeutica o alla concentrazione plasmatica misurata e ci potrebbero essere delle conseguenze cliniche serie se di dovessero verificare casi di sotto- o sovra-dosaggio

Nell'ambito dei criteri di bioequivalenza, sono considerati farmaci con basso indice terapeutico quelli per i quali esista il rischio di differenze clinicamente rilevanti in termini di efficacia e profilo di sicurezza se sono mantenuti i criteri convenzionali.

Sono i farmaci che hanno < 2 volte di differenza tra la concentrazione minima efficace e la concentrazione minima tossica

In questi casi, il range di diversità (90% CI) deve essere compreso tra il 90 ed il 111%





FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE LA DISSOLUZIONE

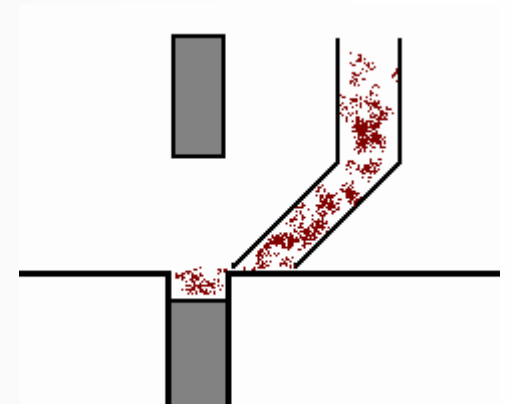
variazione dei processi e dei metodi di fabbricazione
variazione delle apparecchiature usate

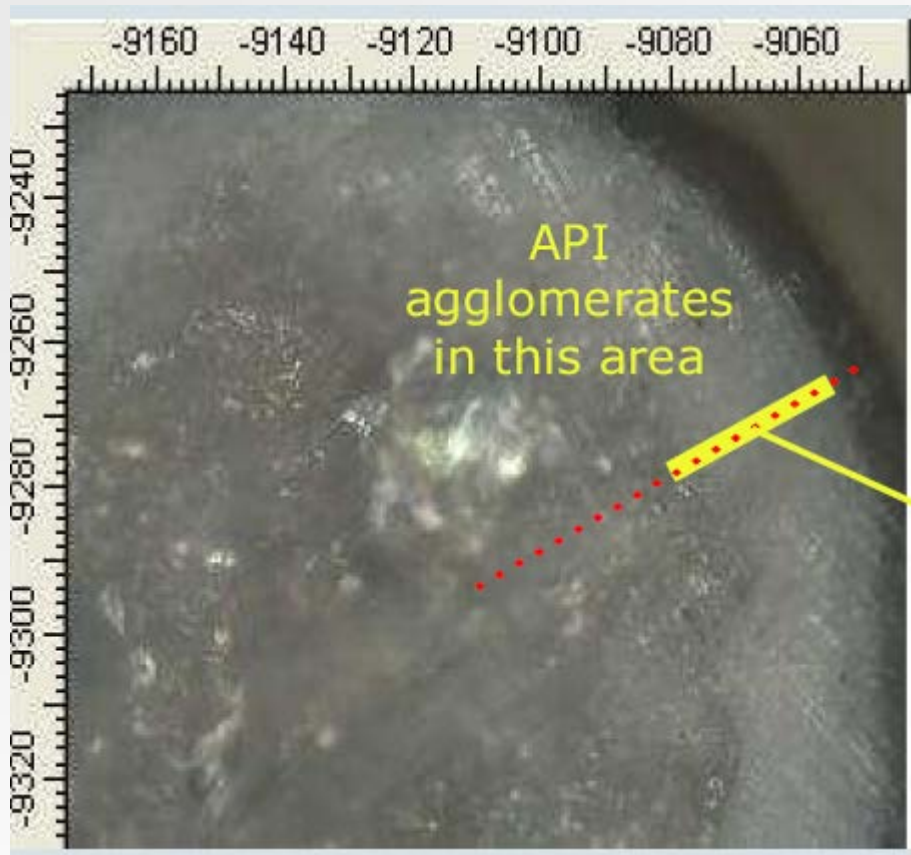


eccessiva pressione dei punzoni
eccessiva quantità di legante
presenza di un lubrificante



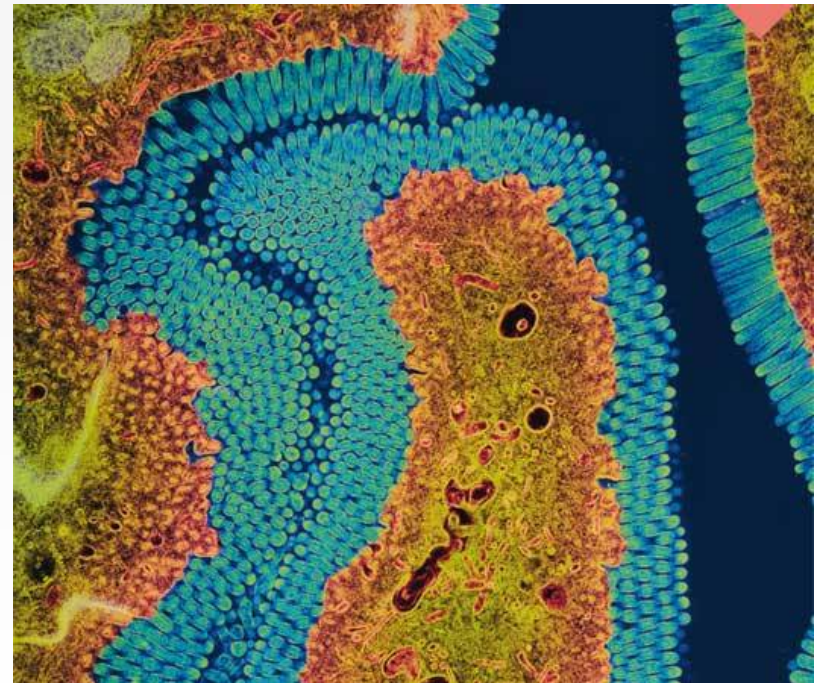
uniformità di massa
tempo di disaggregazione
velocità di dissoluzione





Spettroscopia Raman

Più alta è la dissoluzione, più veloce l'assorbimento e perciò Cmax maggiore e Tmax più rapido



GRANULOMETRIA DEL PRINCIPIO ATTIVO

La granulometria può influenzare la solubilità e quindi l'assorbimento del principio attivo, soprattutto nelle forme farmaceutiche solide o nelle sospensioni.

Una diminuzione della dimensione delle particelle produce quasi sempre un aumento della solubilità. Tuttavia, in alcuni casi è stata osservata una diminuzione della solubilità a causa di fenomeni di agglomerazione delle particelle.

È evidente che la scelta della granulometria ottimale del principio attivo e la definizione delle specifiche devono essere valutate attentamente e, caso per caso, sulla base delle caratteristiche non solo del principio attivo, ma anche della forma farmaceutica del prodotto finito





TOSSICITA' DI UN FARMACO

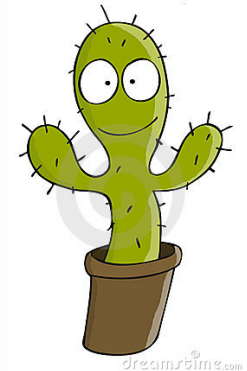
IMPUREZZE DI SINTESI DEL PRINCIPIO ATTIVO

dipendono essenzialmente dal processo di sintesi, dai co-prodotti di sintesi e dalla purezza dei materiali di partenza e, se non si formano anche attraverso processi degradativi, vengono dosate e/o caratterizzate solamente nella materia prima farmacologicamente attiva.



DEGRADAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

dipendono dalla stabilità della materia prima o del prodotto finito e possono prodursi in maggiore o minore quantità a seconda delle condizioni di temperatura e umidità relativa a cui questi vengono conservati.



Anche la *luce* può essere un agente fisico che influisce sulla stabilità della materia prima o del prodotto finito e specifici studi di fotostabilità devono essere condotti per accertare l'influenza della radiazione luminosa.



ECCIPIENTI

DILUENTI servono a disperdere la polvere di principio attivo

DISGREGANTI servono a dare una rapida disgregazione della compressa una volta che questa abbia interagito con i fluidi acquosi.

GLIDANTI migliorano le proprietà di scorrimento dei granuli o della polvere e quindi favoriscono il riempimento della matrice in modo omogeneo, permettendo di ottenere compresse uniformi in peso

LIGANTI sono usati allo scopo di trasformare la polvere quando vi sia la necessità di produrre un granulato. Ricordiamo che il granulato rispetto alla polvere presenta caratteristiche di scorrevolezza migliori e una maggiore uniformità nella dimensione delle particelle.

Stabilizzanti, antiossidanti, conservanti sono solo alcuni tra questi, necessari affinché non si verifichi la degradazione del principio attivo per fenomeni ossidativi o di incompatibilità con gli altri componenti della formulazione



Specifiche linee guida dell'EMA e della Farmacopea Europea trattano nel dettaglio tutti questi temi, stabilendone i limiti sulla base della dose giornaliera del farmaco e i casi in cui è necessario identificare e qualificare le impurezze da un punto di vista tossicologico mediante specifici studi

Istituto Superiore di Sanità

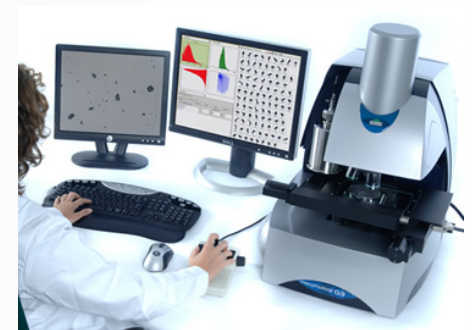
EUDRALEX	CPMP/ICH	CPMP/QWP
Impurezze sostanza attiva		
3AQ8A <i>Impurities in New Active Substances</i>	CPMP/ICH/142/95 (Q3A) <i>Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances)</i> CPMP/ICH/2737/99 (Q3A (R)) <i>Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances</i> CPMP/ICH/283/95 (Q3C) <i>Impurities: Guideline for residual solvents</i> CPMP/ICH/1940/00 (Q3C (M)) <i>Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents-Permissible Daily Exposure (PDE) for Tetrahydrofuran and N.Methylpyrrolidone</i>	CPMP/QWP/450/03 <i>Annexes to CPMP/ICH/283/95: I Specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. II Residues of Solvents used in the Manufacture of Finished products</i> CPMP/QWP/1529/04 <i>Guideline on Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances</i>
Eccipienti		
	3AQ9A <i>Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product</i>	CPMP/CVMP/QWP/115/95 <i>Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products</i>
Impurezze prodotto finito		
3AQ12A <i>Impurities in New Medicinal Products</i>	CPMP/ICH/282/95 (Q3B) <i>Note for Guidance on Impurities in New Medicinal Products</i> CPMP/ICH/2738/99 (Q3B (R)) <i>Note for Guidance on Impurities in new drug Products</i>	



✚ Nel caso in cui il farmaco sia dotato di un confezionamento primario, quello cioè a diretto contatto con il farmaco, di materiale plastico, devono essere eseguiti una serie di studi per dimostrare l'assenza di interazioni tra il farmaco e il materiale plastico e l'assenza di migrazione di sostanze dal materiale di confezionamento al farmaco.

✚ È necessario avere una descrizione dettagliata di *tutti i componenti del materiale plastico*, compresi gli eventuali plasticizzanti e antiossidanti presenti e i componenti monomerici del polimero di cui è costituita la plastica. Se necessario, devono essere forniti anche studi di tossicità sui componenti che possono migrare all'interno del farmaco.

Impaccamento primario/device di dispensazione		
3AQ10A Plastic Primary Packaging Materials		<p>CPMP/QWP/4359/03 <i>Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials</i></p> <p>CPMP/QWP/158/96 <i>Note for Guidance on Dry Powder Inhalers</i></p> <p>CPMP/QWP/2845/00 <i>Note for Guidance on Requirements for Pharmaceutical Documentation for Pressurised Metered Dose Inhalation Products</i></p>



Pharm Res (2012) 29:1454–1467

DOI 10.1007/s11095-011-0621-4

RESEARCH PAPER

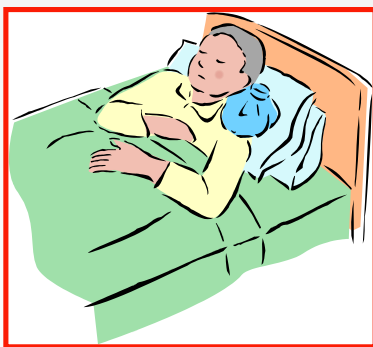
Tungsten-Induced Denaturation and Aggregation of Epoetin Alfa During Primary Packaging as a Cause of Immunogenicity

Andreas Seidl • Otmar Hainzl • Marleen Richter • Robert Fischer • Stephan Böhm • Britta Deutel • Martin Hartinger • Jörg Windisch • Nicole Casadevall • Gerard Michel London • Iain Macdougall



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI BRESCIA

GLI STUDI CLINICI DI BIOEQUIVALENZA



GLI STUDI CLINICI DI BIOEQUIVALENZA SONO FATTI SU UN NUMERO RISTRETTO DI VOLONTARI SANI SELEZIONATI INVECE DI VENIRE CONDOTTI SUI PAZIENTI AI QUALI IL FARMACO VERRA' UTILIZZATO

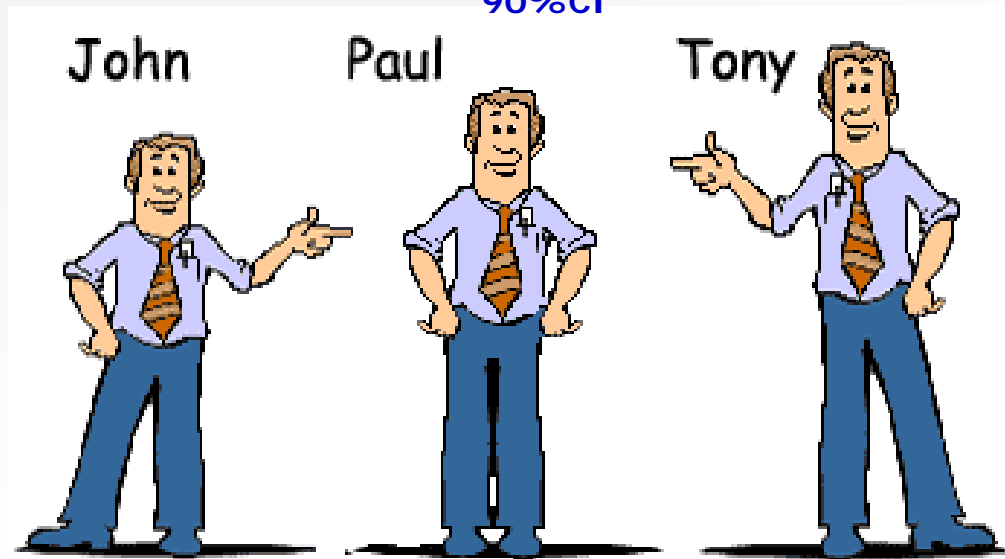


LA BIOEQUIVALENZA NON È UNA PROPRIETÀ TRANSITIVA

Se il farmaco A è bioequivalente al farmaco R ed il farmaco B è bioequivalente al farmaco R, non ne discende necessariamente che il prodotto A sia bioequivalente a B

$$80 < AUC < 125\%$$

90%CI



Paul è poco più basso di Tony e poco più alto di John, ma Tony è molto più alto di John!

Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs.

Epilepsia, 47 Suppl 5:16-20 2006

- ✓ Generic AEDs meeting current regulatory criteria for BE represent a valuable choice in the management of epilepsy by allowing a substantial reduction of treatment costs, particularly in patients initiating monotherapy or adjunctive treatment and in those with persistent seizures.
- ✓ Patients who achieved seizure freedom a modest change in plasma drug levels, which may occasionally occur even after substitution of products that meet bioequivalence criteria, could in rare cases lead to seizure breakthrough.
- ✓ Generic substitution is not recommended in patients who achieved seizure remission.
- ✓ Switches between a particular generic and another generic should also be preferably avoided.
- ✓ Patients need to be informed about the stringent criteria that currently govern the approval of generic products and about the implications of the use of generic AEDs, and their opinion should be taken into consideration at the time of prescribing.



BIOEQUIVALENZA

Non vi è ragione scientifica per ipotizzare diversa efficacia o sicurezza se il farmaco viene prodotto in modo tale da garantirne che profilo farmacocinetico (bioequivalenza) e qualità siano perfettamente sovrapponibili a quello del farmaco di riferimento

Aust Prescr 2007; 30: 41–3

Lo switch fra farmaci non bioequivalenti può tuttavia portare a modificazioni della concentrazione plasmatiche di un farmaco in un paziente.

Questo può aumentare il rischio di una mancata efficacia terapeutica o di comparsa di effetti tossici legati all'eccessiva concentrazione di farmaco

Aust Prescr 2007; 30: 41–3



FARMACI GENERICI IBRIDI

Un farmaco bioequivalente può essere anche sviluppato come FARMACO GENERICO IBRIDO:

Stesso principio attivo

MA

Dosaggio

Via di somministrazione

Indicazione

(per es. limitata ad esempio un'indicazione limitata che consenta l'uso del medicinale senza prescrizione medica)

DIVERSI RISPETTO ALL'ORIGINATOR



Si definisce “**ibrido**”, perché la sua autorizzazione si basa in parte sui risultati delle sperimentazioni sul medicinale di riferimento e in parte su nuovi dati.

Per i farmaci ibridi possono essere richiesti test supplementari, ad esempio i risultati delle sperimentazioni cliniche sull'efficacia del farmaco.



Sintesi destinata al pubblico

PecFent
fentanil

Che cos'è PecFent?

PecFent è uno spray nasale contenente il principio attivo fentanil (100 e 400 µg/erogazione).

PecFent è un "farmaco generico ibrido", cioè è simile ai "medicinali di riferimento" che contengono lo stesso principio attivo, differenziandosene per il modo di somministrazione: mentre infatti i medicinali di riferimento Effentora (compresse orali) e Actiq (pastiglie) vanno assunti per bocca, PecFent va somministrato tramite inalazione.

Quali studi sono stati effettuati su PecFent?

Trattandosi di un generico ibrido, oltre ai risultati degli studi condotti in proprio il richiedente ha presentato dati relativi ai farmaci di riferimento.

In uno studio principale PecFent è stato confrontato con un placebo in 83 adulti con cancro in trattamento con oppioidi. Il parametro principale di efficacia era costituito dalla variazione della gravità del dolore nel corso dei 30 minuti successivi al trattamento.

Un altro studio ha misurato l'accettabilità di PecFent chiedendo ai pazienti di dare un voto in termini di soddisfazione personale e di semplicità e comodità d'uso del medicinale.



la sostituzione automatica di un farmaco di riferimento attualmente in uso con un farmaco bioequivalente o la sostituzione di un bioequivalente con un altro, soprattutto se effettuata senza la supervisione del medico curante, potrebbe comportare qualche problema per alcuni pazienti, nei confronti dei quali i due prodotti possono risultare non equivalenti come efficacia e/o tollerabilità

GRAZIE

