

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade De Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de
um mesmo medicamento de referência

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientadora: Profa. Dra. Valentina Porta
Co-orientadora: Profa. Dra. Chang Chiann

São Paulo

2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade De Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de
um mesmo medicamento de referência

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Versão Original

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientadora: Profa. Dra. Valentina Porta
Co-orientadora: Profa. Dra. Chang Chiann

São Paulo

2016

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

F866i Freitas, Márcia Sayuri Takamatsu
Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares
de um mesmo medicamento de referencia / Márcia Sayuri
Takamatsu Freitas. -- São Paulo, 2016.
180p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia
Orientador : Porta, Valentina
Co-orientadora : Chiann, Chang

1. Bioequivalência 2. Farmacocinética I. T. II. Porta, Valentina,
orientador. III. Chiann, Chang, co-orientadora.

615.7F CDD

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um
mesmo medicamento de referência

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do Título de Doutor

Profa. Dra. Valentina Porta
orientadora/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. Examinador

4º. examinador

São Paulo, dezembro de 2016.

RESUMO

FREITAS, M.S.T. **Avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência.** 2016. 198f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

A implementação de medicamentos genéricos no Brasil e de programas e políticas para garantir o acesso da população a medicamentos com qualidade, segurança e eficácia resultaram em mais de 3.800 medicamentos genéricos de 445 fármacos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 1999. Os medicamentos genéricos comprovaram a sua equivalência terapêutica e, portanto, intercambialidade com seus respectivos medicamentos de referência por meio de estudos de bioequivalência. Em 2014, a ANVISA estendeu a intercambialidade aos medicamentos similares, aumentando o número de medicamentos intercambiáveis para cada medicamento de referência. As normas para prescrição e dispensação permitem apenas a substituição de medicamento de referência por seu medicamento genérico ou similar intercambiável e vice-versa. Entretanto, o que se observa na prática é a substituição entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo fármaco, tanto na rede privada onde os descontos chegam até 90% do preço estabelecido para a venda, como na rede pública, em função da disponibilidade dos medicamentos, visto que as compras públicas se baseiam no menor preço ofertado pelos fabricantes. Entretanto, a bioequivalência e a intercambialidade entre os medicamentos genéricos ou similares de um mesmo referência não pode ser garantida pois os mesmos não foram testados entre si. A ausência de bioequivalência entre medicamentos substituídos pode provocar ineficácia terapêutica ou aparecimento de eventos adversos ou até mesmo intoxicação em pacientes. Consequentemente, podem ocorrer desperdício, gastos com tratamento de eventos adversos, abandono do tratamento e adoção de segunda linha de tratamentos. Este trabalho avaliou a bioequivalência entre os medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência por meio do método de metanálise, empregando dados de estudos de bioequivalência

realizados para o registro de medicamentos genéricos e similares na ANVISA. Foram incluídos na análise estudos de aciclovir, amoxicilina, cefalexina, doxazosina, fenitoína, fluoxetina, levofloxacino e quetiapina. Os resultados demonstraram a ausência de bioequivalência entre a maioria dos medicamentos genéricos e similares contendo o mesmo fármaco. Os resultados comprovam que medicamentos genéricos e similares de mesmo fármaco não são obrigatoriamente intercambiáveis e a substituição, principalmente para aqueles usados no tratamento de doenças crônicas, podem trazer graves consequências clínicas. Esta preocupação é aumentada para os fármacos com estreita faixa terapêutica e aqueles com alta variabilidade no processo de absorção. A adoção de uma lista de medicamentos não substituíveis, a exemplo de outros países, e o investimento na divulgação de informações sobre intercambialidade de medicamentos, tanto para profissionais de saúde como para a população, podem contribuir para a redução da substituição entre medicamentos não intercambiáveis, a promoção do uso racional dos medicamentos, a redução de gastos com medicamentos e tratamento de eventos adversos e o aumento da adesão do paciente ao tratamento.

Palavras-chave: intercambialidade de medicamentos, acesso a medicamentos, bioequivalência, equivalência terapêutica, medicamentos genéricos, medicamentos similares, metanálise

ABSTRACT

FREITAS, M.S.T. **interchangeability among generic and similar drug products of a same reference drug product**. 2016. 198f. Thesis (Ph.D.) – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2015.

The implementation of generic drugs in Brazil, as well as programs and policies to ensure access to medicines with quality, safety and efficacy to the overall population, resulted in more than 3,800 generic drug products of 445 drugs registered in the National Health Surveillance Agency (ANVISA) since 1999. Generic drug products proved their therapeutic equivalence in bioequivalence studies and, therefore, the interchangeability with their respective reference drug product. In 2014, ANVISA expanded the interchangeability to similar drug products, increasing the number of interchangeable drug products for each reference drug product. Regulations for the prescription and dispensation of medicine only allow the substitution of a reference drug product for a generic or an interchangeable similar drug product or vice versa. However, in practice, it appears that there is a substitution between generic and similar drug products of a same reference drug product in private pharmacy chains – where discounts reach up to 90% of the selling price – as well as in public pharmacy, depending on the medicine availability, because public purchases are based on the lower price offered by the manufacturers. Nevertheless, the bioequivalence and interchangeability between generic and similar drug products of the same reference drug product cannot be guaranteed because they haven't been evaluated. Lack of bioequivalence between substituted drug products may result in therapeutic ineffectiveness or the occurrence of adverse events and even to patient intoxication. As a consequence, there might be waste, expenses due to adverse events treatment, no adherence to the treatment or the adoption of second-line treatment. This study evaluated the bioequivalence between generic and similar drugs of the same reference drug product through a meta-analysis, using data from bioequivalence studies carried out for the registration of generic and similar drug products at ANVISA. The drugs included in the study were acyclovir, amoxicillin, cephalexin, doxazosin, phenytoin, fluoxetine, levofloxacin and quetiapine. Results

showed lack of bioequivalence between most of the generic and similar drugs containing the same drug and prove that generic and similar drug products of the reference drug product are not necessarily interchangeable. Moreover, the substitution of drugs used for chronic illnesses could lead to serious clinical consequences. This concern increases for drugs with narrow therapeutic index and those with high variable absorption process. The adoption of a list of non-interchangeable medicines – like in other countries – and investment in the dissemination of information about interchangeability between drug products to health professionals and to the population may contribute to reduce the substitution of drugs which are not interchangeable, promote a rational use of medicines, the reduction of expenses with drugs and adverse effects treatment and to improve treatment adherence.

Keywords: drug interchangeability, access to medicines, bioequivalence, therapeutic equivalence, generic drug products, similar drug products, meta-analysis

Ao JOSÉ LUIZ,
CAMILLA E GIOVANNA,
com muito amor, carinho e gratidão
pela compreensão e incentivo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra VALENTINA PORTA, pela confiança, paciência, compreensão e orientação.

À Profa. Dra CHANG CHIANN, pela confiança, compreensão e incentivo e co-orientação.

À Profa. Dra NICOLINA SILVANA ROMANO-LIEBER pelo apoio, carinho e incentivo.

Aos profissionais dos CENTROS DE BIOEQUIVALÊNCIA, pela confiança, incentivo e principalmente pelos dados que foram essenciais para a realização deste trabalho.

À todos os colegas, ALUNOS E PROFESSORES, que encontrei ao longo desta pós-graduação que contribuíram para o meu desenvolvimento.

Aos secretários DAVI e IRINEU pela sua paciência, atenção e suporte.

Ao ALEXANDRE pelo suporte na busca de material.

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas pela atenção e cordialidade, em especial à MARIA LUIZA E MARINA pela elaboração da ficha catalográfica.

À todos aqueles que contribuíram indiretamente para a realização deste trabalho.

“The strength of the Constitution lies entirely in the determination of each citizen to defend it. Only if every single citizen feels duty bound to do his share in this defense are the constitutional rights secure.”

Albert Einstein

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Requisitos regulatórios para registro de medicamentos na ANVISA.....	43
Figura 2 –	Identidade visual dos medicamentos genéricos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, entre 1999 e 20--?).....	46
Figura 3 –	Intercambialidade entre medicamentos.....	60
Figura 4 –	Intervalo de Confiança 90% (80% - 125%) para Bioequivalência.....	62
Figura 5 –	Classificação de risco dos medicamentos segundo Shah et al. (1996).....	62
Figura 6 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco aciclovir.....	84
Figura 7 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco aciclovir.....	85
Figura 8 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de aciclovir 200 mg comprimido.....	86
Figura 9 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de aciclovir 200 mg comprimido.....	87
Figura 10 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo o fármaco amoxicilina.....	89

Figura 11 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo o fármaco amoxicilina.....	90
Figura 12 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	93
Figura 13 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	93
Figura 14 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco cefalexina...	95
Figura 15 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco cefalexina.....	95
Figura 16 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de cefalexina 500 mg comprimido.....	97
Figura 17 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de cefalexina 500 mg comprimido.....	97
Figura 18 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco clopidogrel.....	99

Figura 19 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo de medicamentos contendo o fármaco clopidogrel.....	99
Figura 20 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido.....	102
Figura 21 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido.....	102
Figura 22 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina.....	104
Figura 23 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina	104
Figura 24 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina.	116
Figura 25 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina.....	107
Figura 26 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos testes dos três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg	

	comprimido.....	108
Figura 27 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos testes dos três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg comprimido.....	109
Figura 28 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco fenitoína sódica.....	111
Figura 29 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco fenitoína sódica.....	111
Figura 30 –	Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de fenitoína sódica 100 mg comprimido.....	113
Figura 31 –	Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de fenitoína sódica 100 mg comprimido.....	113
Figura 32 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de fluoxetina.....	115
Figura 33 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de fluoxetina.....	115
Figura 34 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos	

	cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula.....	117
Figura 35 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula.....	118
Figura 36 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacino.....	120
Figura 37 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacino.....	121
Figura 38 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de levofloxacino hemiidratado 500 mg comprimido revestido.....	123
Figura 39 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de levofloxacino hemiidratado 500 mg comprimido revestido.....	123
Figura 40 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3 e Estudo 4 de medicamentos contendo o fármaco quetiapina.....	125
Figura 41 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3 e Estudo 4 de medicamentos contendo o fármaco quetiapina.....	125
Figura 42 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro	

	farmacocinéticos C_{max} entre os medicamentos teste dos quatro estudos de bioequivalência de quetiapina 25 mg comprimido revestido.....	127
Figura 43 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} entre os medicamentos teste dos dois estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	138
Figura 44 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos dois estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Fármacos incluídos na estudo (continua).....	72
Tabela 2 -	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo aciclovir.....	84
Tabela 3 -	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de aciclovir 200 mg comprimido.....	86
Tabela 4 -	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo amoxicilina.....	88
Tabela 5 -	Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo amoxicilina.....	89
Tabela 6 -	Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	91
Tabela 7 -	Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} para as combinações dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	92
Tabela 8 -	Resultados do Intervalo de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e	

	correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco cefalexina.....	94
Tabela 9 –	Intervalo de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de cefalexina 500 mg comprimido.....	96
Tabela 10 –	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo clopidogrel.....	98
Tabela 11 –	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido.....	101
Tabela 12 –	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina.....	103
Tabela 13 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina.....	109
Tabela 14 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina.....	106

Tabela 15 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos testes dos três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg comprimido	108
Tabela 16 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco fenitoína sódica.....	110
Tabela 17 – Intervalo de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de fenitoína sódica 100 mg comprimido.....	112
Tabela 18 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de fluoxetina.....	114
Tabela 19 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula.....	116
Tabela 20 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula.....	117
Tabela 21 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos	

	contendo o fármaco levofloxacino.....	119
Tabela 22 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacino.....	120
Tabela 23 –	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de levofloxacino hemiidratado 500 mg comprimido revestido.....	122
Tabela 24 –	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3 e Estudo 4 de medicamentos contendo o fármaco quetiapina.....	124
Tabela 25 –	Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos dos cinco estudos de bioequivalência de quetiapina 25 mg comprimido revestido.....	126
Tabela 26 –	Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos de dois estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	137

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância.
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
ASC _{0-t}	Área Sob a Curva de concentração plasmática do fármaco <i>versus</i> tempo, calculada do tempo zero ao tempo t.
ASC _{0-inf}	Área Sob a Curva de concentração plasmática do fármaco <i>versus</i> tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito.
ATC	Anatomical Therapeutic Chemistry
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento
CAP	Coefficiente de Adequação de Preços
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
C _{max}	Concentração plasmática máxima do fármaco.
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.
COMARE	Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão nacional de Incorporação de tecnologias no

SUS

CV intra	Coeficiente de Variação intraindividual
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gas Chromatogram
HPLC	High Performance Liquid Chromatogram
IC 90%	Intervalo de confiança 90%.
K	Constante de eliminação do fármaco na fase terminal.
ln(ASC)	Área sob a curva em escala logarítmica
ln(Cmax)	Concentração máxima em escala logarítmica
MS	Ministério da Saúde.
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
PF	Preço Fábrica
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
POP	Procedimento Operacional Padrão
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada.
RE	Resolução Específica.

REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SUS	Sistema Único de Saúde
t	Tempo.
$t_{(1/2)\beta}$	Meia-vida de eliminação do fármaco.
T_{\max}	Tempo correspondente à concentração plasmática máxima do fármaco.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	Acesso ao medicamento no Brasil.....	29
2.2	Medicamentos Genéricos.....	40
2.2.1	Conceitos.....	40
2.2.2	Registro.....	43
2.2.3	Ensaio de bioequivalência e biodisponibilidade relativa.....	50
2.2.3.1	Etapa clínica.....	52
2.2.3.2	Etapa analítica.....	56
2.2.3.3	Etapa estatística.....	57
2.2.4	Intercambialidade.....	60
3	JUSTIFICATIVA	66
4	OBJETIVO	68
5	MATERIAL E MÉTODOS	69
5.1	Ensaio de bioequivalência e biodisponibilidade relativa.....	69
5.2	Fármacos.....	70
5.3	Análise estatística dos dados.....	75
5.4	Análise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares.....	75
5.4.1	Testando a homogeneidade entre os medicamentos referência.....	78
5.4.2	Avaliando a bioequivalência entre os medicamentos genéricos	

	empregando dados provenientes de dois estudos.....	81
6	RESULTADOS.....	83
6.1	aciclovir.....	83
6.2	amoxicilina.....	88
6.3	cefalexina (monoidratada)	94
6.4	clopidogrel (bissulfato)	98
6.5	doxazosina (mesilato)	103
6.5.1	mesilato de doxazosina 2 mg comprimido.....	103
6.5.2	mesilato de doxazosina 4 mg comprimido.....	105
6.6	fenitoína sódica.....	110
6.7	fluoxetina (cloridrato)	114
6.8	levofloxacino.....	119
6.9	quetiapina (hemifumarato)	124
7	DISCUSSÃO.....	128
8	CONCLUSÃO.....	141
	REFERÊNCIAS.....	142
	APÊNDICES.....	156
	ANEXOS.....	191

1 INTRODUÇÃO

Ao ser instituída a cobertura universal da saúde pela Constituição de 1988, muitas ações foram necessárias por parte do Estado para ampliar e garantir o acesso da população ao sistema público de saúde. A maior delas foi a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e a partir desta, vários programas e políticas públicas foram implementados para atender a demanda por bens e serviços oferecidos por este sistema (Brasil, 1988; 1990).

A mesma lei que criou o SUS estabeleceu o direito à assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, que consiste na dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde e na oferta de procedimentos terapêuticos em regime ambulatorial, hospitalar e domiciliar (BRASIL, 1990; 2011a).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) foi estabelecida para garantir o acesso da população a medicamentos com qualidade, eficácia e segurança por meio de ações pactuadas entre as três esferas de governo, União, Estados e Municípios, e conter os gastos públicos com a aquisição de medicamentos (BRASIL, 1998). Neste contexto, foram introduzidos no País os medicamentos genéricos (BRASIL, 1999b). De forma geral, os medicamentos genéricos fazem parte de ações estratégicas adotadas mundialmente para redução de preço de medicamentos por meio do aumento da competitividade no mercado farmacêutico (JATENE et al., 2002).

Dentre as diretrizes estabelecidas pela PNM para garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, destacam-se as regulamentação sanitária de medicamentos, a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos por meio de análises dos produtos coletados no mercado, a promoção do uso racional e a adoção de uma lista de medicamentos essenciais, a RENAME - Relação Nacional de Medicamentos.

A atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) garante a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos ofertados à população, por meio de exigências e controles prévios ao registro dos mesmos para sua comercialização e monitorização por esta agência durante o período de comercialização através do sistema de vigilância de medicamentos, denominado farmacovigilância. Para a concessão de registro aos medicamentos, a ANVISA inspeciona suas linhas de produção para certificá-las em relação ao cumprimento das boas práticas de fabricação, avalia toda a documentação relativa ao processo de produção e controle de qualidade dos produtos, bem como os relatórios dos estudos toxicológicos em animais e estudos clínicos em seres humanos que demonstram a segurança e eficácia do produto em questão.

Dentre as categorias para o registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, destaca-se as de medicamentos novos, medicamentos similares e medicamentos genéricos. Os medicamentos novos são medicamentos inovadores sob proteção patentária, que comprovaram a segurança e eficácia por meio de estudos não clínicos e clínicos e, depois da expiração do período exclusividade no mercado, serão indicados pela ANVISA como medicamento de referência BRASIL, 2012c). Os medicamentos similares e genéricos, possuem o mesmo princípio ativo, na mesma concentração e forma farmacêutica e via de administração em relação ao medicamento de referência, comprovam a equivalência terapêutica por meio de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. As únicas diferenças fundamentais entre os medicamentos similares e genéricos são a marca e o preço. Os medicamentos genéricos são registrados e comercializados sob a designação do correspondente princípio ativo e com preço de, no mínimo, 65% menor que o medicamento de referência. Já os similares são comercializados sob uma marca comercial.

A partir da criação da ANVISA, a segurança e a eficácia dos medicamentos genéricos e similares passaram a ser comprovadas por meio de estudos *in vitro* e *in vivo* conduzidos em seres humanos de acordo com as normas técnicas vigentes. O estudo *in vivo* demonstra a semelhança da disponibilidade do medicamento genérico ou similar no organismo comparada a do medicamento de referência, garantindo assim a equivalência de eficácia e do potencial de gerar eventos adversos. Este estudo *in vivo* é conhecido como estudo de bioequivalência.

A bioequivalência entre medicamentos garante a intercambialidade entre os mesmos. A intercambialidade está prevista desde 1999 entre medicamentos genéricos e seus medicamentos de referência e, em 2014, foi estendida para os medicamentos similares e seus medicamentos de referência (BRASIL, 1999c; 2014c). O farmacêutico é responsável pela dispensação e substituição de medicamentos prescritos, salvo quando expressamente não autorizado pelo prescritor (BRASIL, 1999b; 1999c, 2007).

Apesar da intercambialidade ser garantida apenas entre medicamentos bioequivalentes, tanto nas farmácias da rede privada como da rede pública, observa-se na prática que os medicamentos de referência, medicamentos genéricos e medicamentos similares de um mesmo fármaco são livremente substituídos entre si (RUMEL; NISHIOKA; SANTOS, 2006). Estas substituições acontecem tanto na rede privada, onde “o preço pode ser considerado um fator diferencial”, como apontado por Sousa, Mesquita e Lara (2013) em sua pesquisa, como na rede pública em função da disponibilidade do produto, uma vez que a compra pelas entidades públicas ocorre com base no menor preço ofertado pelos fabricantes nos processos de licitação e adicionalmente os “medicamentos genéricos têm preferência sobre os demais somente em condições de igualdade de preço” (BRASIL, 1993, 1999b). Apesar de todos os genéricos e similares de um mesmo fármaco serem bioequivalentes a um único medicamento de referência, a bioequivalência entre eles não pode ser garantida (RUMEL; NISHIOKA; SANTOS, 2006).

Em tratamentos de curto prazo a substituição de medicamento, é menos comum, ao contrário do que ocorre em tratamentos de doenças crônicas. A substituição entre medicamentos contendo o mesmo princípio ativo, entretanto não bioequivalentes entre si, poderá ter consequências clínicas relevantes para o paciente, como ineficácia do medicamento no tratamento ou aparecimento de eventos adversos ou efeitos tóxicos. Fármacos que apresentam alta variabilidade no processo de absorção ou de estreita faixa terapêutica, que apresentam concentração máxima para obter o efeito terapêutico muito próxima da concentração mínima considerada tóxica, são os que geram maior preocupação nos casos de substituição entre os medicamentos genéricos e similares existentes (RUMEL; NISHIOKA; SANTOS, 2006).

Este trabalho visa avaliar as possibilidades de bioequivalência entre medicamentos genéricos e/ou medicamentos similares de um mesmo medicamento de referência, trazendo uma contribuição para esta discussão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ACESSO AO MEDICAMENTO NO BRASIL

A Constituição Federal de 1988 foi um marco para o direito à saúde no Brasil que está fundamentado nos princípios da proteção da dignidade humana, da liberdade, da igualdade e da equidade. O Artigo 196, estabelece que

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao **acesso universal e igualitário** às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação. (BRASIL, 1988, Artigo 196).

A garantia acesso universal e igualitário da população aos bens e serviços de saúde exigiu o desenvolvimento de políticas públicas, sendo a principal delas foi a efetivação do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Lei no. 8.080, de 19 de setembro de 1990, que estabeleceu não só a organização e o funcionamento da prestação de serviços de saúde, como as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde e os níveis de competências e atribuições de cada esfera administrativa (BRASIL, 1990), permitindo uma autonomia integrada e coordenada entre os entes federativos por meio de um processo de regionalização, em instâncias administrativas como as Comissões Intergestores Tripartites e Bipartites. A descentralização política é uma característica importante para a aumentar a eficácia e eficiência no desenvolvimento de ações e serviços públicos de saúde.

Como parte da Política Nacional de Saúde foi criada a Política Nacional de Medicamentos, estabelecida por meio da Portaria no. 3.916, de 30 de outubro de 1998, para aumentar o acesso da população a medicamentos com qualidade, segurança e eficácia assegurada e ao menor custo possível (BRASIL, 1998).

Várias ações em saúde já existentes, descritas a seguir, foram reagrupadas para a consolidação da implementação desta política. São elas:

1. Adoção da relação de medicamentos essenciais (RENAME)
2. Regulamentação sanitária de medicamentos
3. Reorientação da assistência farmacêutica
4. Promoção do uso racional
5. Desenvolvimento científico e tecnológico
6. Promoção da produção de medicamentos
7. Garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos
8. Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos

A adoção de uma relação de medicamentos essenciais é fundamental para o direcionamento e desenvolvimento científico e tecnológico da produção farmacêutica, bem como uma referência para a definição das listas de medicamentos essenciais dos estados e municípios.

Os medicamentos essenciais são definidos como “produtos considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população”, os quais “devem estar continuamente disponíveis aos segmentos da sociedade que deles necessitam, nas formas farmacêuticas apropriadas” (BRASIL, 1998).

A primeira lista de medicamentos essenciais foi criada pelo Decreto no. 53.612, de 26 de fevereiro de 1964, inicialmente denominada como “Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias para Uso Farmacêutico Humano e Veterinário”. Em 1973, atendendo aos princípios da Organização Mundial da Saúde, foi estabelecida a “Relação Nacional de Medicamentos Essenciais”, como parte do Plano Diretor de Medicamentos, que inicialmente, constava de 315 medicamentos com 472 apresentações farmacêuticas. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) foi homologada pela Portaria MS/MPAS no. 6 em 18 de março de 1980 e regulamentada pela Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC no. 3, de 15 de dezembro de 1982 (SILVA, 2000).

Atualmente, a RENAME é um instrumento de padronização das ações no SUS, na qual estão elencados os produtos necessários para o tratamento e controle da maioria das patologias prevalentes no Brasil. O processo de atualização permanente da RENAME tem ênfase no conjunto de medicamentos voltados para o atendimento ambulatorial, ajustado, no nível local, às doenças mais comuns à população, de

acordo com critérios epidemiológicos pré-determinados. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são desenvolvidos e atualizados com base na RENAME.

Com relação a revisão permanente da RENAME, a Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE), constituída pela Portaria no. 1.254, de 29 de julho de 2005, foi a responsável pela atualização da RENAME de 2005 a 2011 (JUNIOR, 2015). Em 2011, esta responsabilidade passou para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, criada pelo Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011 (BRASIL, 2011b). A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde e tem como principal função assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS e constituir ou alterar protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - PCDT¹. São considerados Tecnologia em saúde os “medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, os sistemas organizacionais, educacionais de informações e suporte, bem como programas e protocolos assistenciais” (BRASIL, 2011b). A incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde é baseada em um relatório elaborado pela CONITEC que considera as evidências científicas sobre a eficácia, a eficiência e efetividade do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo peticionado em comparação às tecnologias disponíveis no SUS. Adicionalmente, são considerados os aspectos econômicos. A CONITEC não avalia a eficácia e segurança da tecnologia em si, visto que esta é uma atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a concessão de registro (PETRAMALE, 2011).

Os laboratórios farmacêuticos oficiais foram estimulados a produzir os medicamentos da RENAME, especialmente aqueles destinados à atenção básica para suprir as demandas oriundas das esferas estadual e municipal do SUS. Além disso, o Ministério da Saúde, em ação articulada com outros ministérios e esferas de Governo, promoveu um programa de desenvolvimento do complexo industrial da Saúde, para a fabricação dos medicamentos genéricos, a produção das matérias-primas e dos insumos necessários para esses medicamentos, inclusive com

¹ Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) é um documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS (BRASIL, 2011b).

estabelecimento de parcerias com instituições privadas, as chamadas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), para transferência de tecnologias para os laboratórios oficiais. Adicionalmente, também foi incentivada a produção de medicamentos destinados ao tratamento de patologias cujos resultados tenham impacto sobre a saúde pública ou que são adquiridos em sua quase totalidade pelo setor público (BRASIL, 1998).

Como parte da estratégia para redução do preço dos medicamentos adotaram-se os medicamentos genéricos no país (BRASIL, 1999b).

Com o objetivo de acelerar a entrada de medicamentos genéricos no mercado nacional foi publicado o Decreto nº 3.675, de 28 de novembro de 2000 que estabeleceu medidas para concessão de registro especial para medicamentos genéricos registrados e comercializados nos Estados Unidos, Canadá e na União Europeia. O registro, por meio de um processo abreviado, tinha a validade de um ano e a partir de então as empresas deveriam apresentar todos os documentos necessários para obter o registro definitivo. Como resultado deste incentivo foram registrados 96 medicamentos de 72 fármacos, representando 16,6% do total de 578 medicamento genéricos registrados até novembro de 2002, final do prazo para concessão de registro especial (DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006).

Além disso, incentivos do Banco Nacional do Desenvolvimento (BNDES) foram oferecidos para o aumento na produção de medicamentos, principalmente os genéricos, inclusive com investimentos para realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência (CAPANEMA, 2006).

Em 2003 foi criada a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) tendo como competência o desenvolvimento da capacidade científica, tecnológica e produtiva nacional para o fortalecimento do SUS como sistema de saúde universal.

A SCTIE/MS formula e implementa políticas nacionais de ciência, tecnologia e inovação em saúde, assistência farmacêutica e fomento à pesquisa, desenvolvimento e inovação na área de saúde. Também desenvolve métodos e mecanismos para a análise da viabilidade econômico-sanitária de empreendimentos públicos no Complexo Industrial da Saúde, promove a implementação de parcerias público-privadas no desenvolvimento tecnológico e na produção de produtos estratégicos para o país e coordena o processo de incorporação e desincorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. (PORTAL BRASIL, 2016a).

De acordo com o Portal Brasil (2016b) entre 2000 e 2011, o investimento total do governo foi de R\$ 512 milhões em 18 laboratórios oficiais em infraestrutura e qualificação de mão-de-obra.

A regulamentação sanitária de medicamentos engloba o registro de medicamentos e autorização para o funcionamento de empresas e estabelecimentos, bem como a monitorização dos medicamentos no mercado, por meio de informações decorrentes do sistema de vigilância de medicamentos pós-comercialização, a denominada farmacovigilância. Para o exercício desta competência foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma autarquia² sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, criada pela Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, extinguindo a Secretaria de Vigilância Sanitária. (BRASIL, 1999a). A criação desta agência foi culminada pela necessidade de combate à falsificação de medicamentos e comprovação de eficácia e segurança dos medicamentos comercializados e representa um marco regulatório para registros de medicamentos no Brasil.

Dentre as ações iniciais da ANVISA de regulação de medicamentos, ressalta-se a publicação da regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos, Resolução no. 391, de 9 de agosto de 1999³, na qual foram estabelecidos os estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência para a demonstração da segurança, eficácia e qualidade dos mesmos e as regras para prescrição e dispensação, contemplando a intercambialidade entre os medicamentos de referência e suas versões genéricas (BRASIL, 1999c; 2014d).

O processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária estabelecidos pela ANVISA, não só na avaliação documental do produto, mas também no cumprimento de Boas Práticas de Fabricação, verificados por meio de atividades regulares e sistemáticas de inspeção e fiscalização nas unidades fabris.

A fiscalização e acompanhamento da qualidade dos produtos colocados no comércio e adquiridos pelos serviços de saúde são certificados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analítico (REBLAS) por meio de análises fiscais, caracterizadas pela

² A natureza de autarquia especial conferida à Agência é caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira.

³ atual Resolução-RDC no. 60, de 10 de outubro de 2014 (BRASIL, 2014d).

coleta de produtos no mercado e análise padronizada para cada produto. Adicionalmente, por meio do sistema de farmacovigilância, a ANVISA monitora os medicamentos na fase de pós-comercialização. As empresas encaminham relatórios periódicos com relatos de eventos adversos relacionados aos seus produtos ocorridos na população exposta. Estes dados alimentam um banco de dados nacional, que também faz parte de um banco internacional, que contribuem para restringir o uso ou retirar produtos do mercado que demonstrem ser inadequados ou prejudiciais ao uso.

A melhoria da oferta e a garantia de acesso da população a medicamentos genéricos de qualidade garantida por si só não levam necessariamente à melhoria da saúde da população. É necessário também promover o uso racional por meio de processo educativo sobre os riscos da automedicação, da interrupção e da troca da medicação prescrita e a necessidade da receita médica para a dispensação de medicamentos tarjados para dos usuários ou consumidores, bem como as atividades dirigidas aos profissionais prescritores dos produtos e aos dispensadores. De acordo com as normas vigentes, os farmacêuticos responsáveis pelos estabelecimentos comerciais são os únicos que podem dispensar os medicamentos prescritos e realizar a intercambialidade entre os medicamentos, quando não houver restrição por parte do prescritor.

O resultado dos esforços para a promoção dos medicamentos genéricos reflete-se em números: de 03 de fevereiro de 2000, data da concessão de registro dos primeiros genéricos, até 03 de Agosto de 2016, 144 empresas registraram na ANVISA 3.800 medicamentos genéricos de aproximadamente 445 fármacos, representando 30% dos medicamentos comercializados no país. Os medicamentos de uso oral representam 68,65% dos produtos registrados (ANVISA, 2016h; 2016i).

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica foi estabelecida pelo Ministério da Saúde com a publicação da Resolução no. 338, de 06 de maio de 2004 e é parte integrante da Política Nacional de Saúde. A Assistência Farmacêutica “é um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde”, tanto individual como coletivo, “garantindo os princípios da universalidade, integralidade e equidade” estabelecidos pela Constituição Brasileira. O medicamento é o insumo essencial e a assistência farmacêutica visa o acesso e o seu uso racional. Este conjunto de ações “envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de

medicamentos e insumos, bem como as ações de seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação e farmacovigilância” (BRASIL, 2004c).

De acordo com Aith (2007), o financiamento das ações e serviços públicos de saúde no Brasil estabelecido pela Constituição Federal, provém de vinculação orçamentária da União, do Estado e do Distrito Federal e das transferências constitucionais feitas pela União aos Estados e pela União aos Municípios.

A Portaria GM no 698, de 30 de março de 2006 (atual Portaria no. 204, de 29 de janeiro de 2007) (BRASIL, 2006b; 2007a), define que os recursos federais destinados ao custeio de ações e serviços de saúde são organizados e transferidos na forma de blocos de financiamento, os quais são constituídos por componentes, conforme as especificidades de suas ações e os serviços de saúde pactuados. Foram criados os seguintes blocos de financiamento:

- I - Atenção Básica;
- II - Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar;
- III - Vigilância em Saúde;
- IV - Assistência Farmacêutica;
- V - Gestão do SUS.

O bloco de financiamento para a Assistência Farmacêutica é constituído por três componentes:

I - Componente Básico da Assistência Farmacêutica - medicamentos e insumos essenciais associados aos programas de assistência primária (como insulina humana, pílulas e diafragmas), aos programas de hipertensão e diabetes, asma e rinite, além dos programas de saúde mental, saúde da mulher, alimentação e nutrição e combate ao tabagismo. O financiamento deste componente é de responsabilidade das três esferas de governo.

II - Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica - controle de endemias, como tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, doença de Chagas e outras doenças endêmicas, de abrangência nacional ou regional; antirretrovirais do programa DST/Aids, sangue e hemoderivados, e imunobiológicos. O financiamento e o fornecimento de medicamentos, produtos e insumos para os Programas Estratégicos são de responsabilidade do Ministério da Saúde.

III - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - medicamentos de elevado valor unitário para o tratamento de doenças específicas que atingem um número limitado de pacientes, os quais, na maioria das vezes, são utilizados por períodos prolongados, como doença de gaucher, doença de parkinson, alzheimer, hepatite B e C, pacientes renais crônicos, transplantados, portadores de asma grave, anemia, entre outras. O acesso desta população aos medicamentos é garantido mediante pactuação entre a União, Estados, Distrito Federal e Municípios. Os medicamentos deste componente são divididos em três grupos de acordo com características, responsabilidades e formas de organização distintas estabelecidas na Portaria no. 1554, de 30 de julho de 2013 e o financiamento está diretamente relacionado ao grupo.

Para o ano de 2016 a Assembleia Legislativa de São Paulo aprovou o orçamento para a saúde na ordem de R\$ 21,3 bilhões, sendo R\$ 1,7 bilhão para a aquisição de medicamentos (SÃO PAULO, 2015).

O artigo 37 da Constituição Federal determina que:

XXI - ressalvados os casos especificados na legislação, as obras, serviços, compras e alienações serão contratados mediante processo de licitação pública que assegure igualdade de condições a todos os concorrentes, com cláusulas que estabeleçam obrigações de pagamento, mantidas as condições efetivas da proposta, nos termos da lei, o qual somente permitirá as exigências de qualificação técnica e econômica indispensáveis à garantia do cumprimento das obrigações (CONSTITUIÇÃO FEDERAL (BRASIL, 1988), artigo 37).

As modalidades de licitação para compra mais recomendadas para o serviço público são o Pregão e o Sistema de Registro de Preço. Em ambos os casos, não dependem de limites de valores estabelecidos de aquisição, ou seja, a compra pode ser realizada em qualquer quantidade e valor.

O pregão é realizado por meio presencial (pregão presencial) ou por meio eletrônico (pregão eletrônico), neste último caso, para que os fornecedores possam participar de sessão pública realizada a distância por meio de sistema que promova a comunicação pela internet. O pregão eletrônico é regulamentado pelo Decreto no. 5.450, de 31 de maio de 2005. (BRASIL, 2002; 2005)

O Sistema de Registro de Preços, regulamentado pelo Decreto no. 7.892, de 23 de janeiro de 2013, é realizado na modalidade de concorrência⁴, do tipo menor preço⁵, ou na modalidade de pregão (BRASIL, 2013). O Sistema de Registro de Preços é um conjunto de procedimentos para registro formal de preços relativos à prestação de serviços e aquisição de bens, para contratações futuras que pode ser adotado nas seguintes hipóteses:

- I - quando, pelas características do bem ou serviço, houver necessidade de contratações frequentes;
- II - quando for conveniente a aquisição de bens com previsão de entregas parceladas ou contratação de serviços remunerados por unidade de medida ou em regime de tarefa;
- III - quando for conveniente a aquisição de bens ou a contratação de serviços para atendimento a mais de um órgão ou entidade, ou a programas de governo; ou
- IV - quando, pela natureza do objeto, não for possível definir previamente o quantitativo a ser demandado pela Administração.

Visando a otimização do uso dos recursos públicos, as compras podem ser realizadas de forma centralizadas ou descentralizadas. De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2006d), as compras centralizadas possibilitam maior economia de escala, asseguram maior cumprimento de normas legais e sanitárias; exigem recursos humanos com conhecimentos mais especializados; evita-se comprar medicamentos não incluídos na relação de medicamentos essenciais, compras fracionadas e de pequenos volumes em quantidades e recursos. Ao passo que, as compras descentralizadas só apresentam vantagens se forem adquiridas quantidades significativas e bem planejadas: compras anuais, com entregas programadas, ou feitas por Sistema de Registro de Preços e/ou Pregão. Compras

⁴ Concorrência é a modalidade de licitação estabelecida pela Lei no. 8.666, de 21 de junho de 1993. Na fase inicial de habilitação preliminar, os interessados devem comprovar que possuem os requisitos mínimos de qualificação exigidos no edital para execução de seu objeto (BRASIL, 1993).

⁵ Tipo de licitação na qual o critério de seleção da proposta mais vantajosa para a Administração determinar que será vencedor o licitante que apresentar a proposta de acordo com as especificações do edital ou convite e ofertar o menor preço. Além deste tipo temos ainda: - a de melhor técnica; a de técnica e preço; a de maior lance ou oferta (BRASIL, 1994).

em pequenas quantidades e feitas de forma segmentada não apresentam vantagens.

A adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor é de competência da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED (BRASIL, 2003a; 2003b).

A CMED é responsável pela aprovação do preço Fábrica (PF) proposto pelo titular do registro. O PF é o preço máximo permitido a ser praticado nas vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias e órgãos públicos. O PF permitido para os medicamentos genéricos, como definidos pela Resolução CMED no. 2, de 5 de março de 2004, não pode ser superior a 65% do preço o do medicamento de referência correspondente (BRASIL, 2004b).

O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, na venda para o consumidor, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio, que gira em torno de 30%. O PMC também é estabelecido pela CMED, assim como o seu reajuste anual (BRASIL, 2003c).

A Secretaria-Executiva da CMED disponibiliza a Lista de preços de medicamentos com o PF e o PMC (ANVISA, 2016k). Adicionalmente, as Farmácias e Drogarias estão obrigadas a manter à disposição do consumidor revistas especializadas na publicação dos preços de medicamentos.

O Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), que é um desconto mínimo obrigatório, deve ser aplicado nas vendas de medicamentos realizadas pelas distribuidoras e empresas produtoras de medicamentos para a União, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios. A aplicação do CAP sobre o PF resulta no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) (BRASIL, 2006a; 2011c).

O CAP é calculado a partir da média da razão entre o índice do PIB per capita do Brasil e os índices do PIB per capita da Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal, ponderada pelo PIB. Este índice foi extraído do Relatório do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) das Nações Unidas e é atualizado anualmente (ANVISA, 2016l).

O valor do CAP definido para o ano de 2016 foi fixado em 18% por meio do Comunicado no 06, de 14 de junho de 2016 (BRASIL, 2016).

Apesar de regulado o preço dos medicamentos, os medicamentos genéricos é que obriga o mercado a se autorregular. É possível encontrar medicamentos genéricos nas drogarias com desconto de até 90% sobre o PF.

2.2 MEDICAMENTOS GENÉRICOS

2.2.1 CONCEITOS

Bioequivalência

Consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (BRASIL, 1999b).

Biodisponibilidade relativa

É o quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo (BRASIL, 2003d; 2014d).

Biodisponibilidade

Indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (BRASIL, 1999b).

Estudo de Equivalência Farmacêutica

É o conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos (BRASIL, 2010a).

Equivalentes farmacêuticos

São medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopeia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (BRASIL, 1999c; 2014d).

Equivalência terapêutica

Dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro* (BRASIL, 2007b).

Medicamento Genérico

Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (BRASIL, 1999b).

Medicamento Similar

Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999b).

Denominação Comum Internacional (DCI)

Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde (BRASIL, 1999b).

Denominação Comum Brasileira (DCB)

Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária (BRASIL, 1999b).

Medicamento de Referência

Produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 1999b).

Produto Farmacêutico Intercambiável

Equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança (BRASIL, 1999b).

2.2.2 REGISTRO

Em fevereiro de 1999, a ANVISA publicou sua primeira norma técnica para registro de medicamentos, a Resolução no. 391, de 9 de agosto de 1999, atual Resolução-RDC no. 60, de 10 de outubro de 2014, na qual foram estabelecidos os critérios e as condições para o registro e o controle de qualidade dos medicamentos genéricos (BRASIL, 1999c; 2014d).

De forma geral, a concessão do registro de medicamentos, é necessária a certificação de boas práticas de fabricação e a comprovação qualidade, eficácia e segurança do produto por meio de documentação relativa ao desenvolvimento do produto, ao(s) insumo(s) farmacêutico(s) empregado(s), ao processo de produção, ao controle de qualidade dos produtos, a bula e rotulagem do produto e aos estudo de estabilidade do medicamento, bem como, aos relatórios dos estudos clínicos e não clínicos realizados para a comprovação *in vivo* da segurança e da eficácia do produto em questão (figura 1).

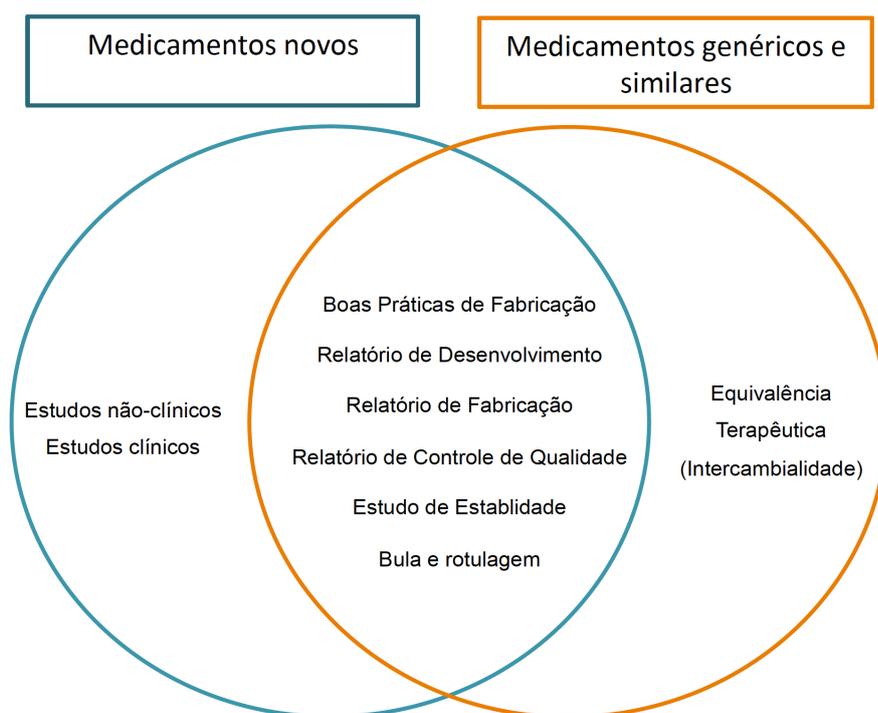


Figura 1 - Requisitos regulatórios para registro de medicamentos na ANVISA

Para comprovação de segurança e eficácia dos medicamentos genéricos é necessário comprovar a equivalência terapêutica com o correspondente medicamento de referência, o que os tornam intercambiáveis.

Os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência⁶ foram adotados pela ANVISA como estudos *in vitro* e *in vivo* para comprovar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos administrados por via extravascular, garantindo a equivalência terapêutica entre o medicamento genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência, permitindo assim a intercambialidade entre ambos. No entanto, para algumas formas farmacêuticas como os adesivos transdérmicos ou suspensões otológicas, oftálmicas, e as nasais, a equivalência terapêutica pode ser demonstrada também por estudo farmacodinâmico ou clínico, em função da quantidade de fármaco disponível na corrente circulatória após administração do mesmo. Adicionalmente, os ensaios *in vivo* de bioequivalência podem ser dispensados para:

- solução aquosa para uso oral, parenteral, otológico, oftálmico, nasal; solução oleosa parenteral; pós para reconstituição que resultam em soluções aquosas; medicamentos de aplicação tópica não destinados a efeitos sistêmicos; medicamentos de fármacos com ação local no trato gastrointestinal de uso oral (BRASIL, 2011d; ANVISA, 2016g).
- diferentes dosagens de um medicamento, neste caso, um estudo de bioequivalência realizado com uma das dosagens pode isentar a demais. A definição da dosagem a ser empregada no estudo de bioequivalência e a dispensa de estudos para as demais dependem da linearidade

⁶ Os estudos de bioequivalência foram adotados nos Estados Unidos por uma decisão da Corte Federal como uma forma de acelerar a disponibilização dos medicamentos genéricos no mercado. Inicialmente as versões genéricas dos fármacos inovadores aprovados depois de 1962, ano que simboliza o marco para a comprovação de segurança e eficácia para obtenção de registro, podiam utilizar os dados de segurança e eficácia publicados em literatura científica. Na ausência de tais dados, assim como para os fármacos novos, teriam que comprovar a segurança e eficácia por meio de “estudos clínicos adequados e bem controlados” (2006 apud SOKAL; GERSTENBLITH, 2010). E o registro do medicamento poderia levar muitos anos, na época entre seis a nove para pesquisa e em torno de dois anos para aprovação. Após muitas discussões foi estabelecido um processo abreviado para o registro de versões genéricas de fármacos já registrados, para os quais não são requeridos os estudos já realizados pelo medicamento inovador para comprovação de segurança e eficácia do fármaco. As cópias genéricas de fármacos aprovados deveriam demonstrar a equivalência terapêutica ao medicamento de referência, ou seja, demonstrar que não há diferença significativa na quantidade de fármaco que se torna disponível no local de ação ou na corrente sanguínea após a administração dos mesmos. Para esta demonstração os estudos de bioequivalência foram eleitos (SOKAL; GERSTENBLISH, 2010).

farmacocinética do fármaco e da proporcionalidade de formulação entre as diferentes dosagens. Neste caso, tanto os medicamentos de liberação imediata, como os de liberação modificada devem estar na mesma forma farmacêutica, produzidos pelo mesmo fabricante e no caso de liberação modificada, devem ter o mesmo mecanismo de liberação (BRASIL, 2011d).

- medicamentos orais de liberação imediata de fármacos que constam na Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica. O sistema de classificação biofarmacêutica é baseado nas características de permeabilidade e solubilidade do fármaco: para os fármacos de alta permeabilidade e alta solubilidade que não apresentam problemas de dissolução no trato gastrointestinal e tampouco de permeação através das membranas biológicas, a bioisenção é prevista (BRASIL, 2011d; 2014b).

Além destes, os medicamento de referência é bioisento caso seja registrado também como medicamento genérico, mas devem ser apresentados os laudos analíticos do produto emitido por laboratórios de equivalência farmacêutico certificado pela ANVISA.

A norma técnica determinou ainda os critérios para prescrição e dispensação dos medicamentos genéricos. Para a prescrição na rede pública os profissionais obrigatoriamente devem adotar a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI). Nos serviços privados de saúde, o profissional tem a liberdade de escolha, por denominação genérica (DCB ou DCI) ou pelo nome comercial. A decisão pela não intercambialidade de sua prescrição deve ser manifestada por escrito, de próprio punho, pelo prescritor (BRASIL, 1999c; 2007b; 2007c).

Na dispensação do medicamento ao paciente, o ato da substituição do medicamento de referência prescrito por medicamento genérico correspondente, é permitida somente ao profissional farmacêutico. Nos casos de prescrição pela denominação genérica, a dispensação poderá ser do medicamento de referência ou genérico (BRASIL, 2007b; 2007c).

Os medicamentos genéricos são identificados pela tarja amarela que consta na embalagem do produto na qual se lê "Medicamento Genérico" e são denominados pelo correspondente princípio ativo (figura 2).



Figura 2 - Identidade visual dos medicamentos genéricos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, entre 1999 e 20--?)

Em 2003, foram publicadas as regulamentações técnicas para o registro de Medicamentos Similares (BRASIL, 2003e), atual Resolução-RDC no. 60, de 10 de outubro de 2014 (BRASIL, 2014d) e para a Adequação de Medicamentos já registrados, antes de 1º. de dezembro de 2003 (BRASIL, 2003e). A partir de então, os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência passaram também a serem exigidos para comprovação de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos similares. Os estudos de bioequivalência para medicamentos similares passaram a ser denominados de estudos de biodisponibilidade relativa. Para o registro dos medicamentos similares até 2003, não havia a exigência de estudos *in vivo* para comprovação de eficácia e segurança. Os medicamentos similares, também chamados de genéricos com marca, foram favorecidos pelo não reconhecimento da Lei Internacional de Patentes por parte do governo federal e registrados no Ministério da Saúde de forma cartorial de 1976 até a criação da ANVISA em 1999 (BRASIL, 1976; 1999a; JATENE et al., 2002; ARAÚJO et al., 2010).

A adequação dos medicamentos já registrados antes da publicação da norma técnica foi realizada em duas etapas distintas contadas a partir de 1º. de dezembro de 2003 e com base nas datas de renovação do registro de cada produto, a qual ocorre a cada 5 anos. Na primeira solicitação de renovação de registro do produto as empresas tiveram que apresentar o estudo de equivalência farmacêutica, para garantir a equivalência farmacêutica de seu produto em relação ao medicamento de referência. Na seguinte solicitação de renovação de registro, apresentaram o estudo de bioequivalência, comprovando que o medicamento genérico possui a mesma biodisponibilidade do medicamento de referência (BRASIL, 2003e).

Paralelamente, os fármacos antimicrobianos e de estreita faixa terapêutica por serem mais críticos em relação a eficácia e segurança, tiveram o prazo de 1 ano, a contar a partir de 1º. de dezembro de 2003, independentemente da data de renovação de registro, para apresentarem a equivalência farmacêutica e o estudo de bioequivalência (BRASIL, 2003e).

A estimativa da ANVISA era de que até 1º de dezembro de 2014, todos os medicamentos no mercado tivessem comprovado sua eficácia e segurança, visto que aqueles que não conseguissem a comprovação, teriam seus registros caducados. Entretanto, na prática isso não foi possível, pois a ANVISA verificou que alguns medicamentos de referências indicados pela mesma, usando o critério de ordem cronológica de registro, não tinham comprovado a segurança e eficácia por meio de estudos *in vivo*. Desta forma, foi publicada a Resolução-RDC no. 35, de 15 de junho de 2012 com os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência (BRASIL, 2012c). A partir desta, os medicamentos que não atendiam os requisitos estabelecidos foram excluídos da lista e os titulares de registro interessados na manutenção dos mesmos como medicamentos de referência puderam manifestar tecnicamente a intenção de sua permanência. O prazo para adequação foi acordado com base em um cronograma para a adequação apresentado pelo titular e estes fazem parte da Lista de Medicamento de referência em avaliação. Para alguns medicamentos similares, a exclusão do medicamento de referência impactou no seu prazo de adequação, o principal motivo foi a ausência de outro medicamento de referência que atendesse os requisitos estabelecidos, quer seja um novo indicado ou aquele em adequação. Dentre esses medicamentos similares impactados, haviam medicamentos

inovadores que obtiveram no passado o seu registro cronologicamente após a sua cópia, visto que era um processo cartorial, e estas cópias foram designadas como medicamento de referência. Alguns destes medicamentos inovadores tiveram que aguardar ou ainda estão aguardando a deliberação final da ANVISA para a definição da adequação necessária para a regularização de seu registro. Parte destes medicamentos similares não adequados estão no mercado por meio de mandado de segurança acionados pelas empresas.

Partindo do pressuposto que todos os similares são bioequivalentes a seus medicamentos de referência, assim como os medicamentos genéricos, a ANVISA publicou a Resolução-RDC n. 58, de 10 de outubro de 2014 (BRASIL, 2014c), preconizando que a empresa detentora do registro do medicamento similar deverá manifestar a intenção de tornar o medicamento similar intercambiável com o medicamento de referência e se adequar a norma técnica. A identificação da intercambialidade do medicamento consta na bula do produto com a seguinte frase obrigatória: "MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA".

Para as empresas interessadas no registro simultâneo do mesmo produto como medicamento genérico e similar, com base nos mesmos documentos técnicos e estudos realizados, a ANVISA publicou a Resolução – RDC no. 31, de 29 de maio de 2014 que simplifica o procedimento de registro dos mesmos. A petição de registro é única para cada categoria, entretanto, uma delas será identificada como petição primária matriz, na qual constarão todas as informações necessárias à solicitação de registro de um medicamento e a outra será identificada como petição primária clone, que é uma petição simplificada vinculada ao relatório técnico e clínico da petição primária matriz podendo divergir exclusivamente no nome de medicamento, layout de embalagem e nas informações legais presentes na bula e na rotulagem (BRASIL, 2014a).

Após a concessão do registro a ANVISA monitora a qualidade, eficácia e segurança dos produtos por meio do sistema de farmacovigilância. A farmacovigilância é definida pela ANVISA como "a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos" (BRASIL, 2009).

A ANVISA recebe, das detentoras do registro, relatórios periódicos de notificações de eventos adversos relacionados aos produtos recebidas de profissionais de saúde e pacientes. A periodicidade de notificação está condicionada ao tempo de comercialização do produto e a gravidade do evento adversos. Além das indústrias farmacêuticas, a ANVISA recebe notificações de eventos adversos de profissionais de saúde, de instituições participantes do Programa Hospitais Sentinelas e de farmacêuticos do Programa Farmácias Notificadoras do Estado de São Paulo, que foi criada com a parceria da ANVISA, Centro de Vigilância Sanitária e Conselho Regional de Farmácia, ambas do Estado de São Paulo (STORPIRTIS; FREITAS; JUBRAM, 2016).

A Rede Sentinela faz parte do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVG), e os hospitais sentinelas representam uma estratégia adicional para integrar a monitoração de medicamentos à prática clínica, visando melhores produtos no mercado e mais segurança e qualidade para pacientes e profissionais de saúde. Em 2012, a Rede Sentinela era composta por 190 instituições (STORPIRTIS; FREITAS; JUBRAM, 2016; BRASIL, 2012).

Além das reações adversas a medicamentos, os eventos adversos causados por desvios da qualidade de medicamentos, a inefetividade terapêutica, os erros de medicação, o uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro, o uso abusivo, as intoxicações e as interações medicamentosas são aspectos importantes para a farmacovigilância (STORPIRTIS; FREITAS; JUBRAM, 2016; BRASIL, 2012).

Cabe aos profissionais de saúde contribuírem com os relatos de eventos adversos causados pelos medicamentos e desvios de qualidade do produto para que a ANVISA possa monitorar a qualidade, eficácia e segurança dos produtos disponíveis no mercado, uma vez que os estudos clínicos realizados para a comprovação de segurança e eficácia do produto para o registro do mesmo, empregaram uma amostra reduzida da população com a doença, e os pacientes foram criteriosamente selecionados para que fossem portadores apenas da doença em estudo em sua fase alvo e que não utilizassem medicação concomitante. Assim, o uso do medicamento comercializado por um número bem maior de pacientes, com doenças e tratamentos concomitantes podem desencadear eventos adversos desconhecidos e ineficácia de tratamento. Até mesmo para as reações adversas

conhecidas, o medicamento pode apresentar uma frequência e intensidade diferente da estudada, que até aquele dado momento se mostraram-se esperadas.

2.2.3 ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Os primeiros estudos sobre absorção de compostos exógenos começaram a ser publicados no início do século XX. Em 1945, foram publicados dados importantes sobre a absorção das vitaminas a partir das formas farmacêuticas, dando origem aos termos disponibilidade fisiológica ou biodisponibilidade (STORPIRTIS; GAI, 2009).

Entre 1960 e 1970, sofisticadas técnicas analíticas tornaram possíveis mensurar fármacos e metabólitos em fluídos biológicos em concentrações tão baixas quanto poucos nanogramas por mililitro. E assim, os estudos foram adotados para investigar a biodisponibilidade relativa dos produtos comercializados.

Em 1974 foi criada o *Office of Technology Assessment (OTA)* para avaliar entre outros, a questão da bioinequivalência entre produtos de um mesmo fármaco. Foi promovido um painel de discussões intitulado Bioequivalência de Fármacos, para entender a equivalência química e terapêutica relacionada aos medicamentos. Neste painel, concluiu-se que as variações na biodisponibilidade do fármaco foram responsáveis por vários casos de falha terapêutica e que metodologia analítica estava disponível para a condução de estudos de biodisponibilidade em humanos. Elaboraram várias recomendações, e entre elas um esforço para identificar classes de fármacos para os quais a bioequivalência era crítica, sugerindo que reforçassem as normas para a disponibilização das informações de biodisponibilidade dos fabricantes para o FDA. Assim, em 1977, o Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador americano, publicou regulamentações preconizando a submissão dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos e os critérios para a realização dos mesmos. (MIDHA; MCKAY, 2009).

Ainda, de acordo com Midha e McKay (2009), o FDA geralmente recomenda os seguintes desfechos, por ordem de preferência: desfecho farmacocinético, desfecho farmacodinâmico, desfecho clínico, e desfecho *in vitro*.

No Brasil, os estudos de bioequivalência foram iniciados timidamente na área acadêmica e em 1999 os mesmos foram estabelecidos por norma técnica regulatória para comprovação de segurança e eficácia de medicamentos genéricos e tornaram-se importantes para o registro de medicamentos similares, algumas subcategorias de medicamentos novos, como nova forma farmacêutica, nova concentração, novas associações e nova via de administração e em alterações pós-registro que possam impactar na absorção *in vivo* do medicamento.

Segundo, Consiglieri e Storpirtis (2000), os estudos de bioequivalência têm como objetivo único “obter evidência de que não há diferença significativa entre a formulação em teste e a de referência”, garantindo desta forma a mesma segurança e eficácia do medicamento de referência, em geral o inovador, para o qual a segurança e eficácia foram demonstradas por estudos clínicos (DAVIT et al., 2013).

Os estudos de bioequivalência são realizados em um período de tempo reduzido em relação ao estudo clínico, normalmente de 4 a 6 meses, o que permite a chegada dos medicamentos genéricos ao mercado tão logo à expiração da proteção patentária do medicamento inovador e com preços no mínimo 35% menores em relação ao medicamento de referência contribuindo desta forma com o aumento do acesso da população aos medicamentos. Adicionalmente, o custo deste estudo é significativamente menor aos estudo clínicos, visto que o tamanho de amostra utilizado é de geralmente 24 voluntários sadios.

De acordo com a Resolução-RDC 56, de 10 de outubro de 2014, os estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa para fins de registro e pós-registro de medicamentos devem ser realizados em centros certificados pela ANVISA. A lista de centros de Bioequivalência e Biodisponibilidade está disponível no portal da ANVISA (ANVISA, 2016a).

O estudo de bioequivalência é realizado em três etapas distintas: a etapa clínica, a analítica e a estatística, apresentadas a seguir.

2.2.3.1 ETAPA CLÍNICA

É a etapa inicial do estudo, a qual compreende as seguintes atividades:

- desenvolvimento do protocolo do estudo;
- seleção e recrutamento dos voluntários sadios;
- internação dos voluntários sadios;
- administração dos medicamentos do estudo;
- coleta das amostras biológicas;
- exames pós-estudo e alta do estudo;
- separação das amostras;
- transporte das amostras coletadas para a realização da etapa analítica.

O protocolo é desenvolvido de acordo com as prerrogativas estabelecidas nas Resolução-RE no. 1.170, de 18 de abril de 2006, Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos, Resolução-RE no. 894, de 29 de maio de 2003, Guia para elaboração de protocolo de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, e Resolução-RE no. 898, de 29 de maio de 2003, Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BRASIL, 2006c; 2003g; 2003h).

O desenho de um estudo convencional é do tipo aberto, aleatório, cruzado, podendo ser em esquema de dose única. Os estudos de doses múltiplas não são, geralmente, recomendados, uma vez que estudos de dose única são mais sensíveis a diferenças nas formulações. Entretanto, podem ser utilizados nos casos em que, reconhecidamente, os mesmos reduzam a variabilidade intraindividual no processo de absorção do fármaco. O número de períodos de internação e de sequências de administração dos medicamentos do estudo são determinados em função do número de medicamentos em estudo, de forma a assegurar a validade estatística. Os períodos de administração dos medicamentos são separados por um intervalo de, no mínimo, sete meias-vida de eliminação do fármaco e/ou metabólito. Em um estudo cruzado, o voluntário serve como seu próprio controle (BRASIL, 2006c).

O tamanho da amostra deve ser definido com o objetivo de assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo e deve

contemplar possíveis *dropouts*. O número de voluntários pode ser calculado com base no coeficiente de variação dos parâmetros farmacocinéticos ASC e C_{max} do fármaco e no poder do teste, como estabelecidos pela Resolução-RE no. 898, de 29 de maio de 2003. Geralmente, são empregados 24 voluntários, não sendo permitido a realização de estudos com amostra inferior a 12 voluntários (BRASIL, 2006c; 3002h).

Os participantes do estudo são selecionados e recrutados através de avaliação clínica, composta por história médica e exame físico, exames clínicos laboratoriais e critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos para o estudo em questão. As mulheres realizam teste de gravidez antes de cada período de confinamento e no pós-estudo. A idade deve ser superior a 18 anos e devem ser capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Homens e mulheres são recrutados, entretanto a recomendação é que o número de homens e de mulheres seja distribuído igualmente entre as sequências de tratamento. O peso do voluntário deve estar dentro de um limite de variação de $\pm 15\%$ do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração altura e estrutura física. Deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem ser identificados (BRASIL, 2006c).

Caso o medicamento seja indicado para pacientes com características específicas de idade e sexo, o estudo deve ser integralmente realizado em voluntários com essas características e deve ser justificado cientificamente. No caso de estudos para contraceptivos, o estudo deve ser realizado com mulheres em idade fértil e limite de peso de $\pm 10\%$. Os medicamentos citotóxicos podem ser testados em voluntários saudáveis ou pacientes portadores estáveis da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo (BRASIL, 2006c).

O estudo é realizado por meio da quantificação do fármaco inalterado e/ou de seu metabólito ativo na circulação (sangue, plasma ou soro) ou na urina, quando justificado. Em geral, a conclusão sobre a bioequivalência entre os medicamentos deve ser baseada no fármaco inalterado. A escolha de outro analito que não o fármaco inalterado só é aceita quando a concentração deste último não puder ser adequadamente determinada por limitações analíticas ou devido à rápida

biotransformação. A Lista 2 - Analito para Estabelecimento da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência deve ser consultada para a elaboração do protocolo do estudo (BRASIL, 2006c; ANVISA, 2006f).

O estudo de bioequivalência na condição de alimentação são exigidos para: a) formas farmacêuticas orais de liberação prolongada ou controlada, adicionalmente ao estudo em jejum; b) formas farmacêuticas orais de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, quando houver indicação na Lista 1; c) formas farmacêuticas orais de liberação imediata cujos fármacos tenham a absorção influenciada pela presença de alimentos, resultando em alterações clinicamente significativas (BRASIL, 2006c). A Lista 1 - Forma de Administração, deve ser consultada para a elaboração do protocolo. A referida lista é atualizada constantemente (ANVISA, 2016e).

O cronograma de coleta das amostras deverá garantir a adequada caracterização do perfil plasmático do fármaco ou metabólito (concentração versus tempo), contemplando um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação dos mesmos. No caso de fármacos que apresentam meia-vida de eliminação longa (superior a 24 horas), poderá ser utilizado um cronograma de coletas alternativo, no mínimo de 72 horas, que possibilite a determinação da área sob a curva truncada (ASC_{0-72}), ou um estudo paralelo (BRASIL, 2006c).

A amostras biológicas (plasma, soro ou urina) devem ser transportadas de acordo com Boas Práticas de Laboratório (BPL) para preservar as características do material a ser analisado. Deve-se utilizar embalagem apropriada (certificada) de acondicionamento e transporte e a temperatura devem ser monitorada e registrada por equipamentos qualificados durante o período de transporte (BRASIL, 2006c).

A padronização nos tempos de jejum antes da administração dos medicamentos do estudo; do volume de água para administração de estudo, geralmente 200 mL; dos horários, composição e quantidade de alimentos servidos são imprescindíveis para o estudo.

Antes do início do estudo, o protocolo e o termos de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos e aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006c).

Adicionalmente, a comprovação de equivalência farmacêutica entre os medicamentos teste e o referência é pré-requisito para a realização do estudo de bioequivalência. A diferença máxima permitida de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência é de 5% (cinco por cento) (BRASIL, 2006c).

O estudo deve ser realizado em centros habilitados pela ANVISA e de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC).

Os voluntários sadios selecionados são internados na noite anterior a administração dos medicamentos com o objetivo de padronizar o tempo de jejum. A internação ocorre, geralmente, em dois períodos separados por intervalo, denominado *washout*. Os voluntários são divididos em dois grupos, de acordo com uma lista de randomização definida em protocolo e cada grupo receberá uma distinta sequência cruzada de tratamento - Sequência A: teste-referência e Sequência B: referência-teste - ou seja, no primeiro período recebem teste ou referência e no segundo período, os que receberam teste irão receber referência e vice-versa. Os medicamentos são administrados aos voluntários com volume de líquido padrão, geralmente 200 mL de água, para padronização do tempo de esvaziamento gástrico de acordo com a lista de randomização estabelecida em protocolo. A lista de randomização é gerada por programas estatísticos validados que visa “distribuir ao acaso a alocação” dos voluntários nos grupos de tratamento do estudo, “para reduzir os possíveis vieses” ou erros sistemáticos, como por exemplo “escolha do grupo de tratamento pelo voluntário” e a escolha do grupo de tratamento para cada voluntário pelo investigador (OLIVEIRA G.; OLIVEIRA, S.; BONFIM, 2006; FILHO; PINGRET, 2013).

Após a administração dos medicamentos, as amostras biológicas são coletadas de acordo com um cronograma de coleta estabelecido em protocolo. As amostras biológicas são separadas e armazenadas em duplicata por questões de segurança. O congelamento das amostras é realizado sob condições validadas para o fármaco em estudo e transportadas de acordo com as Boas Práticas de Laboratório - BPL.

Todos os eventos adversos relatados pelos voluntários são registrados na folha para relato de evento adverso, integrante do formulário de registro clínico. Os mesmos são transcritos para o relatório clínico do estudo e reportados para a

ANVISA em um relatório mensal de produtividade dos centros de bioequivalência (MANFIO, 2009). Se houver eventos adversos sérios, os mesmos são notificados imediatamente para o patrocinador do estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa e para a ANVISA, dentro dos prazos estabelecidos pela Resolução-RDC no. 4, de 10 de fevereiro de 2009 (BRASIL, 2009a) Todos os eventos são acompanhados até o desfecho.

Após cada período de internação ou confinamento, os voluntários são avaliados por um médico e após 10 a 30 dias do último período de internação, os voluntários passam por exames clínicos e laboratoriais para receberem a alta do estudo. Se, porventura, algum voluntário apresentar parâmetro(s) clínico(s) ou laboratorial(is) alterado(s), o mesmo será acompanhado até o seu desfecho.

2.2.3.2 ETAPA ANALÍTICA

A etapa analítica dos estudos de bioequivalência compreende a quantificação do fármaco nas amostras biológicas por um método desenvolvido e validado previamente. A quantificação das amostras deve ser realizadas de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais e com os requisitos preconizados pela Resolução-RDC no. 27, de 17 de maio de 2012 que estabelece os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos (BRASIL, 2006c; 2012b).

A validação total do método analítico deve conter os ensaios de precisão, exatidão, curva de calibração, efeito residual, efeito matriz, seletividade e estabilidade, conforme as especificações de cada ensaio. Adicionalmente, devem ser avaliados a interferência de metabólitos, fármacos de uso concomitante, produtos de degradação formados durante o preparo da amostra, nicotina, cafeína e outros possíveis interferentes (BRASIL, 2012b).

Os estudos de estabilidade do analito (fármaco ou metabólito) nos líquidos biológicos devem reproduzir as condições de armazenamento e manuseio das

amostras, garantindo a integridade do analito na matriz escolhida desde o momento da coleta até sua análise.

Os métodos mais utilizados para quantificação do fármaco em líquido biológico de estudos de bioequivalência são os cromatográficos (BRASIL, 2006c; 2012b), que devem ser descritos detalhadamente na forma de protocolo ou procedimento operacional padrão (POP). A principal técnica empregada é a de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou *high performance liquid chromatography* - HPLC) e em menor escala a cromatografia gasosa (GC, *gas chromatography*), bem como os imunoenaios (radioimunoensaio, enzimaensaio) (PORTA; KANO, 2009).

Os valores de concentração plasmáticas do fármaco nas amostras dos voluntários, possibilitam a construção das curvas de concentração plasmática *versus* tempo tanto para o medicamento teste quanto para o de referência, das quais serão obtidos os parâmetros farmacocinéticos que após análise estatística, vão definir a bioequivalência entre os produtos avaliados (PORTA; KANO, 2009; BRASIL, 2006c).

Os critérios adotados para reanálise das amostras devem constar no protocolo de validação, entretanto são permitidas a reanálise de não mais que 20% das amostras. Da mesma forma, os critérios para reintegração dos cromatogramas, devem ser estabelecidos no protocolo (BRASIL, 2006c).

2.2.3.3 ETAPA ESTATÍSTICA

A etapa estatística tem início na elaboração do protocolo do estudo para determinar o desenho do estudo e tamanho adequado da amostra para avaliar a bioequivalência entre medicamentos de um mesmo fármaco em questão e definir a lista de randomização para administração dos medicamentos. Além destes, faz parte desta etapa o planejamento do tratamento estatístico aos dados que serão obtidos das amostras dos voluntários.

A partir dos valores de concentração plasmática das amostras, serão obtidas uma curva de concentração plasmática *versus* tempos para o medicamento teste e outra para o referência, para cada um dos voluntários sadios do estudo.

Para cada curva de concentração plasmática *versus* tempos são determinados os parâmetros farmacocinéticos (BRASIL, 2006c):

Para esquema de única dose

- área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo, calculada pelo método trapezoidal, do tempo zero ao tempo t (ASC_{0-t}), onde t é o tempo relativo à última concentração do fármaco determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação);
- a área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC_{0-inf}), onde $ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + C_t/k$, onde C_t é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação) e k é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC_{0-t} deve ser igual ou superior a 80% da ASC_{0-inf} , exceto nos casos em que se utiliza ASC truncada;
- pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente, sem interpolação dos dados;
- meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco e/ou metabólito também deve ser determinada, embora não haja necessidade de tratamento estatístico.

Para esquema de múltipla dose

- ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (τ) no estado de equilíbrio;
- C_{max} e T_{max} , obtidos sem interpolação de dados; concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio;
- concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_{0-t}/\tau$);
- grau de flutuação no estado de equilíbrio.

Os parâmetros farmacocinéticos fundamentais para determinação da

bioequivalência entre os medicamentos são: ASC_{0-t} que representa a extensão e C_{max} que representa a velocidade de absorção do fármaco juntamente com o respectivo T_{max} (LOWANDE; CRISTOFOLETTI, 2009).

A comparação entre os produtos é realizada com os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} transformados em logaritmo natural, uma vez que, em geral, a distribuição dos dados transformados se aproxima mais a uma distribuição normal em relação aos dados originais (LOWANDE; CRISTOFOLETTI, 2009; BRASIL, 2006c).

Deve ser realizada a análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e C_{max} transformados para avaliar os efeitos de sequência, de voluntário dentro da sequência, período e tratamento e a construção de um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos teste e referência, para os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} . O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros: (ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} referência e C_{max} teste/ C_{max} referência). A construção do IC é baseado no quadrado médio residual da ANOVA. O parâmetro T_{max} será analisado como diferença individual (= teste - referência), construindo-se IC de 90%, utilizando-se teste não paramétrico. O método baseado em IC é equivalente ao procedimento de dois testes unicaudais correspondentes com a hipótese nula de bioequivalência, com nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$). Ao final, dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas (ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} referência e C_{max} teste/ C_{max} referência) forem maiores que 80% e menores que 125% (BRASIL, 2006c).

Para fármaco de alta variabilidade ($CV>30\%$), o método de bioequivalência média escalar é aceito pela ANVISA para avaliar o parâmetro farmacocinético C_{max} . Este método adota um desenho semi replicado (3 sequências e 3 períodos com replicação do medicamento referência) e os limites de aceitação para a bioequivalência são estabelecidos de acordo com coeficiente de variação (CV) obtido para o medicamento de referência, podendo ser ampliado para o máximo de 69,84 – 143,19% (EMA, 2010).

2.2.4 INTERCAMBIALIDADE

Quando dois medicamentos de um mesmo fármaco, na mesma concentração e forma farmacêutica são considerados bioequivalentes significa que ambos são equivalentes farmacêuticos com o mesmo potencial de proporcionar efeito terapêutico e de gerar eventos adversos, portanto, terapeuticamente equivalentes, assim os mesmos podem ser intercambiáveis. No Brasil, a intercambialidade só é permitida entre medicamento de referência com o seu correspondente medicamento genérico ou medicamento similar intercambiável e vice versa.

Medicamentos genéricos e similares contendo o mesmo fármaco e comprovadamente bioequivalentes ao mesmo medicamento de referência não serão, necessariamente, bioequivalentes entre si (figura 3) (KARALIS; BIALER; MACHERAS, 2013; MIDHA; RAWSON; HUBBARD, 1998). O racional é válido para os similares de um mesmo fármaco de fabricantes diferentes e para genéricos e similares de um mesmo fármaco de fabricantes diferentes.

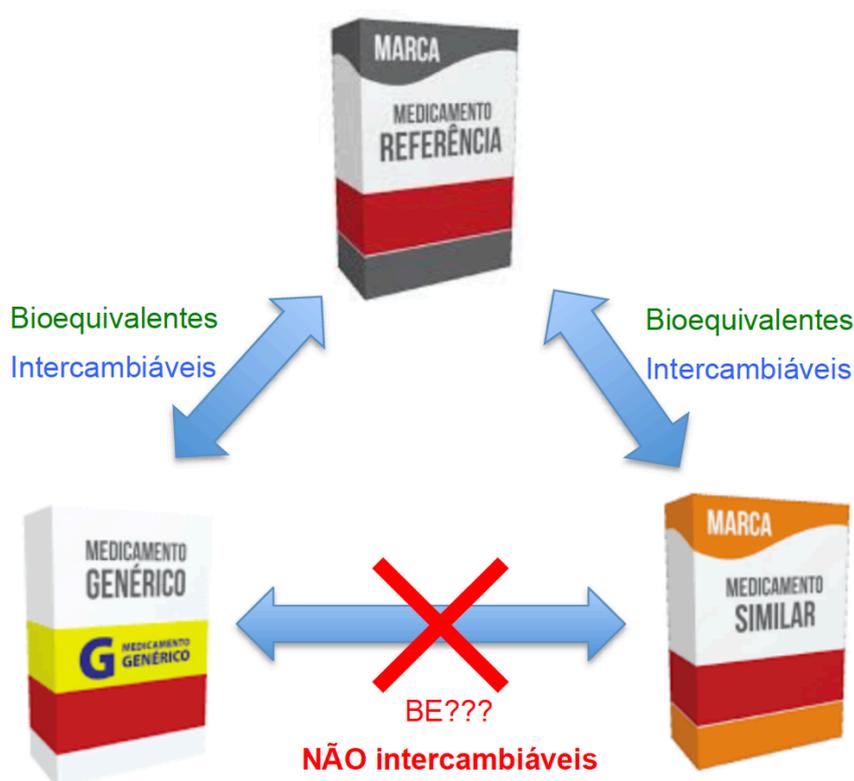


Figura 3 - Intercambialidade entre medicamentos

Um medicamento genérico e similar de um mesmo fármaco, na mesma forma farmacêutica e mesma concentração fabricados pela mesma empresa são intercambiáveis, pois trata-se de um mesmo produto comercializado em embalagens distintas.

A intercambialidade pode ser abordada como *prescribability* e *switchability* de medicamentos. O termo *prescribability* refere-se como uma escolha do fármaco apropriado dentre os disponíveis pelo prescritor para o paciente pela primeira vez. Já o termo *switchability* refere-se a substituição de medicamento por um medicamento alternativo para o mesmo paciente que já está em tratamento e para o qual a dose do medicamento tenha sido ajustada para um nível estável, eficaz e seguro (CHOW E LIU, 2009; WILLIAMS et al., 2002).

Extrapolando esta abordagem para os medicamentos intercambiáveis, a *prescribability* é a escolha de um dentre os medicamentos disponíveis para um paciente virgem de tratamento (HAUCH e ANDERSON, 1994; KARALIS et al, 2010). No Brasil, se prescrito um medicamento de referência a dispensação poderá ser do medicamento de referência ou seu correspondente medicamento genérico ou similar intercambiável, ou ainda, se prescrito pela DCB a dispensação poderá ser do medicamento de referência ou de um medicamento genérico ou, ainda, de um similar intercambiável.

No caso da *switchability*, Karalis et al. (2010) aborda como a substituição do medicamento em uso pelo paciente por outra formulação com o mesmo fármaco e que não tenha necessariamente comprovada a bioequivalência entre os mesmos, embora ambos sejam bioequivalentes ao medicamento de referência.

A bioequivalência comprova a equivalência e não uma igualdade matemática entre as formulações (KARALIS; BIALER; MACHERAS et. al., 2013; DAVIT; BRADDY; CONNER, 2013). A bioequivalência é concluída quando o Intervalo de Confiança de 90% para as razões de ASC e C_{max} entre teste e referência estiverem dentro dos limites mínimo de 80% e máximo de 125% (figura 4). Este intervalo permite uma diferença de 20% entre as formulações, que pode ser aumentada no caso de dois medicamentos genéricos de um mesmo fármaco com as razões das médias dos parâmetros farmacocinéticos em extremos opostos do intervalo.

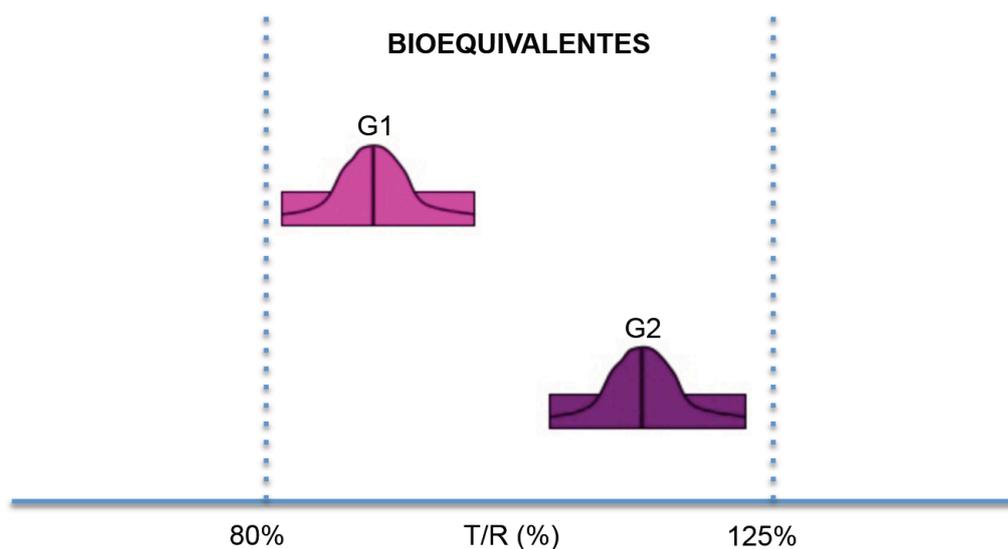


Figura 4 – Intervalo de Confiança 90% (80% - 125%) para Bioequivalência

A relevância da bioequivalência entre medicamentos é influenciada pela variabilidade farmacocinética e pela amplitude da faixa terapêutica, conforme descrito por Shah et al. (1996) e demonstrada na figura 5.

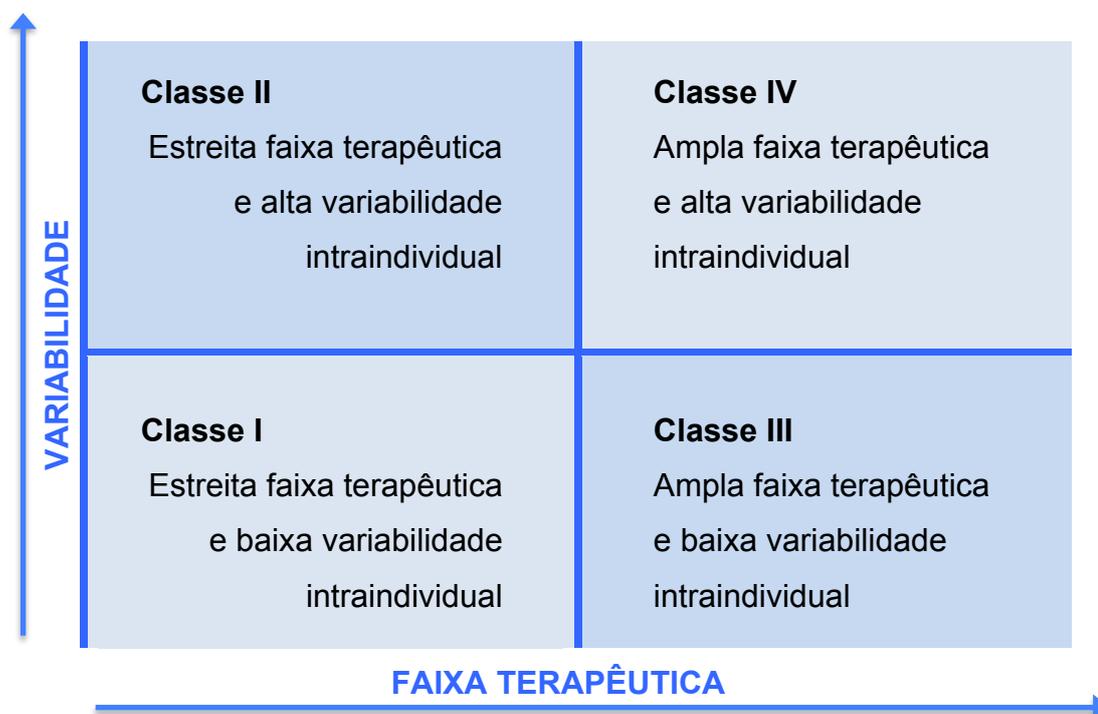


Figura 5 - Classificação de risco dos medicamentos segundo Shah et al. (1996)

Esta classificação permite identificar as classes mais críticas em relação a segurança e eficácia, como os fármacos com estreita faixa terapêutica e baixa variabilidade intraindividual. Os fármacos de estreita faixa terapêutica apresentam geralmente baixa variabilidade, portanto para estes fármacos a comprovação de segurança e eficácia é mais simples. A ANVISA, a exemplo de outros países como Canadá, Japão e EMA, adotou inicialmente o intervalo de confiança (IC) de 95% entre os limites de 80 e 125%, para os parâmetros farmacocinéticos dos estudos de bioequivalência para o registro dos medicamentos genéricos de fármacos de estreita faixa terapêutica. No entanto, três anos depois, padronizaram o IC 90%(80%-125%) para os estudos de bioequivalência. Por outro lado, fármacos com alta variabilidade intraindividual só terão sucesso no registro se forem de ampla faixa terapêutica. Para fármacos de alta variabilidade intraindividual os critérios de bioequivalência não precisam ser mais rigorosos, no entanto os critérios de aceitação podem ser individualizados, a exemplo do EMA que permite ampliar a faixa de aceitação do IC 90% para até 69,84%-143,19% para o parâmetro farmacocinético C_{max} , entretanto os limites devem estar estabelecidos no protocolo de estudo e justificados cientificamente, visto que, a variabilidade intraindividual, pode ser inerente ao fármaco, mas também pode ser provocado por fatores relacionados à formulação (SHAH et al., 1996; DAVIT et al., 2013).

Os fármacos de alta variabilidade são aqueles que apresentam um variabilidade intraindividual maior que 30% (SHAH et al., 1996). Esta variabilidade intraindividual é detectada pela análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos obtidos de um estudo replicado, no qual para o mesmo indivíduo são administradas duas vezes o mesmo medicamento e nas mesmas condições (BLUME; BENET, 1994). Esta variabilidade é causada por característica intrínseca do fármaco, como por exemplo baixa solubilidade ou baixa permeabilidade, *clearance* pré-sistêmico alto, *clearance* sistêmico variável, entre outros (BLUME; BENET, 1994). Alguns exemplos de fármacos de alta variabilidade são ciclosporina, clorpromazina, eritromicina, nitroglicerina, metilfenidato, diltiazem, verapamil, loratadina e terfenadina.

Os fármacos de estreita faixa terapêutica são aqueles para os quais uma quantidade de fármaco para promover uma resposta terapêutica é muito próxima à quantidade que irá produzir um evento adverso significativo (SHAH et al., 1996). De

acordo com a ANVISA (BRASIL, 2003e) os seguintes fármacos são classificados como de estreita faixa terapêutica: ácido valpróico, aminofilina, carbamazepina, ciclosporina, clindamicina, clonidina, clozapina, digoxina, disopiramida, fenitoína, lítio, isotretinoína, minoxidil, oxcarbazepina, prazosina, primidona, procainamida, quinidina, teofilina, verapamil e varfarina.

A preocupação com a intercambialidade de medicamentos no Brasil levou os pesquisadores Schramm (2008) e Lopes e Neves (2010) a pesquisarem sobre o assunto.

Schramm (2008) usou o método de metanálise proposta por Chow e Liu (1997) para avaliar a intercambialidade entre três formulações de amoxicilina 500 mg na forma farmacêutica de cápsula (T1, T2, T3) fabricados por empresas distintas. Os dados foram obtidos de três estudos independentes, nos quais foram comparados os produtos testes com o referência nacional, Amoxil 500 mg cápsula da empresa GlaxoSmithKline, pertencentes a três lotes diferentes de produção. Os resultados demonstraram que T1, T2 e T3 apresentaram semelhantes valores de quantidades de fármaco absorvido, uma vez que para todas as comparações (T1xT2, T2xT3 e T1xT3) os intervalos de confiança de 90% para o parâmetro ASC_{0-t} encontravam-se dentro dos limites de 80 - 125%. Entretanto, para o parâmetro farmacocinético C_{max} , que determina a velocidade do processo de absorção, o intervalo de confiança 90% ficou fora dos limites estabelecidos rejeitando a possibilidade de intercambiabilidade entre dois produtos. Desta forma, Schramm concluiu que a metanálise de ensaios de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência é uma ferramenta valiosa no aperfeiçoamento da política de medicamentos no Brasil.

Já Lopes e Neves (2010) pesquisaram a intercambialidade entre diferentes formulações de hidroclorotiazida e maleato de enalapril, ambos usados como anti-hipertensivos e distribuídos pelo programa Farmácia Popular⁷ do Ministério da Saúde. Os dados analisados foram extraídos de estudos de bioequivalência de medicamentos genéricos e similares registrados na ANVISA. A técnica de metanálise proposto por Chow e Liu (1997) e utilizado por Schramm (2008) foi

⁷ Programa criado pelo Governo Federal para aumentar o acesso da população a medicamentos, no qual os medicamentos são dispensados para a população pelo seu valor de custo, uma redução de até 90% do valor do mercado, e subsidiado pelo Ministério da Saúde. Além das unidades próprias, as farmácias e drogarias privadas credenciadas também dispensam, nas mesmas condições, os 112 itens elencados (BRASIL, 2004a).

empregada também nesta pesquisa. Os resultados demonstraram que a intercambialidade pode ser assegurada entre os três diferentes produtos de hidroclorotiazida comparados, entretanto para maleato de enalapril a intercambialidade não foi confirmada para 50% das comparações, destacando-se a importância destes resultados na efetividade do medicamento substituto, tanto genérico como similar, no tratamento da hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.

A bioequivalência comprovada entre o medicamento genérico ou similar com o medicamento de referência, não garante a bioequivalência entre os medicamentos genéricos, entre os medicamentos genéricos e os medicamentos similares ou entre os medicamentos similares, o que, conseqüentemente, torna a intercambialidade entre estes, um risco para a população nos aspectos relacionados com a segurança, eficácia e qualidade do produto.

3 JUSTIFICATIVA

Os programas e políticas públicas implementadas para o aumento do acesso da população a medicamentos resultaram em um número expressivo de medicamentos genéricos no país, embora pesquisas apontem que o número de pessoas que precisam de medicamentos e não tem acesso ainda é grande. São atualmente 3.800 medicamentos genéricos registrados de aproximadamente 445 fármacos.

De acordo com o banco de dados da ANVISA (2016i), o número de medicamentos genéricos por princípio ativo pode chegar a algumas dezenas: existem 71 genéricos registrados de paracetamol. O cloridrato de fluoxetina e a cefalexina apresentam 31 genéricos cada um.

Segundo dados da Pró Genéricos, uma associação nacional das indústrias de medicamentos genéricos, os medicamentos genéricos representam 30% do mercado e 85% dos medicamentos genéricos registrados são dispensados pelo Programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde (PRO GENÉRICOS, 2016).

Todos os medicamentos genéricos comprovaram a bioequivalência com o medicamento de referência e podem ser intercambiáveis. Entretanto a bioequivalência entre os medicamentos genéricos de um mesmo fármaco não pode ser garantida. Assim a substituição entre genéricos eventualmente não bioequivalentes pode ter consequências clinicamente significativas para o paciente, principalmente para aqueles com doenças crônicas.

Adicionalmente, no mercado encontram-se os medicamentos similares que assim como os genéricos, demonstraram a sua bioequivalência com o medicamento de referência. Desde 2014, a ANVISA estendeu a intercambialidade para esta categoria de medicamentos, o que aumentou a quantidade de medicamentos intercambiáveis.

Assim, com o aumento destas versões genéricas e similares disponíveis no mercado, a preocupação com a intercambialidade entre medicamentos genéricos e

similares de um mesmo fármaco também aumenta. A ausência de bioequivalência entre os medicamentos substituídos é de relevância em saúde pública, visto que pode provocar ineficácia no tratamento da doença e promover o aparecimento de eventos adversos e toxicidade. Em ambos os casos, há um prejuízo tanto para a população como para o estado, pois há desperdício de medicamentos, gastos adicionais com tratamento dos eventos adversos e toxicidade, abandono do tratamento pelos pacientes e a adoção de uma segunda linha de tratamento, em muitos casos, desnecessária.

É essencial que os profissionais de saúde, tanto prescritores como dispensadores, além dos responsáveis pelas ações de assistência farmacêutica, estejam cientes dos possíveis riscos associados à troca de medicamentos, de forma a garantir não apenas que os medicamentos apresentem qualidade, segurança e segurança no final de sua cadeia produtiva, mas que seu uso pelos pacientes se dê igualmente de forma segura, eficaz e racional. Desta forma, é importante identificar a possibilidade de bioinequivalência entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo fármaco, uma vez que medicamentos bioinequivalentes não são intercambiáveis.

4 OBJETIVOS

O objetivo desta pesquisa é avaliar a intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência por meio de técnica de metanálise empregando dados originados em estudos de bioequivalência realizados para o registro de tais medicamentos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

O material do presente estudo foi constituído por dados e informações provenientes de estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa realizados por centros de bioequivalência certificados pela ANVISA para fabricantes de medicamentos genéricos ou similares para fins de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a saber:

- dados de concentração plasmática do medicamento Teste após administração por via oral aos participantes do estudo;
- dados de concentração plasmática do medicamento Referência após administração por via oral aos participantes do estudo;
- lista de randomização.

Os centros nacionais de bioequivalência certificados pela ANVISA foram identificados na Lista de Centros Nacionais Certificados (ANVISA, 2014).

Os dados foram solicitados por meio de uma carta (Apêndice A) encaminhada ao Coordenador de cada centro juntamente com a Termo de Compromisso do Pesquisador (Apêndice B).

Com a finalidade de garantir o sigilo em relação aos fabricantes dos medicamentos avaliados, os dados enviados pelos centros identificam apenas o nome e as tabelas de concentração plasmática do fármaco avaliado no estudo e o respectivo medicamento de referência empregado. Na lista de randomização os produtos foram mencionados como T (medicamento teste) e R (medicamento de referência) e os dados de concentração plasmática foram identificados como provenientes dos medicamentos Teste e Referência.

Semelhantemente a identificação dos fabricantes dos medicamentos, os nomes dos centros de bioequivalência que colaboraram com este trabalho de pesquisa não serão revelados.

A seleção dos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa cujos resultados foram empregados na pesquisa baseou-se nos critérios de inclusão e exclusão apresentados a seguir.

Critérios de inclusão:

- medicamentos contendo estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa para medicamentos contendo o mesmo fármaco que empregaram o mesmo medicamento de referência;
- estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa que empregaram desenho cruzado com duas sequências e dois períodos (desenho 2x2);
- estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa com resultado de bioequivalência entre os medicamentos teste e referência;

Critérios de exclusão:

- estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa cuja lista de randomização não foi disponibilizada;
- Estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa com dados iguais de concentrações plasmáticas para os produtos teste e referência.

Este último critério de exclusão deve-se ao fato de que os centros têm a permissão da ANVISA para terceirizar uma das etapas do estudo, de forma que mais de um centro pode ter disponibilizado os dados de um mesmo estudo.

5.2 FÁRMACOS

Critérios de inclusão:

- fármacos pertencentes à Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) 2013 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

- fármacos que apresentaram dados provenientes de, no mínimo, três estudos distintos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa.

Foram incluídos no estudo os fármacos aciclovir, amoxicilina, cefalexina, clopidogrel, doxazosina, fenitoína, fluoxetina, levofloxacino e quetiapina (tabela 1).

Tabela 1 - Fármacos incluídos na estudo

(continua)

Fármacos	No. de estudos(1)	Medicamento de referência(2)	No. de Genéricos	No. de Similares intercambiáveis	No. de fabricantes	Classe Terapêutica (RENAME, 2014)
aciclovir	3	Zovirax 200 mg comprimido - GlaxoSmithKline.	13	8	12	Anti-infecciosos para uso sistêmico – Componente Básico
amoxicilina	6	Amoxil 500 mg cápsula gelatinosa dura - GlaxoSmithKline	20	8	14	Anti-infecciosos para uso sistêmico - Componente Básico
cefalexina (monoidratada)	3	KEFLEX 500 mg drágea - Laboratórios Bagó do Brasil S.A	11	2	6	Anti-infecciosos para uso sistêmico - Componente Básico
clopidrogel (bissulfato)	5	Plavix 75 mg comprimido revestido - Sanofi-Aventis	18	14	15	1 - PCDT das Síndromes Coronarianas Agudas; 2 - Relação Nacional de Medicamentos de Uso Hospitalar
doxazosina (mesilato)	3	Mesilato de doxazosina 2 mg comprimido –Merck S/A(4)	9	6	7	Código ATC (3): C02CA04 - Componente Básico (Aparelho cardiovascular)

Tabela 1 - Fármacos incluídos na estudo (continuação)

Fármacos	No. de estudos(1)	Medicamento de referência(2)	No. de Genéricos	No. de Similares intercambiáveis	No. de fabricantes	Classe Terapêutica (RENAME, 2014)
	3	Mesilato de doxazosina 4 mg comprimido – empresa Merck S/A	2	2	3	Código ATC(c): C02CA04 - Componente Básico (Aparelho cardiovascular)
fenitoína sódica	4	Hidantal 100 mg comprimido – Sanofi- Aventis	3	2	4	Código ATC(c): N03AB02 - Componente Básico (Sistema Nervoso)
fluoxetina (cloridrato)	5	PROZAC 20 mg cápsula gelatinosa dura - Eli Lilly do Brasil	17	5	15	Código ATC(c): N06AB03 - Componente Básico (Sistema Nervoso)
levofloxacino (hemi-idratado)	5	Levaquin 500 mg comprimido revestido – Janssen Cilag	14	8	9	Anti-infecciosos para uso sistêmico - Componente Estratégico (Tuberculose) Código ATC(c): J01MA12

Tabela 1 - Fármacos incluídos na estudo (conclusão)

Fármacos	No. de estudos^(a)	Medicamento de referência^(b)	No. de Genéricos	No. de Similares intercambiáveis	No. de fabricantes	Classe Terapêutica (RENAME, 2014)
quetiapina (hemifumarato)(5)	4	Seroquel 25 mg comprimido revestido - AstraZeneca	18	15	10	(1) Código ATC(c): N05AH04 - Componente Especializado; (2) PCDT da Esquizofrenia, PCDT do Transtorno Esquizoafetivo e PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar

(1) número de estudos de bioequivalência incluídos na metanálise.

(2) Lista de medicamentos de Referência da ANVISA atualizada em 26/08/2016 (ANVISA, 2016b).

(3) Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) –sigla utilizada para a classificação Anatômica Terapêutica Química dos fármacos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015);

(4) O medicamento de referência empregado nos estudos de doxazosina 2 mg foi o Carduran 2 mg da empresa Pfizer e para doxazosina 4 mg foi o Unoprost da empresa Apsen.

(5) Incorporado de acordo com o Relatório de recomendação da CONITEC – Relatório 140 clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar – Portaria nº 03/2015, publicada em 10/03/2015 no DOU.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A partir dos dados de concentração plasmática dos medicamentos teste e referência, obtidos após a administração dos mesmos em cada estudo, foram determinados os respectivos valores dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} e $t_{(1/2)\beta}$.

Foi empregada análise de variância (ANOVA) para testar efeitos de sequência, período e tratamento para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e C_{max} log transformados. A construção do Intervalo de Confiança (IC) de 90% para a diferença das médias foi baseada nas médias de mínimos quadrados dos dados transformados em logarítmicos e no quadrado médio residual da ANOVA. Os antilogaritmos dos limites de confiança obtidos constituem o IC de 90% para a razão das médias geométricas entre os produtos teste e referência. A conclusão de bioequivalência média é definida quando este intervalo de confiança está compreendido entre 80 e 125%. Este método é equivalente ao procedimento de dois testes unicaudais correspondentes à hipótese nula de bioinequivalência, com nível de significância de 5%, como estabelecido pela Resolução-RE no. 898, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003h), que dispõe sobre o planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

5.4 METANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SIMILARES

Segundo DerSimonian e Laird (1986), a metanálise, é um método de análise estatística de uma coleção de resultados analíticos independentes com o propósito de integrar os achados. Assim, os resultados de parâmetros farmacocinéticos

resultantes de diversos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa de medicamentos genéricos e similares contendo um mesmo fármaco puderam ser submetidos a metanálise para avaliação da bioequivalência e, conseqüentemente, intercambialidade entre eles.

O modelo de metanálise para avaliar a bioequivalência média sugerido por Chow e Liu (1997) e empregado neste trabalho é apresentado a seguir.

A resposta farmacocinética de interesse ($\ln(C_{\max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$) é representada por Y_{ijk} descrito pelo modelo

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + F_{(j,k)} + P_j + e_{ijk}, \quad \text{(Equação 1)}$$

no qual

μ é a média geral;

S_{ik} é o efeito aleatório do i -ésimo indivíduo na K -ésima sequência, onde $i = 1, \dots, n_k$ e $k = 1, 2$;

P_j é o efeito fixo do j -ésimo período, onde $j = 1, 2$ e $\sum_{j=1}^2 P_j = 0$;

$F_{(j,k)}$ é o efeito fixo da formulação na k -ésima sequência que é administrada no j -ésimo período, e $\sum_{j,k} F(j, k) = 0$;

e_{ijk} é o erro aleatório intraindividual na observação Y_{ijk} .

Os principais pressupostos do modelo estatístico (Equação 1) são:

(a) S_{ik} são independentes e distribuídos identicamente com média zero e variância σ_s^2 , e e_{ijk} são independentemente distribuídos com média zero e variância σ_e^2 ; e

(b) S_{ik} e e_{ijk} são mutuamente independentes.

Nos quais, σ_s^2 e σ_e^2 são estimativas da variabilidade interindividual e da variabilidade intraindividual, respectivamente.

Com base no modelo estatístico (Equação 1), para cada parâmetro farmacocinético do ensaio de bioequivalência é construído o intervalo de confiança

90%, onde $\mu_T = \mu + F_T$ e $\mu_R = \mu + F_R$ são as verdadeiras médias para o medicamento teste e medicamento referência, respectivamente. A bioequivalência é declarada quando o intervalo de confiança de 90% para a razão das médias geométricas entre o medicamento teste e o de referência estiver dentro dos limites de 80% a 125%.

No modelo combinado de metanálise requer a combinação de H estudos independentes. As seguintes suposições foram consideradas para todos os estudos:

- ⇒ Emprego de desenho de duas sequências e dois períodos, com n_{h1} e n_{h2} indivíduos incluídos nas sequências 1 e 2, respectivamente, onde $h = 1, \dots, H$.
- ⇒ Emprego dos dados log-transformados no mesmo modelo estatístico (Equação 1).
- ⇒ Mesma variabilidade interindividual para todos os estudos, ou seja, $\sigma_{Sh}^2 = \sigma_S^2$ para todos h .
- ⇒ Mesma variabilidade intraindividual para todos os estudos, ou seja, $\sigma_{eh}^2 = \sigma_e^2$ para todos h .

As verdadeiras médias para o produto referência e o h -ésimo produto teste são dados respectivamente por μ_{Rh} e μ_{Th} . A média dos mínimos quadrados para o produto referência e produto teste de h -ésimo estudos de bioequivalência é denotado por \bar{Y}_{Rh} e \bar{Y}_{Th} . Assumindo-se desta maneira que $\mu_{Rh} = \mu_R$ para todos h , temos:

$$\begin{pmatrix} \bar{Y}_{Rh} \\ \bar{Y}_{Th} \end{pmatrix} \sim N \left[\begin{pmatrix} \mu_R \\ \mu_{Th} \end{pmatrix}, \frac{1}{4} \left(\frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) \begin{bmatrix} \sigma_e^2 + \sigma_S^2 & \sigma_S^2 \\ \sigma_S^2 & \sigma_e^2 + \sigma_S^2 \end{bmatrix} \right],$$

onde, $h = 1, \dots, H$ e, também $\bar{Y} = (\bar{Y}_{R1}, \bar{Y}_{T1}, \dots, \bar{Y}_{Rh}, \bar{Y}_{Th})'$. Então, \bar{Y} segue uma distribuição normal multivariada com a média μ e matriz de covariância Σ , onde $\mu = (\mu_R, \mu_{T1}, \dots, \mu_R, \mu_{TH})'$ e

$$\Sigma = C \otimes (\sigma_e^2 I_2 + \sigma_S^2 J_2),$$

onde

$$C = \begin{bmatrix} C1 & & \\ & \ddots & \\ & & CH \end{bmatrix}, \quad c_h = \frac{1}{4} \left(\frac{1}{nh1} + \frac{1}{nh2} \right)$$

e

$$I_2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad J_2 = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}.$$

5.4.1 TESTANDO A HOMOGENEIDADE ENTRE OS MEDICAMENTOS REFERÊNCIA

Os dados de H estudos de um mesmo fármaco foram combinados, primeiramente foi testada a homogeneidade entre os medicamentos de referência dos H estudos. Para um dado estudo h , a variância da média de mínimos quadrados do medicamento de referência é dada por:

$$\begin{aligned} \text{Var}(\bar{Y}_{Rh}) &= \frac{1}{4} \left(\frac{1}{nh1} + \frac{1}{nh2} \right) (\sigma_e^2 + \sigma_S^2) \\ &= C_h (\sigma_e^2 + \sigma_S^2). \end{aligned}$$

Desta forma, se $\bar{Y}_R = (\bar{Y}_{R1}, \dots, \bar{Y}_{RH})'$. \bar{Y}_R segue uma distribuição com média μ_R e variância V_R , onde

$$\mu_R = (\mu_{R1}, \dots, \mu_{RH})' \quad \text{e} \quad V_R = (\sigma_e^2 + \sigma_S^2)C.$$

Consequentemente, pode ser obtida uma estimativa combinada de μ_R como a média ponderada de $\bar{Y}_{R1}, \dots, \bar{Y}_{RH}$ com o peso correspondente igual o inverso de sua variância,

$$\begin{aligned} \hat{\mu} &= \sum_{h=1}^H \left(\frac{\frac{1}{ch(\sigma_e^2 + \sigma_S^2)} \bar{Y}_{Rh}}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{ch(\sigma_e^2 + \sigma_S^2)}} \right) \\ &= \sum_{h=1}^H \left(\frac{\frac{1}{ch} \bar{Y}_{Rh}}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{ch}} \right) \end{aligned} \quad \text{(Equação 2)}$$

$$= \sum_{h=1}^H \left(\frac{\omega_h \bar{Y}_{Rh}}{H\bar{\omega}} \right),$$

na qual

$$\omega_h = \frac{1}{c_h} \quad \text{e} \quad \bar{\omega} = \frac{1}{CH} \sum_{h=1}^H \omega_h .$$

A partir da Equação 2, os pesos são independentes da variância desconhecida $\sigma_e^2 + \sigma_S^2$, que depende apenas do tamanho da amostra dos H estudos. Então, para testar a hipótese nula de homogeneidade dos medicamentos de referência entre os estudos pode ser considerada a seguinte estatística:

$$\chi_R^2 = \sum_{h=1}^H \frac{1}{C_h} (\bar{Y}_{Rh} - \hat{\mu}_R)^2$$

χ_R^2 segue uma distribuição qui-quadrada com $H-1$ graus de liberdade. Desta forma, rejeita-se a hipótese nula de homogeneidade ao nível α de significância se

$$\chi_R^2 > \chi^2(\alpha, H-1),$$

onde $\chi^2(\alpha, H-1)$, é o α -ésimo quantil superior da distribuição qui-quadrada com $H-1$ graus de liberdade. Uma estimativa da variância de $\hat{\mu}_R$ é dado por

$$\hat{V}ar(\hat{\mu}_R) = \frac{1}{2 \sum_{h=1}^H \left(\frac{1}{C_h} \right)} (\sigma_e^2 + \sigma_S^2)$$

As estimativas combinadas de variância interindividual e variância intraindividual podem também ser obtidas da seguinte forma:

$$\hat{\sigma}_S^2 = \frac{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) MSR_h}{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)},$$

e

$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) MSE_h}{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)},$$

onde MSR_h e MSE_h são quadrados médios dos indivíduos e do erro obtidos da análise de variância (ANOVA) do h -ésimo estudo, respectivamente.

Caso a hipótese nula de homogeneidade não seja rejeitada, uma estimativa combinada de efeito do medicamento e de seus intervalos de confiança correspondentes pode ser obtida. Sendo

$$\hat{d}_h = \bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}, h = 1, \dots, H,$$

a diferença das médias dos mínimos-quadrados entre o medicamento teste e o medicamento referência no h -ésimo estudo. Assumindo-se que μ_{Th} , $h=1, \dots, H$, são os mesmos para todos os estudos (isto é, $\mu_{Th} = \mu_T$, para todos h), uma estimativa combinada para $\mu_T - \mu_R$ é a média ponderada de d_h , ou seja

$$\hat{d} = \sum_{h=1}^H \left(\frac{\frac{1}{Ch} d_h}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{Ch}} \right),$$

a variância é dada por

$$\text{Var}(\hat{d}) = \frac{\sigma_e^2}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{Ch}}.$$

Portanto, um intervalo de confiança $(1 - 2\alpha) \times 100\%$, denotado por (L, U) , pode ser obtido da seguinte forma:

$$(L, U) = \hat{d} \pm t[\alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)] \sqrt{\hat{\text{Var}}(\hat{d})}$$

onde $t[\alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)]$ é o quantil superior de α -ésimo de uma distribuição t com $\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)$ graus de liberdade e $\hat{\text{Var}}(\hat{d})$ é uma estimativa de $\text{Var}(\hat{d})$ que é dado por

$$\hat{\text{Var}}(\hat{d}) = \frac{\sigma_e^2}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{Ch}}.$$

5.4.2 AVALIANDO A BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS, EMPREGANDO DADOS PROVENIENTES DE DOIS ESTUDOS

É possível avaliar a bioequivalência entre dois medicamentos testes empregando dados de dois estudos distintos, h e h' . Sendo $D_{hh'} = \mu_{Th} - \mu_{Th'}$ para $h \neq h'$. Uma estimativa intuitiva de $D_{hh'}$ será dada por

$$\widehat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$$

O valor esperado e variância de $D_{hh'}$ são dados por:

$$\begin{aligned} E(\widehat{D}_{hh'}) &= (\mu_{Th} - \mu_R) - (\mu_{Th'} - \mu_R) \\ &= \mu_{Th} - \mu_{Th'} \end{aligned}$$

e

$$\text{Var}(\widehat{D}_{hh'}) = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) + \left(\frac{1}{n_{h'1}} + \frac{1}{n_{h'2}} \right) \right] \sigma_e^2$$

Portanto, $\widehat{D}_{hh'}$ é um estimador não viciado de $D_{hh'}$. Como resultado, um intervalo de confiança $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ para $\mu_{Th} - \mu_{Th'}$ pode ser obtido da seguinte forma:

$$\widehat{D}_{hh'} \pm t[\alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)] \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\widehat{d}_{hh'})}, \quad \text{(Equação 3)}$$

onde

$$\widehat{\text{Var}}(\widehat{D}_{hh'}) = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) + \left(\frac{1}{n_{h'1}} + \frac{1}{n_{h'2}} \right) \right] \widehat{\sigma}_e^2 \quad \text{(Equação 4)}$$

Chow e Liu (1997) recomendam que $\widehat{\sigma}_e^2$ seja usado uma vez que o mesmo foi obtido baseado nos dados de todos os estudos, ao invés dos estudos h e h' isolados. Para dois medicamentos genéricos de um mesmo medicamento de referência, o intervalo de confiança acima pode ser aplicado para avaliar a

bioequivalência entre eles e, conseqüentemente, se podem ser considerados intercambiáveis.

Schramm (2008) aplicou o modelo proposto pelos autores, para avaliar medicamentos similares contendo amoxicilina, e foi além, concluindo que

a metanálise de ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência é uma ferramenta valiosa para aperfeiçoamento da política de medicamentos no Brasil (SCHRAMM, 2008).

Assim, como já validado por Schramm (2008), o método de metanálise (CHOW; LIU, 1997; CHOW; SHAO, 1999) será empregado neste trabalho para a comparação dos resultados médios dos parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} entre os medicamentos e se estes estiverem dentro de um intervalo de confiança de 90% entre os limites de 80% e 125% serão considerados bioequivalentes, conseqüentemente, intercambiáveis entre si.

6 RESULTADOS

De acordo com os critérios de seleção foram incluídos neste estudo os dados dos estudos de bioequivalência realizados com aciclovir, amoxicilina, cefalexina, clopidogrel, doxazosina, fenitoína, fluoxetina, levofloxacino e quetiapina.

Os resultados obtidos para a metanálise de cada fármaco são apresentados a seguir.

6.1 ACICLOVIR

Foram incluídos na metanálise três estudos distintos de bioequivalência realizados com aciclovir 200 mg comprimido versus o medicamento de referência ZOVIRAX 200 mg da empresa GlaxoSmithKline.

Para cada estudo foi calculado o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 2 e nas figuras 6 e 7.

Tabela 2 - Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo aciclovir

ASC_{0-t}	$\ln(C_{max})$ (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	6,094	17	102,95	95,80	110,62
Estudo 2	6,194	28	96,55	85,97	108,44
Estudo 3	6,457	29	101,12	89,69	114,02

ASC_{0-t}	$\ln ASC_{0-t}$ (ng/mL*h)	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	7,641				
Estudo 2	7,654	21	92,79	84,91	101,40
Estudo 3	7,901	23	101,43	92,12	111,69

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

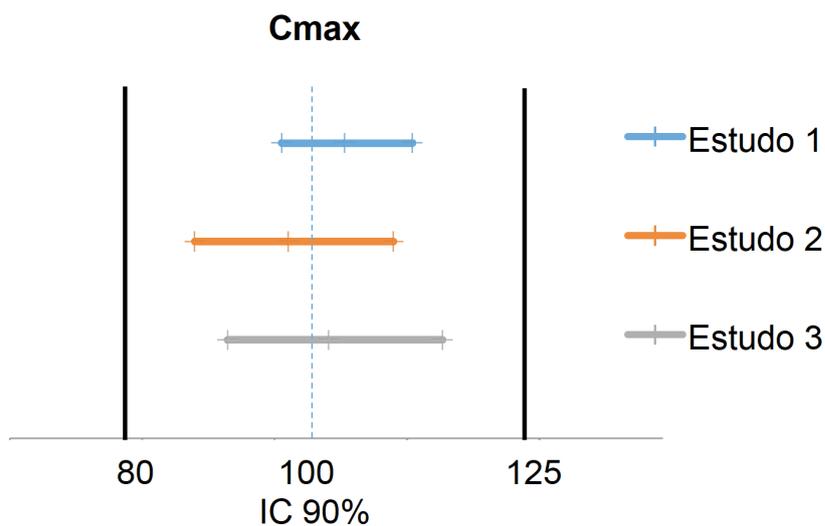


Figura 6 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco aciclovir

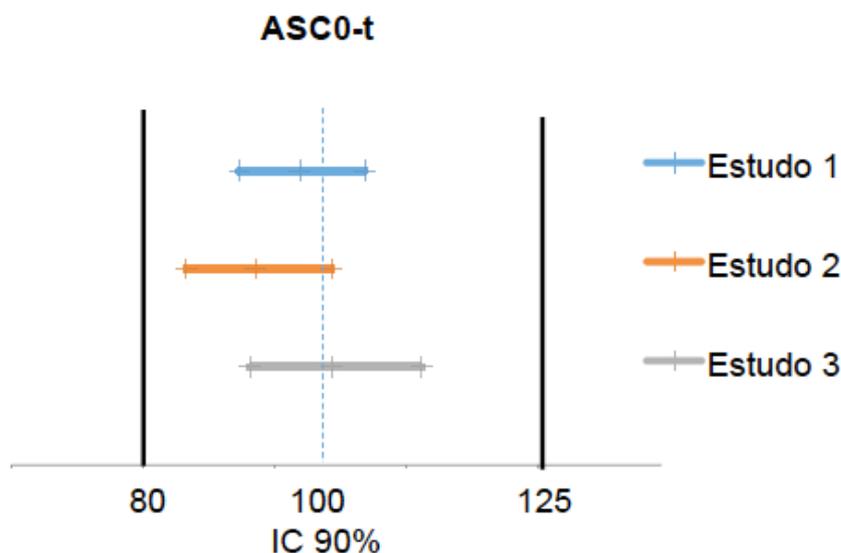


Figura 7 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco aciclovir

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os três estudos foram dados por qui-quadrado de 2,72 e 0,99 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,2) = 5,99$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, o teste de homogeneidade demonstrou que os três medicamentos de referência usados nos distintos estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4. Metanálise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} dos três estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados na tabela 3 e nas figuras 8 e 9.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 3 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de aciclovir 200 mg comprimido

Comparação	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
C_{max}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0641	106,62	91,25	124,58	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0179	101,80	88,66	116,89	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,0462	95,48	82,35	117,02	sim
ASC_{0-t}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0527	105,42	92,68	119,90	sim
Estudo 1 x Estudo 3	-0,0364	96,43	86,02	108,11	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,0891	91,47	80,94	103,37	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

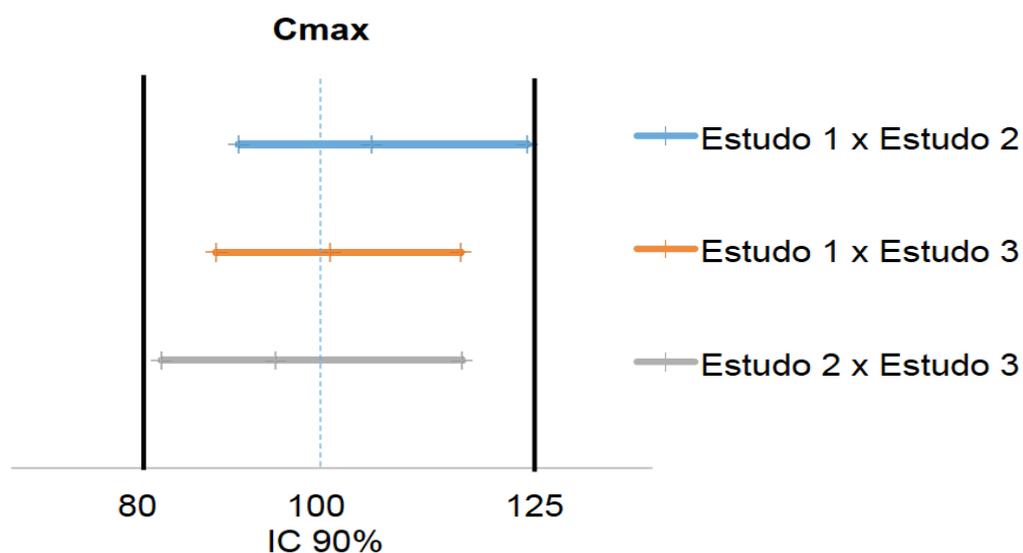


Figura 8 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de aciclovir 200 mg comprimido

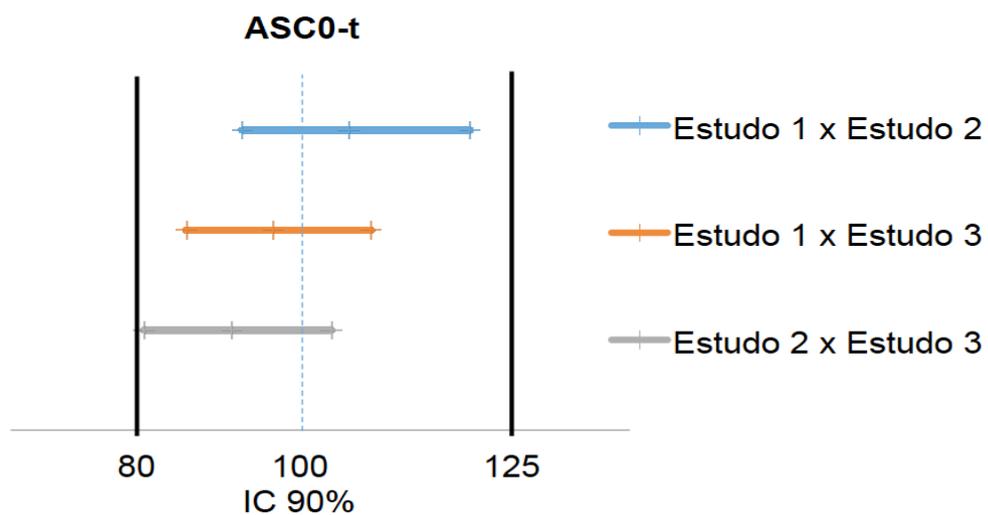


Figura 9 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de aciclovir 200 mg comprimido

6.2 AMOXICILINA

Foram incluídos na metanálise seis estudos distintos de bioequivalência realizados com amoxicilina 500 mg na forma farmacêutica de cápsula gelatinosa dura versus o medicamento de referência AMOXIL 500 mg cápsula gelatinosa dura da empresa GlaxoSmithKline.

Para cada estudo foi calculado o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos teste e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados nas tabelas 4 e 5 e nas figuras 10 e 11.

Tabela 4 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo amoxicilina

C_{max}	$\ln(C_{max})$ (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	1,6801	21	89,33	80,43	99,20
Estudo 2	1,8199	18	101,67	93,24	110,86
Estudo 3	1,6656	21	91,25	81,62	102,02
Estudo 4	1,7429	20	111,62	101,76	122,42
Estudo 5	2,3617	15	106,73	99,26	114,75
Estudo 6	2,0449	15	98,79	91,81	106,29

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

Tabela 5 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo amoxicilina

ASC_{0-t}	$\ln(ASC_{0-t})$ (ng/mL)**	CV Intra*	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior
Estudo 1	2,8390	13	88,65	83,16	94,50
Estudo 2	2,9868	15	98,29	91,43	105,65
Estudo 3	2,8180	13	89,18	83,23	95,53
Estudo 4	2,7157	15	107,31	100,11	115,02
Estudo 5	3,4570	9	102,31	98,00	106,81
Estudo 6	3.1179	11	103.84	98.31	109.69

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

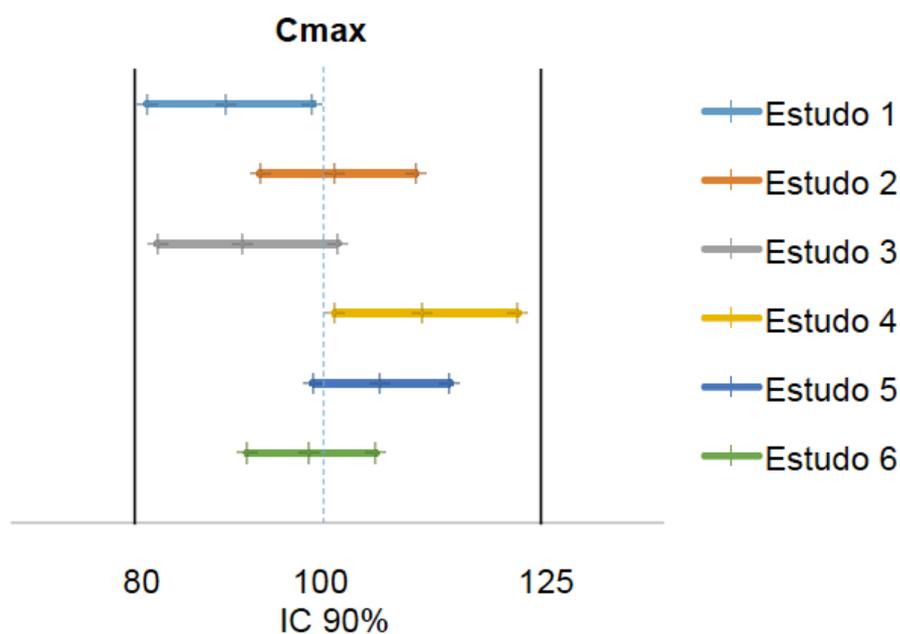


Figura 10 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo o fármaco amoxicilina

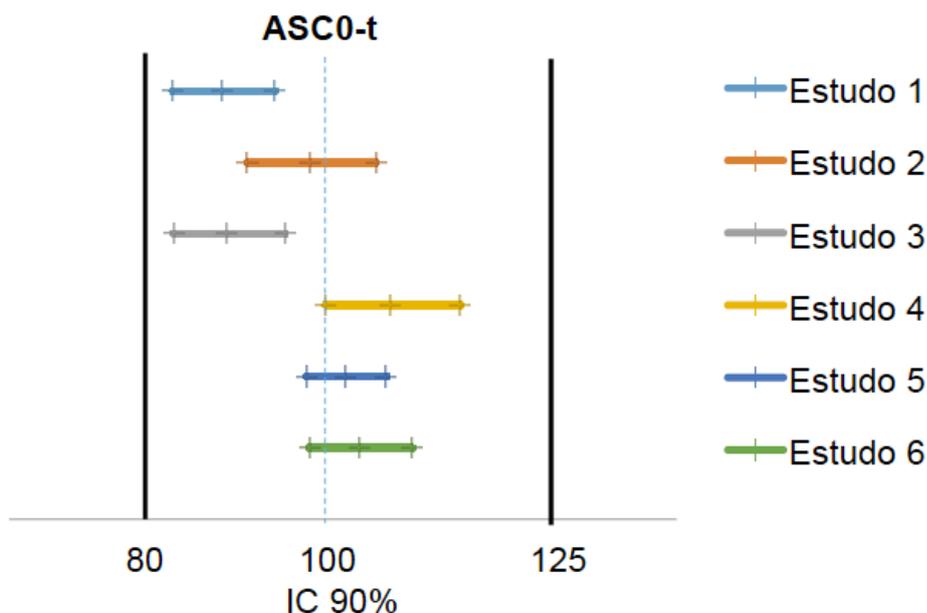


Figura 11 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3, Estudo 4, Estudo 5 e Estudo 6 de medicamentos contendo o fármaco amoxicilina

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os seis estudos foram dados por qui-quadrado de 7,44 e 8,44 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,5) = 11,07$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, o teste de homogeneidade demonstrou que os seis medicamentos de referência usados nos diferentes estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Metanálise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} dos seis estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados nas tabelas 6 e 7 e nas figuras 12 e 13.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 6 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura

Comparação	Dhh[*]	Razão^{**} (IC 90%)	Limite inferior^{**}	Limite superior^{**}	BE
Estudo 1 x Estudo 2	-0,1295	87,86	77,69	99,36	não
Estudo 1 x Estudo 3	-0,0213	97,89	86,03	111,39	sim
Estudo 1 x Estudo 4	-0,2228	80,03	70,85	90,40	não
Estudo 1 x Estudo 5	-0,1780	83,69	74,09	94,54	não
Estudo 1 x Estudo 6	-0,1007	90,42	79,85	102,40	não
Estudo 2 x Estudo 3	0,1082	111,43	98,17	126,47	não
Estudo 2 x Estudo 4	-0,0933	91,09	80,86	102,63	sim
Estudo 2 x Estudo 5	-0,0485	95,26	84,56	107,32	sim
Estudo 2 x Estudo 6	0,0288	102,92	91,12	116,26	sim
Estudo 3 x Estudo 4	-0,2015	81,75	72,11	92,68	não
Estudo 3 x Estudo 5	-0,1567	85,49	75,41	96,93	não
Estudo 3 x Estudo 6	-0,0794	92,37	81,27	104,98	sim
Estudo 4 x Estudo 5	0,0448	104,58	92,94	117,67	sim
Estudo 4 x Estudo 6	0,1221	112,99	100,15	127,47	não
Estudo 5 x Estudo 6	0,0773	108,04	95,76	121,89	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalente

Tabela 7 – Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura

Comparação	Dhh[*]	Razão^{**} (IC 90%)	Limite inferior^{**}	Limite superior^{**}	BE
Estudo 1 x Estudo 2	-0,1032	90,20	82,79	98,27	sim
Estudo 1 x Estudo 3	-0,0059	99,41	90,85	108,78	sim
Estudo 1 x Estudo 4	-0,1910	82,62	75,89	89,94	não
Estudo 1 x Estudo 5	-0,1433	86,65	79,60	94,33	não
Estudo 1 x Estudo 6	-0,1582	85,37	78,28	93,11	não
Estudo 2 x Estudo 3	0,0973	110,22	100,90	120,39	sim
Estudo 2 x Estudo 4	-0,0878	91,59	84,29	99,53	sim
Estudo 2 x Estudo 5	-0,0401	96,07	88,41	104,39	sim
Estudo 2 x Estudo 6	-0,0550	94,65	86,94	103,04	sim
Estudo 3 x Estudo 4	-0,1851	83,10	76,14	90,70	não
Estudo 3 x Estudo 5	-0,1374	87,16	79,86	95,13	não
Estudo 3 x Estudo 6	-0,1523	85,88	78,54	93,89	não
Estudo 4 x Estudo 5	0,0477	104,88	96,60	113,88	sim
Estudo 4 x Estudo 6	0,0328	103,33	95,00	112,40	sim
Estudo 5 x Estudo 6	-0,0149	98,52	90,58	107,17	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalente

6.3 CEFALEXINA (MONOIDRATADA)

Foram incluídos na metanálise três estudos distintos de bioequivalência realizados com cefalexina 500 mg comprimido revestido versus o medicamento de referência KEFLEX 500 mg drágea da empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 8 e nas figuras 14 e 15.

Tabela 8 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco cefalexina

C_{max}	ln(C_{max}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	2,840	24	98,49	88,00	110,23
Estudo 2	2,504	25	98,79	88,25	110,60
Estudo 3	2,840	24	98,49	88,00	110,23
ASC_{0-t}	ln(ASC_{0-t}) (ng/mL*h)				
Estudo 1	3,570	8	101,25	97,49	105,17
Estudo 2	3,067	22	99,79	90,21	110,38
Estudo 3	3,424	6	101,23	98,24	104,32

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

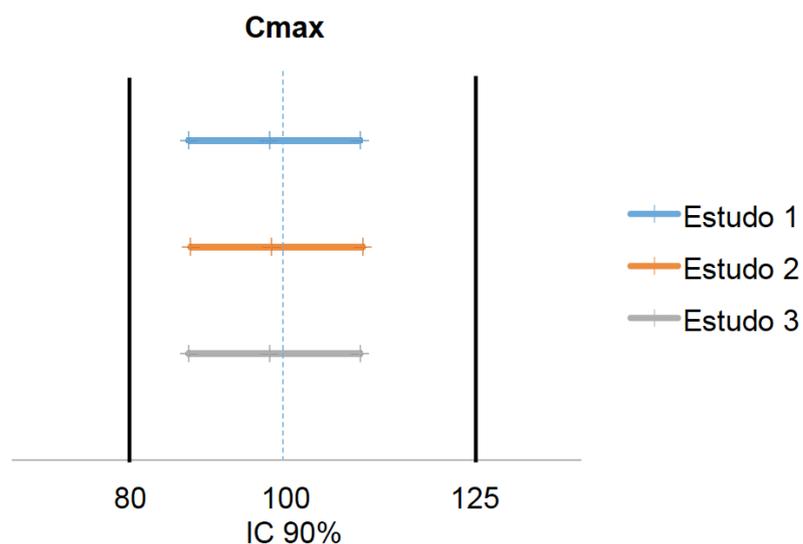


Figura 14 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco cefalexina

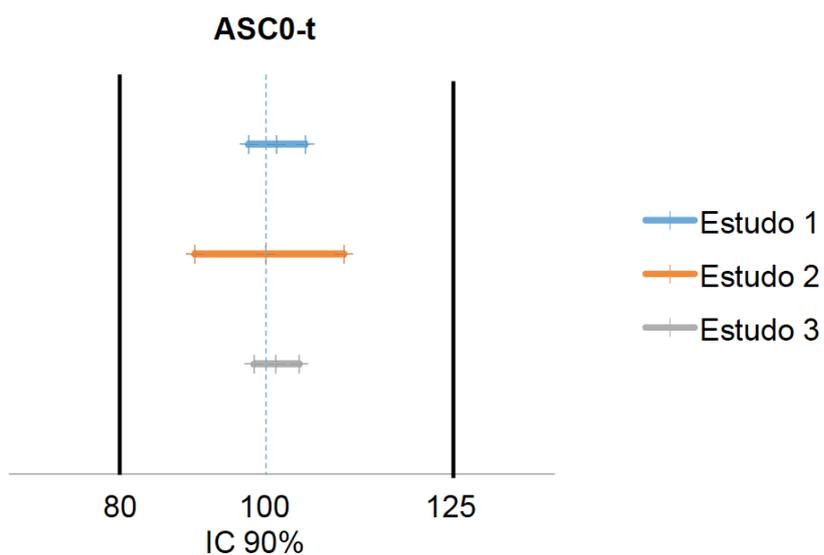


Figura 15 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco cefalexina

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os três estudos foram dado por qui-quadrado de 2,01 e 3,29 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,2) = 5,99$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os três medicamentos de referência usados nos três estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Meta-análise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} dos três estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados na tabela 9 e nas figuras 15 e 16.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 9 – Intervalo de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de cefalexina 500 mg comprimido

Comparação	Dhh [*]	Razão** (IC 90%)	Limite inferior**	Limite superior**	BE
C_{max}					
Estudo 1 x Estudo 2	-0,0031	99,69	85,43	116,34	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0000	100,00	85,44	117,05	sim
Estudo 2 x Estudo 3	0,0031	100,31	85,95	117,06	sim
ASC_{0-t}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0146	101,47	92,54	111,25	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0002	100,02	91,06	109,86	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,0144	98,57	89,90	108,08	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalente

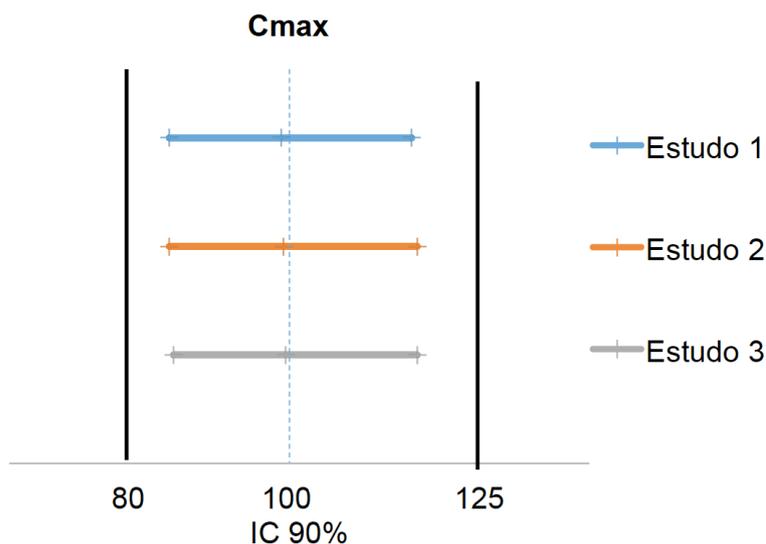


Figura 16 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de cefalexina 500 mg comprimido

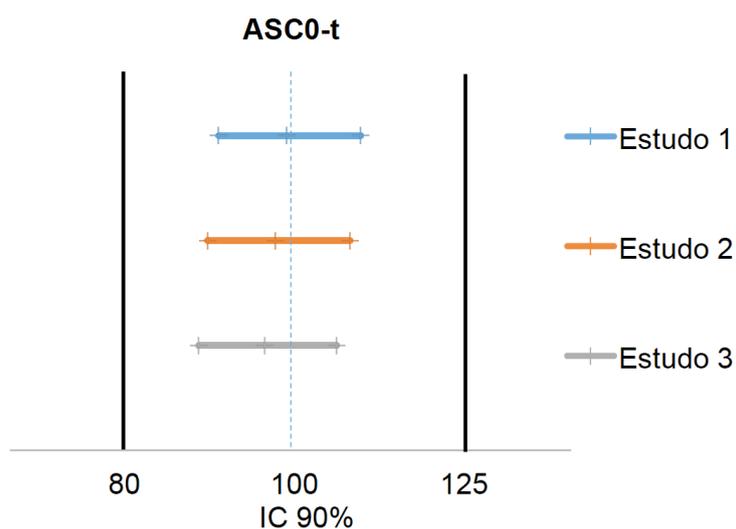


Figura 17 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de cefalexina 500 mg comprimido

6.4 CLOPIDOGREL (BISSULFATO)

Foram incluídos na metanálise cinco estudos distintos de bioequivalência realizados entre comprimidos revestidos de bissulfato de clopidogrel 75 mg versus PLAVIX 75 mg da empresa Sanofi-Aventis.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 10 e figuras 18 e 19.

Tabela 10 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo clopidogrel

C_{max}	$\ln(C_{max})$ (ng/mL)**	CV Intra*	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	7,9522	27	109,41	99,72	120,04
Estudo 2	8,1771	34	91,79	81,10	103,89
Estudo 3	8,3720	27	106,04	95,96	117,18
Estudo 4	8,0564	26	97,01	88,18	106,73
Estudo 5	8,0401	25	94,73	85,89	104,46
ASC_{0-t}	$\ln(ASC_{0-t})$ (ng/mL*h)				
Estudo 1	8,9908	11	103,76	99,82	107,86
Estudo 2	9,2520	14	98,27	93,11	103,72
Estudo 3	9,5477	14	100,49	95,57	105,66
Estudo 4	9,0878	12	101,22	96,98	105,66
Estudo 5	9,0702	12	101,00	96,23	106,01

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

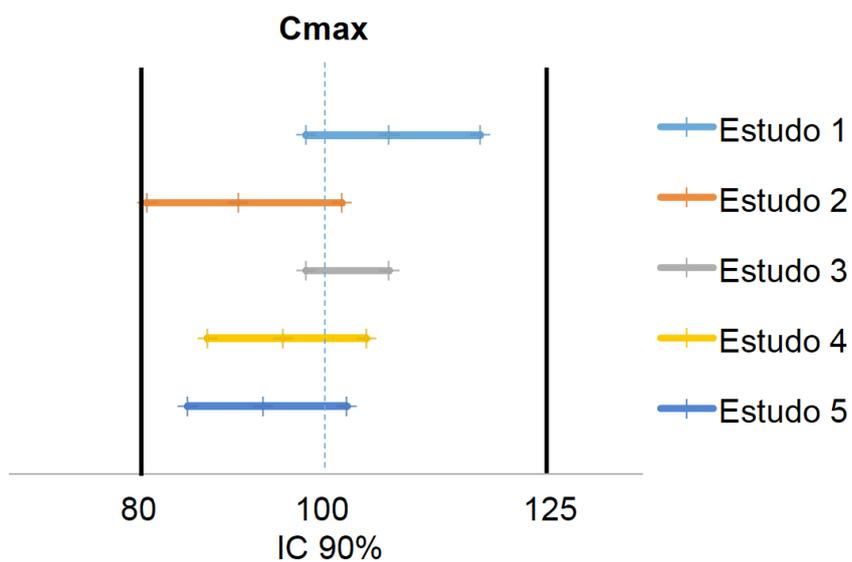


Figura 18 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco clopidogrel

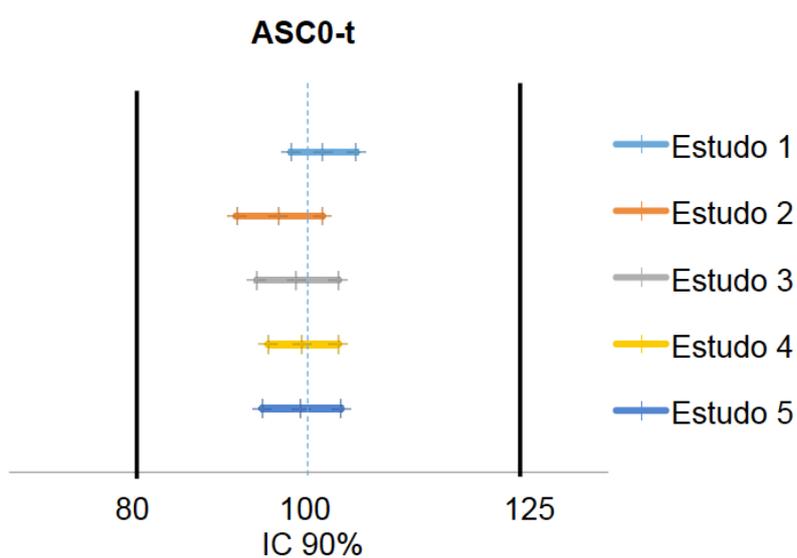


Figura 19 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco clopidogrel

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os cinco estudos foram dados por qui-quadrado de 5,40 e 8,97 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,4) = 9,49$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os cinco medicamentos de referência usados nos estudos distintos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Meta-análise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} dos cinco estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados na tabela 11 e nas figuras 20 e 21.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 11 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido

Comparação	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
C_{max}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,1756	119,19	103,67	137,04	não
Estudo 1 x Estudo 3	0,0312	103,17	89,80	118,53	sim
Estudo 1 x Estudo 4	0,1202	112,78	98,27	129,42	não
Estudo 1 x Estudo 5	0,1441	115,50	100,16	133,18	não
Estudo 2 x Estudo 3	- 0,1443	86,56	75,03	99,85	não
Estudo 2 x Estudo 4	- 0,0553	94,62	82,10	109,04	sim
Estudo 2 x Estudo 5	- 0,0315	96,90	83,70	112,19	sim
Estudo 3 x Estudo 4	0,0890	109,31	94,93	125,87	não
Estudo 3 x Estudo 5	0,1129	111,95	96,77	129,51	não
Estudo 4 x Estudo 5	0,0239	102,41	88,62	118,36	sim
ASC_{0-t}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0543	105,58	99,06	112,53	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0321	103,26	96,91	110,02	sim
Estudo 1 x Estudo 4	0,0248	102,51	96,25	109,16	sim
Estudo 1 x Estudo 5	0,0269	102,73	96,25	109,64	sim
Estudo 2 x Estudo 3	- 0,0223	97,80	91,62	104,40	sim
Estudo 2 x Estudo 4	- 0,0296	97,09	90,99	103,59	sim
Estudo 2 x Estudo 5	- 0,0274	97,30	91,00	104,03	sim
Estudo 3 x Estudo 4	- 0,0073	99,27	93,07	105,88	sim
Estudo 3 x Estudo 5	- 0,0051	99,49	93,08	106,34	sim
Estudo 4 x Estudo 5	0,0022	100,22	93,80	107,07	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

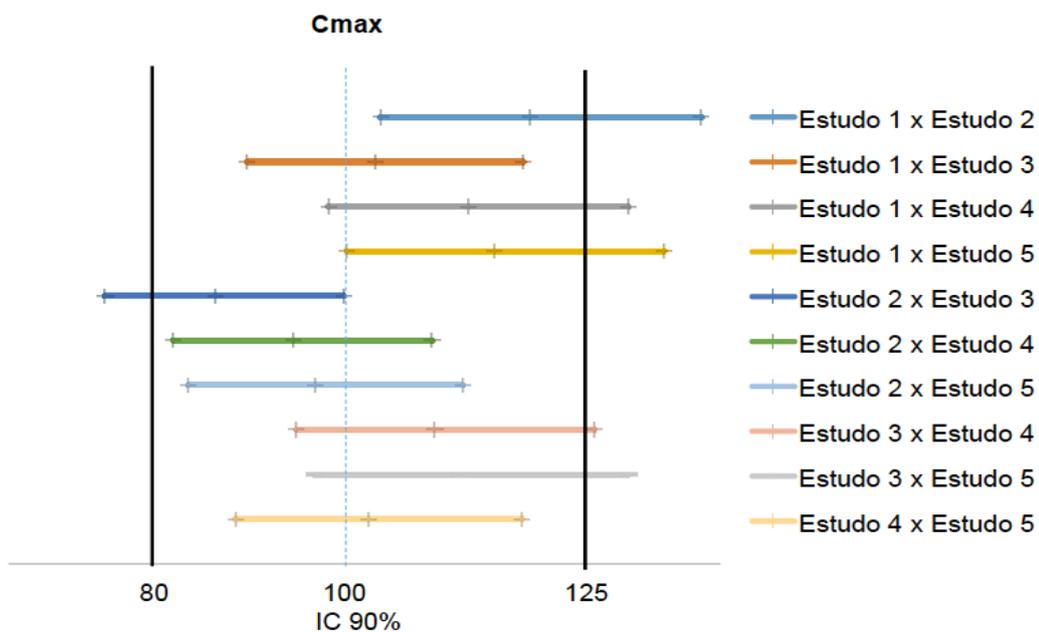


Figura 20 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido

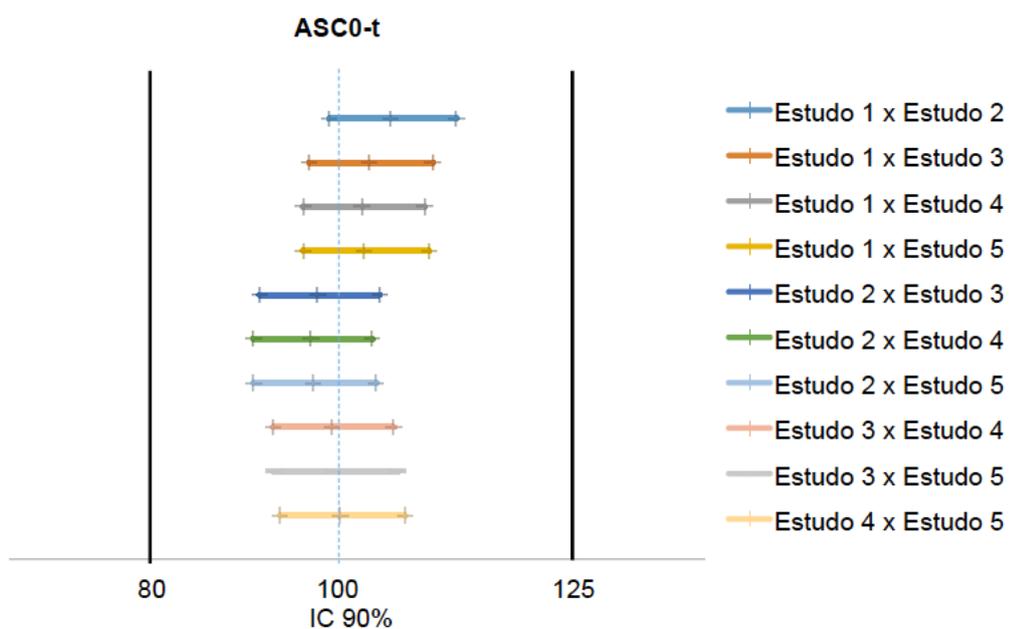


Figura 21 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido

6.5 DOXAZOSINA (MESILATO)

6.5.1 MESILATO DE DOXAZOSINA 2 MG COMPRIMIDO

Foram incluídos na metanálise três estudos distintos de mesilato de doxazosina 2 mg comprimido versus o medicamento de referência, CARDURAN 2 mg comprimido da empresa Pfizer.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 12 e nas figuras 22 e 23.

Tabela 12 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

C_{max}	ln(C_{max}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC90%)	IC90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	2,00	21	95,80	87,77	104,57
Estudo 2	3,34	14	90,26	83,78	97,24
Estudo 3	3,79	14	100,50	93,73	107,76
ASC_{0-t}	ln(ASC_{0-t}) (ng/mL*h)				
Estudo 1	4,31	17	95,91	89,24	103,08
Estudo 2	5,85	9	104,60	99,68	109,75
Estudo 3	6,26	15	96,60	89,53	104,23

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

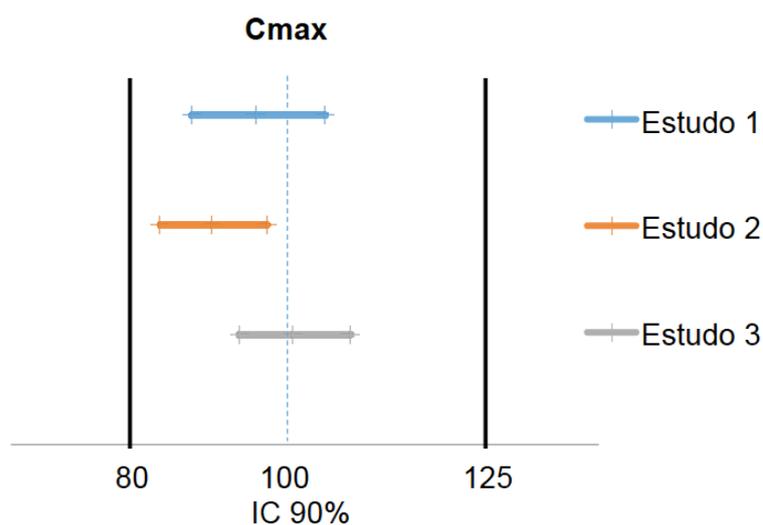


Figura 22 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

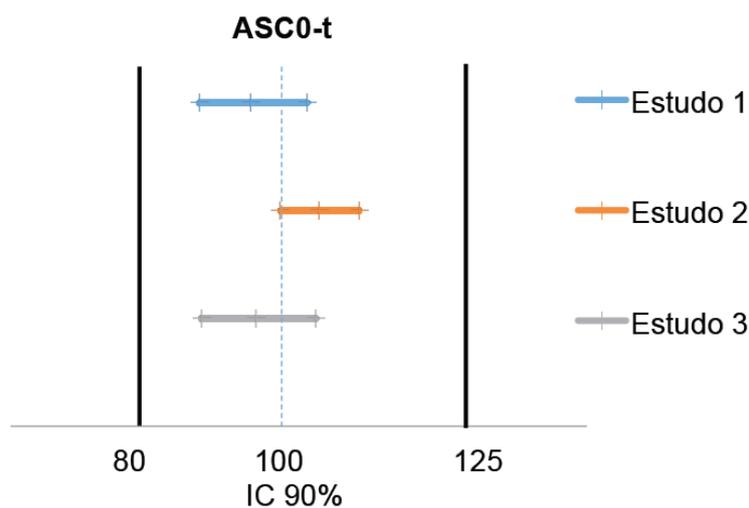


Figura 23 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os três estudos foram dados por qui-quadrado de 48,27 e 57,50

para $\ln(C_{\max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são maiores que qui-quadrado crítico $(0,05,2) = 5,99$, portanto rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, conclui-se que os três medicamentos de referência usados nos estudos distintos não são homogêneo entre si, não sendo possível a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

6.5.2 MESILATO DE DOXAZOSINA 4 MG COMPRIMIDO

Foram incluídos na metanálise três estudos de bioequivalência distintos de mesilato de doxazosina 4 mg comprimido. Os medicamentos foram comparados ao medicamento de referência, UNOPROST 4 mg comprimido da empresa Apsen.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados nas tabelas 13 e 14 e nas figuras 24 e 25.

Tabela 13 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{\max} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

C_{\max}	$\ln(C_{\max})$ (ng/mL)**	CV Intra*	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	3,5614	19	91,90	84,66	99,75
Estudo 2	3,8361	18	96,39	87,88	105,72
Estudo 3	3,4018	18	91,25	83,29	99,97

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

Tabela 14 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

ASC_{0-t}	ln(ASC_{0-t}) (ng/mL*h)	CV Intra*	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	6,0029	12	101,33	96,15	106,79
Estudo 2	6,3569	9	96,37	92,00	100,94
Estudo 3	5,9838	12	90,26	84,77	96,12

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

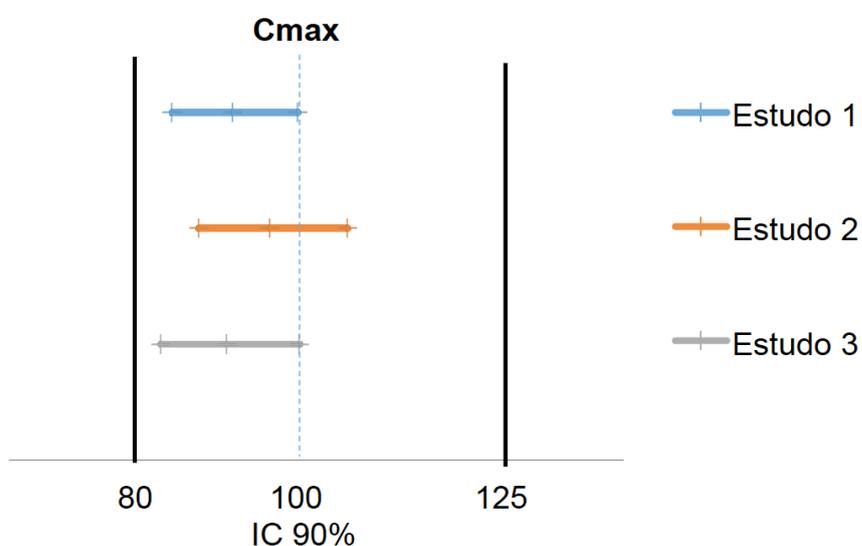


Figura 24 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

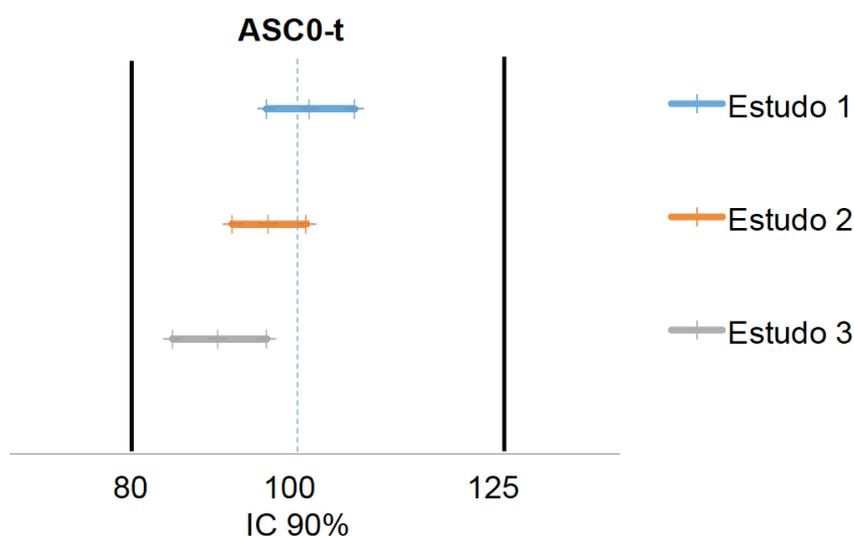


Figura 25 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco doxazosina

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os três estudos foram dados por qui-quadrado de 1,68 e 2,27 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado críticos $(0,05,2) = 5,99$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Assim, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os três medicamentos de referência usados nos três estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Metanálise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} dos três estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados na tabela 14 e nos figuras 26 e 27.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 15 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos testes dos três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg comprimido

Comparação	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
C_{max}					
Estudo 1 x Estudo 2	-0,0477	95,34	84,57	107,50	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0071	100,71	89,32	113,55	sim
Estudo 2 x Estudo 3	0,0548	105,63	92,81	120,21	sim
ASC_{0-t}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0502	105,15	97,63	113,25	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,1157	112,26	104,23	120,91	sim
Estudo 2 x Estudo 3	0,0654	106,76	98,55	115,66	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

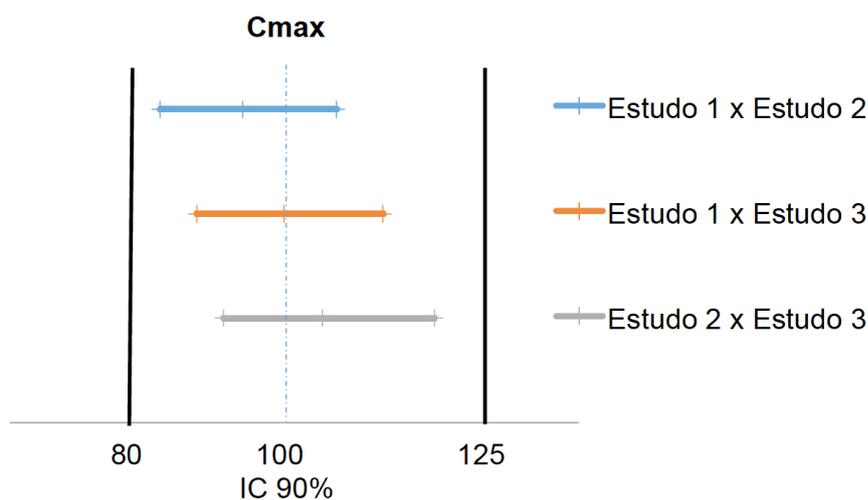


Figura 26 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos testes dos três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg comprimido

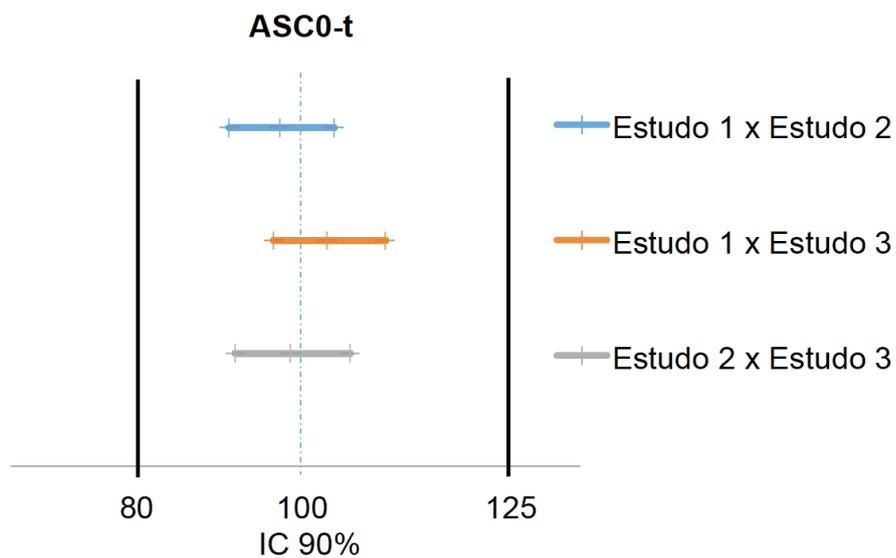


Figura 27 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos testes dos três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg comprimido

6.6 FENITOÍNA SÓDICA

Foram incluídos na metanálise três estudos distintos de bioequivalência realizados com fenitoína sódica 100 mg comprimidos versus o medicamento de referência HIDANTAL 100 mg comprimido da empresa Sanofi-Aventis.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 15 e figuras 28 e 29.

Tabela 16 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco fenitoína sódica

C_{max}	ln(C_{max}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	6,9252	18	90,66	82,55	99,57
Estudo 2	6,8864	16	88,34	81,34	95,94
Estudo 3	7,0412	11	100,50	95,17	106,12
ASC_{0-t}	ln(ASC_{0-t}) (ng/mL*h)				
Estudo 1	10,4942	15	92,41	85,41	99,99
Estudo 2	10,4639	10	102,44	97,38	107,76
Estudo 3	10,6151	8	94,83	90,94	98,89

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

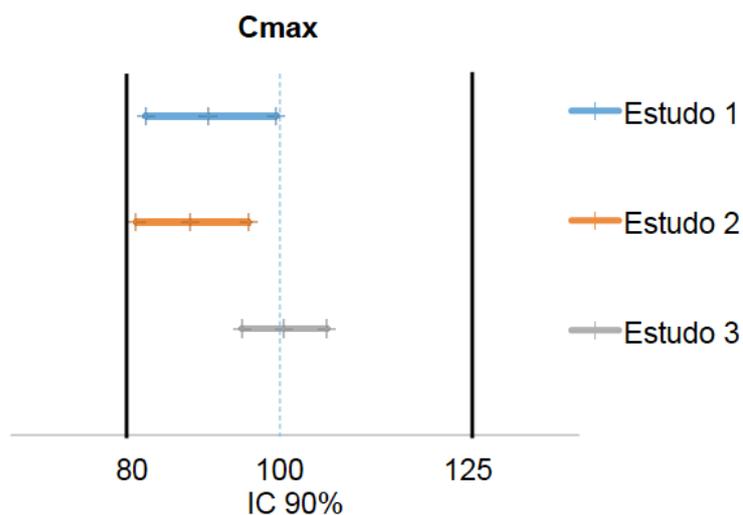


Figura 28 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco fenitoína sódica

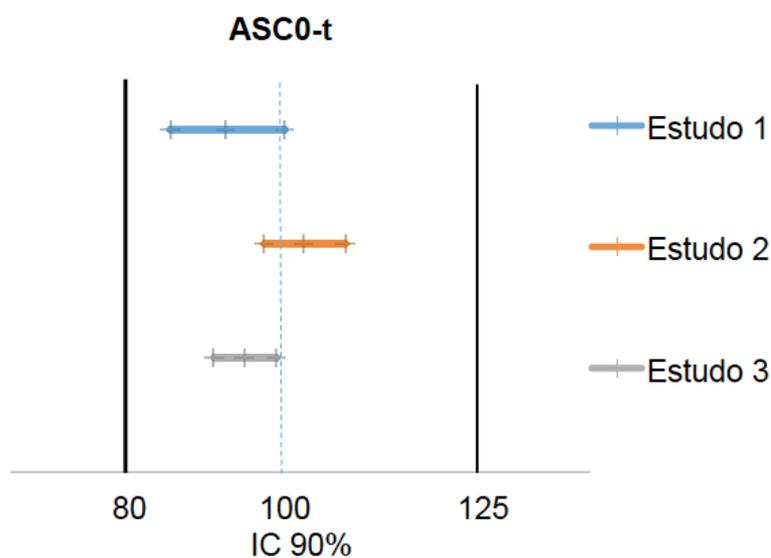


Figura 29 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3 de medicamentos contendo o fármaco fenitoína sódica

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os três estudos foram dados por qui-quadrado de 0,0076 e 0,5982 para $\ln(C_{\max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,2) = 5,99$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Assim, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os três medicamentos de referência usados nos diferentes estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Metanálise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC_{0-t} dos três estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados na tabela 16 e nas figuras 30 e 31.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 17 – Intervalo de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de fenitoína sódica 100 mg comprimido

Comparação	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
C_{\max}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0260	102,63	92,15	114,31	sim
Estudo 1 x Estudo 3	-0,1030	90,21	81,20	100,23	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,1290	87,90	79,10	97,68	não
ASC_{0-t}					
Estudo 1 x Estudo 2	-0,1030	90,21	83,17	97,86	sim
Estudo 1 x Estudo 3	-0,0259	97,45	90,01	105,50	sim
Estudo 2 x Estudo 3	0,0771	108,02	99,75	116,97	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

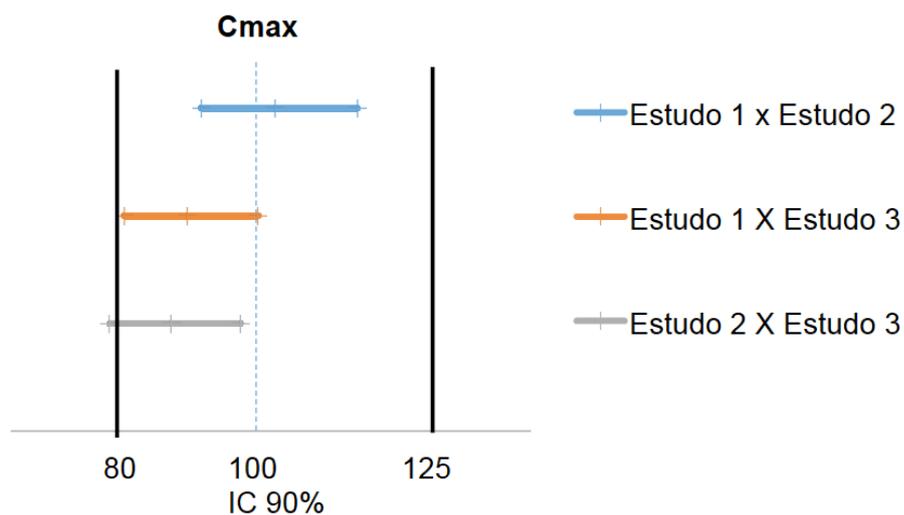


Figura 30 – Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de fenitoína sódica 100 mg comprimido

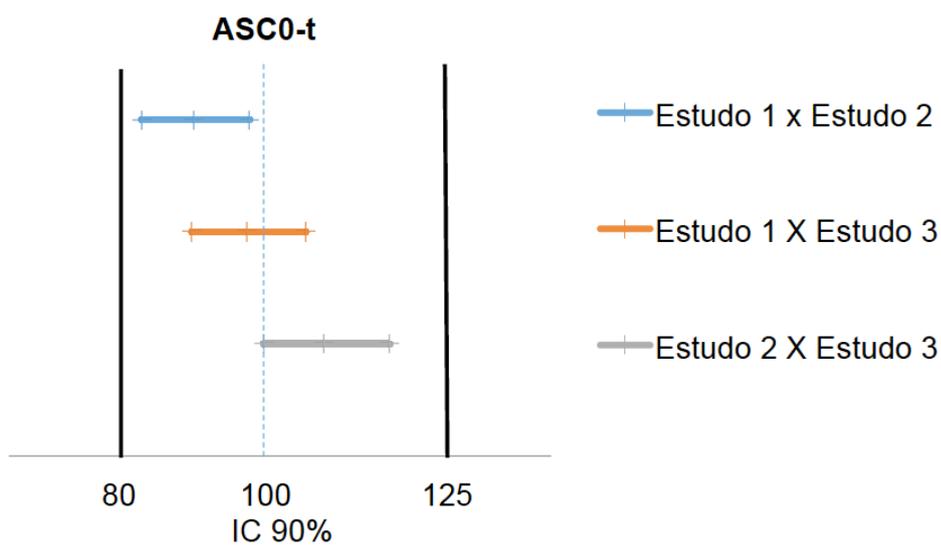


Figura 31 – Intervalo de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos três estudos de bioequivalência de fenitoína sódica 100 mg comprimido

6.7 FLUOXETINA (CLORIDRATO)

Foram incluídos na metanálise cinco estudos distintos de bioequivalência realizados com cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula versus o medicamento de referência PROZAC 20 mg cápsula da empresa Eli Lilly.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 17 e figuras 32 e 33.

Tabela 18 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de fluoxetina

C_{max}	ln(C_{max}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	2,5043	16	109,85	101,11	119,34
Estudo 2	2,5506	7	95,38	92,22	98,64
Estudo 3	2,8237	18	101,48	92,85	110,92
Estudo 4	2,8488	16	86,74	80,23	93,77
Estudo 5	2,5681	12	101,15	95,78	106,82
ASC_{0-t}	ln(ASC_{0-t}) (ng/mL*h)				
Estudo 1	6,1584	19	105,36	95,58	116,15
Estudo 2	6,0654	17	96,76	88,85	105,37
Estudo 3	6,3878	13	100,65	94,13	107,62
Estudo 4	6,5834	15	87,44	81,37	93,97
Estudo 5	6,0869	19	94,36	86,61	102,79

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

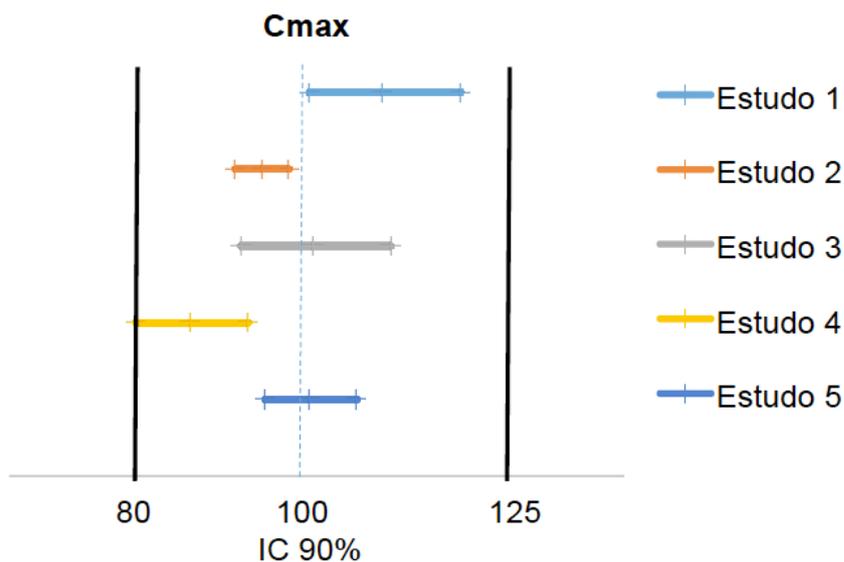


Figura 32 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de fluoxetina

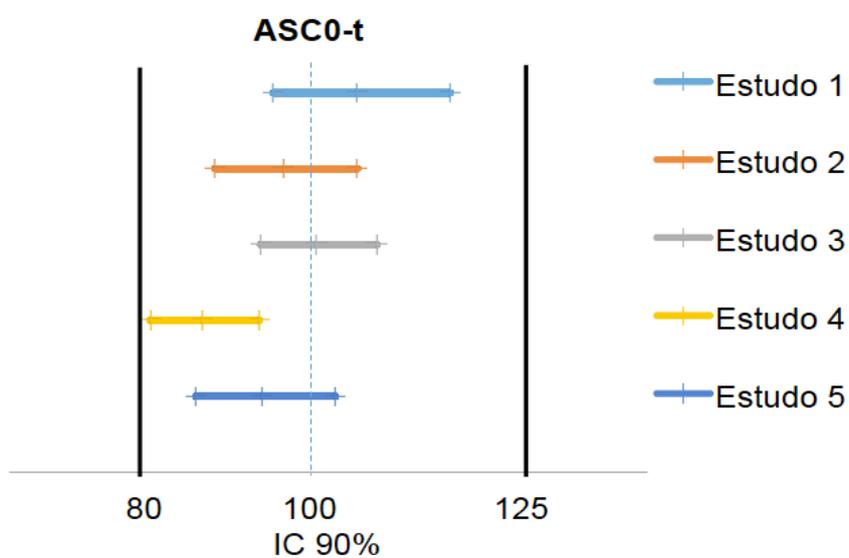


Figura 33 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de fluoxetina

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os cinco estudos foram dados por qui-quadrado de 5,11 e 7,06 para $\ln(C_{\max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,4) = 9,49$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os cinco medicamentos de referência usados nos cinco estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Metanálise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC_{0-t} dos cinco estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados nas tabelas 18 e 19 e nas figuras 34 e 35.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 19 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{\max} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula

C_{\max}	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
Estudo 1 x Estudo 2	0,1413	115,18	104,20	127,31	não
Estudo 1 x Estudo 3	0,0792	108,25	98,03	119,52	sim
Estudo 1 x Estudo 4	0,2362	126,65	115,02	139,45	não
Estudo 1 x Estudo 5	0,0826	108,61	98,73	119,47	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,0621	93,98	85,03	103,88	sim
Estudo 2 x Estudo 4	0,0949	109,96	99,76	121,21	sim
Estudo 2 x Estudo 5	-0,0587	94,29	85,62	103,84	sim
Estudo 3 x Estudo 4	0,1570	117,00	106,26	128,82	não
Estudo 3 x Estudo 5	0,0033	100,33	91,21	110,37	sim
Estudo 4 x Estudo 5	-0,1537	85,75	78,18	94,06	não

Tabela 20 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula

ASC_{0-t}	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
Estudo 1 x Estudo 2	0,0852	108,90	96,93	122,34	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0458	104,68	93,29	117,46	sim
Estudo 1 x Estudo 4	0,1864	120,50	107,74	134,76	não
Estudo 1 x Estudo 5	0,1103	111,67	99,95	124,75	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,0395	96,13	85,57	108,00	sim
Estudo 2 x Estudo 4	0,1012	110,65	98,81	123,91	sim
Estudo 2 x Estudo 5	0,0251	102,54	91,67	114,71	sim
Estudo 3 x Estudo 4	0,1407	115,11	102,92	128,74	não
Estudo 3 x Estudo 5	0,0646	106,67	95,48	119,17	sim
Estudo 4 x Estudo 5	-0,0761	92,67	83,23	103,18	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

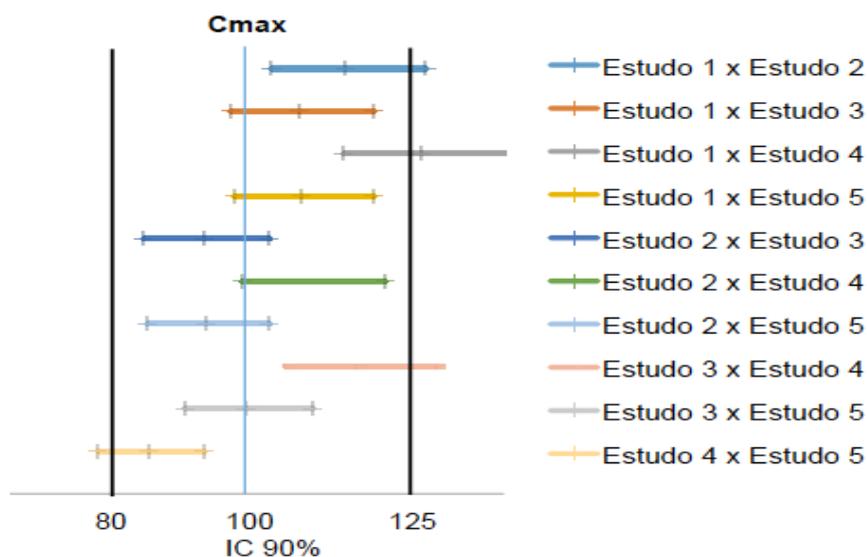


Figura 34 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula

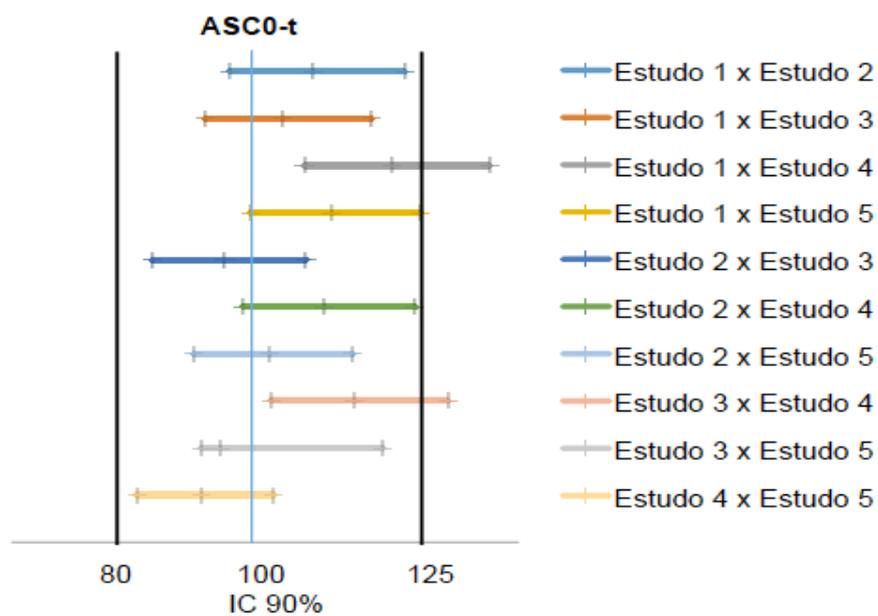


Figura 35 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de cloridrato de fluoxetina 20 mg cápsula

6.8 LEVOFLOXACINO (HEMI-IDRATADO)

Foram incluídos na metanálise cinco estudos distintos de bioequivalência realizados com levofloxacin hemiidratado 500 mg comprimido revestido versus o medicamento de referência LEVAQUIN 500 mg comprimido revestido da empresa Janssen Cilag.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados nas tabelas 20 e 21 e figuras 36 e 37.

Tabela 21 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacin

C_{max}	ln(C_{max}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* IC 90%	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	1,7723	22	106,70	96,27	118,27
Estudo 2	1,6302	20	101,87	92,19	112,56
Estudo 3	1,6968	19	99,82	91,27	109,17
Estudo 4	1,7936	31	97,37	83,96	112,92
Estudo 5	1,9346	24	90,92	81,54	101,39

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

Tabela 22 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacino

C_{max}	In(ASC_{0-t}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	IC 90%	
				Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	3,7382	8	106,88	102,96	110,94
Estudo 2	3,6746	8	100,96	97,23	104,82
Estudo 3	3,6464	9	94,30	90,52	98,25
Estudo 4	3,8503	27	94,88	83,06	108,38
Estudo 5	3,8676	8	98,33	94,62	102,20

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

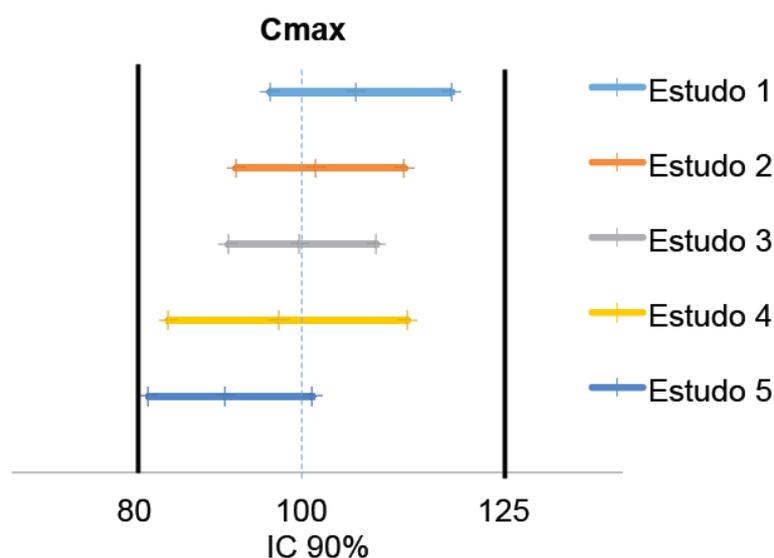


Figura 36 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacino.

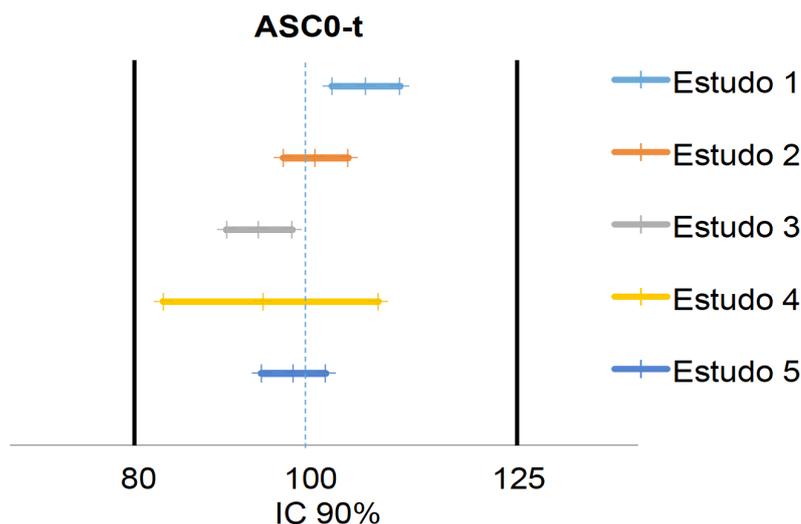


Figura 37 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3, Estudo 4 e Estudo 5 de medicamentos contendo o fármaco levofloxacino.

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os cinco estudos foi dado por qui-quadrado de 2,71 e 1,40 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. Estes resultados são menores que qui-quadrado crítico $(0,05,4) = 9,49$, portanto não rejeita a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%. Desta forma, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os cinco medicamentos de referência usados nos cinco estudos são homogêneo entre si, permitindo a realização da metanálise proposta por Chow e Liu (1997).

Na sequência aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Metanálise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} dos cinco estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% destes parâmetros foram calculados e são apresentados na tabela 22 e nos gráficos 36 e 37.

Os medicamentos dos estudos combinados foram considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} situou-se dentro dos limites de 80% a 125%.

Tabela 23 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de levofloxacino hemiidratado 500 mg comprimido revestido

Comparação	Dhh [*]	Razão** (IC 90%)	Limite inferior**	Limite superior**	BE
C_{max}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0464	104,75	89,90	122,06	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0667	106,90	92,02	124,18	sim
Estudo 1 x Estudo 4	0,0916	109,59	94,05	127,70	não
Estudo 1 x Estudo 5	0,1601	117,36	101,16	136,15	não
Estudo 2 x Estudo 3	0,0203	102,05	87,58	118,91	sim
Estudo 2 x Estudo 4	0,0451	104,62	89,51	122,27	sim
Estudo 2 x Estudo 5	0,1137	112,04	96,28	130,38	não
Estudo 3 x Estudo 4	0,0248	102,52	87,98	119,45	sim
Estudo 3 x Estudo 5	0,0933	109,78	94,64	127,36	não
Estudo 4 x Estudo 5	0,0685	107,09	92,03	124,62	sim
ASC_{0-t}					
Estudo 1 x Estudo 2	0,0570	105,86	96,63	115,97	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,1252	113,33	103,64	123,93	sim
Estudo 1 x Estudo 4	0,1191	112,64	102,83	123,40	sim
Estudo 1 x Estudo 5	0,0833	108,69	99,47	118,75	sim
Estudo 2 x Estudo 3	0,0682	107,06	97,73	117,28	sim
Estudo 2 x Estudo 4	0,0621	106,41	96,96	116,78	sim
Estudo 2 x Estudo 5	0,0263	102,67	93,79	112,38	sim
Estudo 3 x Estudo 4	-0,0061	99,39	90,73	108,88	sim
Estudo 3 x Estudo 5	-0,0419	95,90	87,77	104,78	sim
Estudo 4 x Estudo 5	-0,0358	96,49	88,14	105,62	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

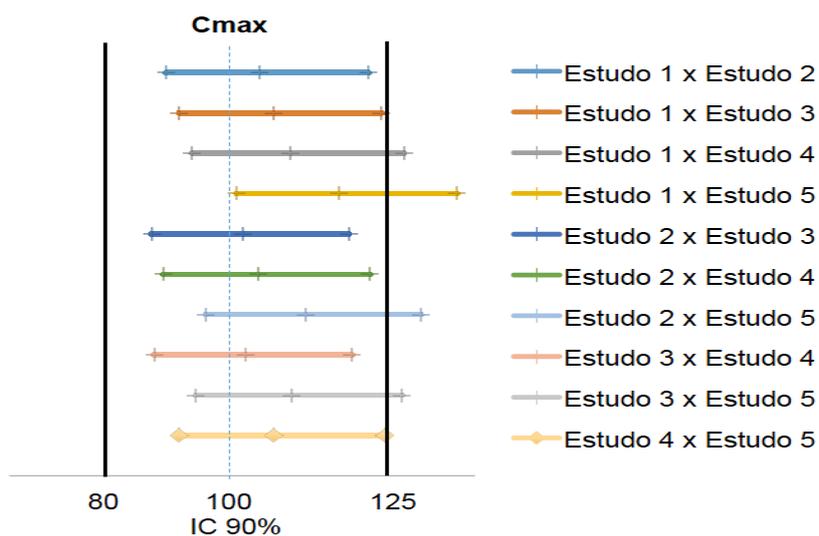


Figura 38 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de levofloxacino hemiidratado 500 mg comprimido revestido

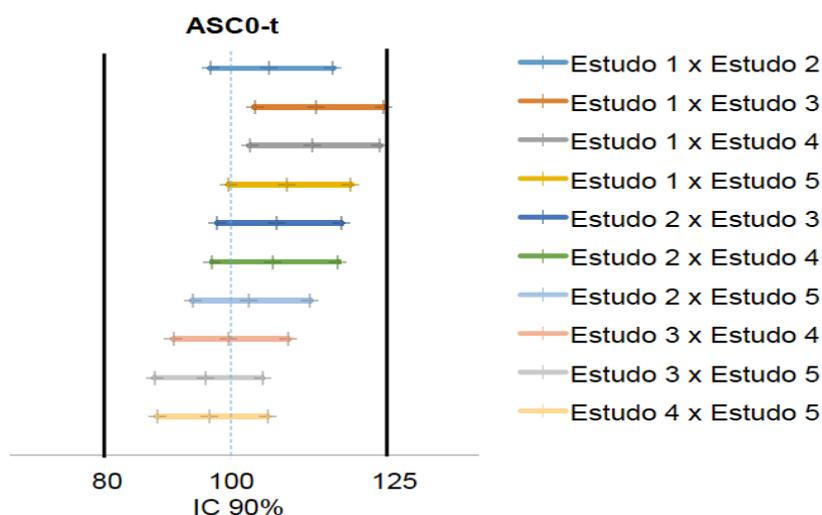


Figura 39 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos cinco estudos de bioequivalência de levofloxacino hemiidratado 500 mg comprimido revestido

6.9 QUETIAPINA (HEMIFUMARATO)

Foram incluídos na metanálise quatro estudos distintos de bioequivalência realizados com hemifumarato de quetiapina 25 mg de versus o medicamento de referência SEROQUEL 25 mg comprimido revestido da empresa AstraZeneca.

Para cada estudo calculou-se o intervalo de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e verificou-se que os mesmos encontravam-se dentro dos limites de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência entre os medicamentos testes e seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados são apresentados na tabela 23 e gráficos 40 e 41.

Tabela 24 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} e correspondentes razão e coeficiente de variação (CV) intraindividual obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3 e Estudo 4 de medicamentos contendo o fármaco quetiapina

IC 90%					
C_{max}	Ln(C_{max}) (ng/mL)**	CV Intra* (%)	Razão* (IC 90%)	Limite inferior*	Limite superior*
Estudo 1	4,1195	30	92,59	83,21	103,03
Estudo 2	4,3461	27	89,27	81,06	98,31
Estudo 3	4,6158	28	90,68	83,37	98,64
Estudo 4	4,6422	29	98,05	88,46	108,68
ASC_{0-t}	Ln(ASC_{0-t}) (ng/mL*h)				
Estudo 1	5,3801	18	99,91	93,56	106,70
Estudo 2	5,6622	14	101,09	96,11	106,33
Estudo 3	5,9120	17	97,33	92,42	102,50
Estudo 4	5,8832	18	101,60	95,42	108,19

*escala original; **escala logarítmica; CV intra = Coeficiente de Variação intraindividual

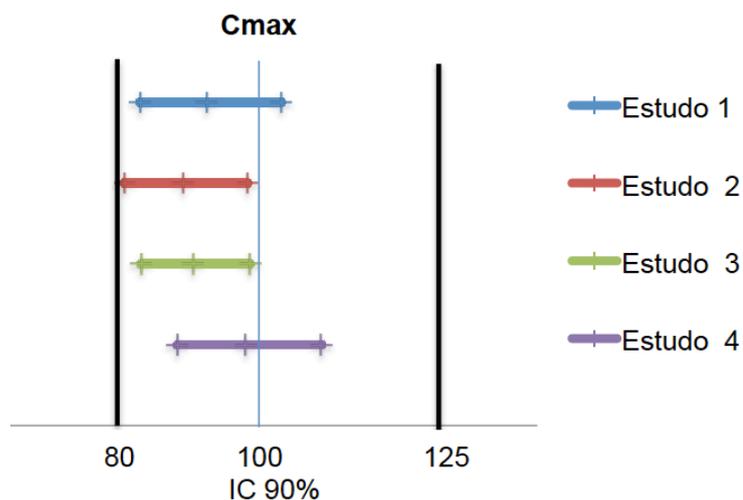


Figura 40 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3 e Estudo 4 de medicamentos contendo o fármaco quetiapina.

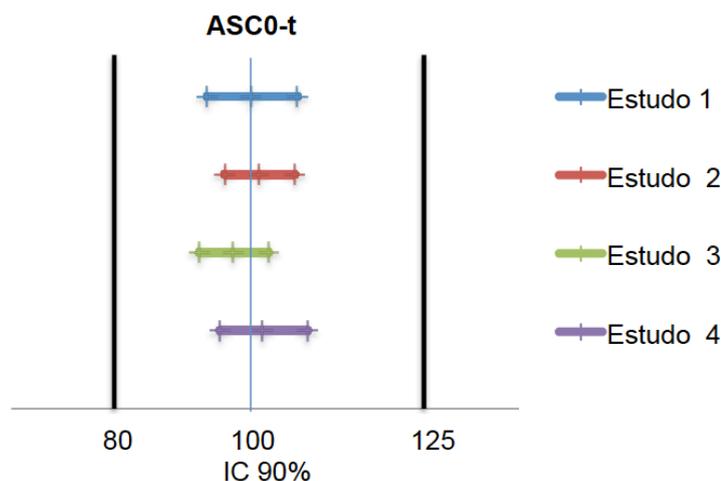


Figura 41 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético ASC_{0-t} obtidos nos Estudo 1, Estudo 2, Estudo 3 e Estudo 4 de medicamentos contendo o fármaco quetiapina.

Os resultados do teste estatístico de homogeneidade dos medicamentos de referências entre os quatro estudos foi dado por qui-quadrado de 7,81 e 9,00 para $\ln(C_{max})$ e $\ln(ASC_{0-t})$, respectivamente. O valor de qui-quadrado $(0,05,4) = 7,82$. Para $\ln(C_{max})$ o resultado é menor e não rejeita a hipótese nula de homogeneidade

ao nível de significância de 5%. Já para $\ln(ASC_{0-t})$ o resultado é maior que qui-quadrado $(0,05,4) = 7,82$, rejeitando a hipótese nula de homogeneidade ao nível de significância de 5%.

Desta forma, conclui-se que o teste de homogeneidade demonstrou que os quatro medicamentos de referência usados nos estudos são homogêneos apenas para o parâmetro farmacocinético C_{max} .

Aplicou-se a Equação 1 do modelo proposto por Chow e Liu (1997), mencionado no item “5.4 Meta-análise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos genéricos”, empregando as médias logarítmicas do parâmetro farmacocinético C_{max} dos quatro estudos. Para cada combinação de estudos os intervalos de confiança 90% deste parâmetro foram calculados e são apresentados na tabela 24 e nos gráficos 41.

Tabela 25 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetros farmacocinético C_{max} entre os medicamentos dos cinco estudos de bioequivalência de quetiapina 25 mg comprimido revestido

C_{max}	Dhh [*]	Razão ^{**} (IC 90%)	Limite inferior ^{**}	Limite superior ^{**}	BE
Estudo 1 x Estudo 2	0,0365	103,72	90,06	119,46	sim
Estudo 1 x Estudo 3	0,0208	102,10	89,55	116,41	sim
Estudo 1 x Estudo 4	-0,0573	94,43	81,99	108,76	sim
Estudo 2 x Estudo 3	-0,0157	98,44	86,42	112,13	sim
Estudo 2 x Estudo 4	-0,0939	91,04	79,11	104,77	não
Estudo 3 x Estudo 4	-0,0781	92,49	81,18	105,36	sim

*escala logarítmica; **escala original; BE = Bioequivalentes

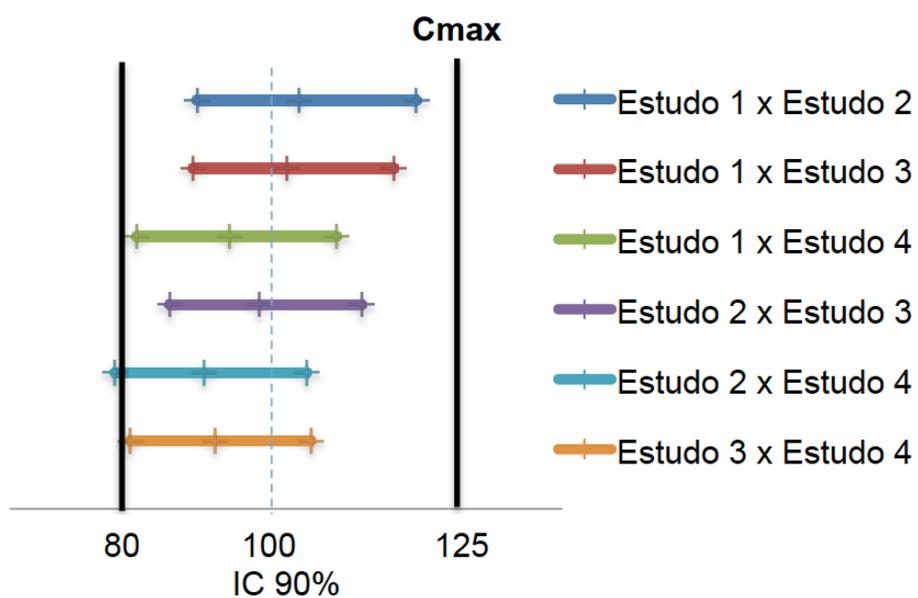


Figura 42 - Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} entre os medicamentos teste dos quatro estudos de bioequivalência de quetiapina 25 mg comprimido revestido

7 DISCUSSÃO

A bioequivalência entre os medicamentos genéricos e similares contendo um mesmo fármaco e bioequivalentes ao mesmo medicamento de referência foi avaliada por meio da metanálise. Os dados empregados na metanálise foram provenientes de estudos distintos de bioequivalência de medicamentos genéricos e similares contendo aciclovir, cefalexina, doxazosina e fenitoína (cada um com três estudos de bioequivalência); quetiapina (quatro estudos de bioequivalência); clopidogrel, fluoxetina e levofloxacino (cada fármaco com cinco estudos de bioequivalência); e amoxicilina (seis estudos de bioequivalência). A bioequivalência entre os medicamentos genéricos e similares com o medicamento de referência foi comprovada quando o intervalo de confiança 90% das razões dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} apresentou-se dentro dos limites de 80 % e 125%.

Os resultados dos estudos de bioequivalência para todos os medicamentos incluídos neste estudo demonstraram coeficientes de variação intraindividual menores ou iguais a 30% para ambos os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} . Portanto, nenhum dos fármacos incluídos foi caracterizado como de alta variabilidade, de acordo com a definição de Shah et al. (1996). Para os fármacos com baixa variabilidade na absorção não são esperadas complicações nos resultados de bioequivalência, exceto quando há diferenças significativas entre as formulações, o que contribui para o aumento da variabilidade associada à formulação.

Os resultados obtidos por meio de metanálise indicaram que medicamentos genéricos e similares contendo o mesmo fármaco e bioequivalentes ao mesmo medicamento de referência nem sempre são bioequivalentes e intercambiáveis entre si.

60% das comparações entre medicamentos genéricos e similares contendo amoxicilina indicaram ausência de bioequivalência entre os medicamentos. O mesmo ocorreu para 60% das comparações entre medicamentos genéricos e similares contendo clopidogrel, 50% das comparações entre medicamentos

genéricos e similares contendo levofloxacino, 40% das comparações entre medicamentos genéricos e similares contendo fluoxetina, 33% para fenitoína e 17% das comparações entre medicamentos genéricos e similares contendo quetiapina. As comparações entre medicamentos genéricos e similares contendo os fármacos aciclovir, cefalexina ou doxazosina na dose de 4 mg indicaram bioequivalência entre os mesmos.

Aparentemente, quanto menor a variabilidade intraindividual e mais próximas estiverem as razões entre os medicamentos teste e referência, maior a chance de bioequivalência entre eles. Estas observações condizem com os resultados encontrados por Karalis, Bialer e Macheras (2013) em sua pesquisa.

Os fármacos aciclovir, amoxicilina, cefalexina e levofloxacino foram agrupados na discussão por serem usados em tratamento de curto prazo. Os demais são geralmente de uso de longo prazo ou crônico.

A comparação entre os três medicamentos contendo aciclovir 200 mg na forma de comprimido por metanálise demonstrou que eles são bioequivalentes e portanto intercambiáveis entre si.

Entretanto, uma vez que são 12 diferentes fabricantes para medicamentos similares e genéricos intercambiáveis com o medicamento de referência (Apêndice C) existem ainda 63 combinações a serem consideradas, ou seja, no presente trabalho apenas 4,5% das possíveis substituições foram avaliadas. Além destes medicamentos considerados intercambiáveis aos medicamentos de referência, encontram-se registrados na ANVISA mais quatro medicamentos similares (Apêndice C) portanto, a substituição pode ocorrer não só entre os medicamentos genéricos e similares intercambiáveis, mas entre outros similares registrados que não são considerados intercambiáveis pela ANVISA.

Os resultados da metanálise para medicamentos contendo amoxicilina demonstraram a ausência de bioequivalência entre diversos medicamentos (comparações dos Estudos 1 x 2; Estudos 1 x 4; Estudos 1 x 5; Estudos 1 x 6; Estudos 2 x 3; Estudos 3 x 4; Estudos 3 x 5; Estudos 4 x 6). A ausência de bioequivalência entre os medicamentos foi concluída uma vez que o intervalo de confiança para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} se encontram fora dos

limites de 80% a 125%. A intercambialidade foi garantida em apenas 40% das possíveis combinações entre os seis medicamentos submetidos à metanálise,

Se considerarmos que são 28 medicamentos genéricos e similares intercambiáveis contendo amoxicilina fabricados por 14 empresas diferentes (Apêndice C), a metanálise avaliou apenas 16,5% das possíveis combinações de substituição dos medicamentos.

Atualmente estão registrados na ANVISA, além dos 28 medicamentos intercambiáveis, cinco medicamentos similares de amoxicilina de 500 mg cápsula, o que aumenta a probabilidade de não bioequivalência entre os medicamentos e conseqüentemente implicações clínicas, como o aumento do risco de ineficácia do tratamento ou o aparecimento de eventos adversos.

De forma geral, a substituição de medicamentos só é possível entre o medicamento de referência e seu correspondente medicamento genérico ou similar intercambiável e vice versa. Diferentemente desta condição, apenas se houver comprovação de bioequivalência entre os medicamentos ou se os mesmos forem fabricados pela mesma empresa.

No caso de cefalexina, os resultados de metanálise demonstraram a bioequivalência em todas as combinações possíveis com os três medicamentos incluídos na análise. Entretanto, considerando 13 os medicamentos intercambiáveis de cefalexina 500 mg comprimido revestido fabricados por seis diferentes empresas, as combinações de substituições avaliadas representam 20% das 15 possíveis combinações entre os medicamentos genéricos e similares intercambiáveis (Apêndice C). Atualmente são 27 o total de medicamentos de cefalexina 500 mg registrados na ANVISA (Apêndice C).

Tanto os medicamentos de amoxicilina 500 mg como de cefalexina 500 mg estão registrados na ANVISA sob a forma de comprimido e de cápsula e para cada forma farmacêutica o correspondente medicamento de referência é distinto. Nos estudos de metanálise foram empregados dados de amoxicilina 500 mg na forma de cápsula e de cefalexina 500 mg na forma de comprimido revestido. Na lista da RENAME 2014 constam amoxicilina 500 mg e cefalexina 500 mg sob ambas as formas farmacêuticas. Embora diferentes formas farmacêuticas de um mesmo

fármaco não sejam considerados equivalentes terapêuticos pela ANVISA, a substituição entre estas formas também pode ocorrer.

Os resultados da metanálise para medicamentos contendo levofloxacino demonstraram a não bioequivalência entre diversos medicamentos (comparações dos Estudos 1 x 4; Estudos 1 x 5; Estudos 2 x 5; Estudos 3 x 5; Estudos 4 x 6). A intercambialidade foi garantida em 50% das possíveis combinações de substituições entre os cinco medicamentos dos estudos submetidos à metanálise. Considerando que são 22 medicamentos genéricos e similares intercambiáveis ao medicamento de referência fabricados por 9 diferentes empresas (Apêndice C), foram analisadas aproximadamente 28% das possíveis combinações. Apesar de se reduzir a 10 diferentes medicamentos, ainda assim a substituição por um medicamento do mesmo fabricante não é fácil, pois o paciente não tem informação suficiente para identificar quais são as empresas que comercializam o mesmo produto sob diferentes embalagens. A informação sobre o fabricante dos medicamentos poderia constar na lista de medicamentos genéricos, a qual é publicada periodicamente pela ANVISA e disponível no balcão das farmácias, uma que esta informação é obrigatória apenas na bula do produto (BRASIL, 2009b).

As campanhas educacionais são necessárias para divulgar as regras de intercambialidade de medicamentos tanto para a população como para os profissionais de saúde, principalmente para os que atuam na promoção do uso racional, visando a segurança do paciente.

Os fármacos aciclovir, amoxicilina, cefalexina e levofloxacino são indicados na RENAME como anti-infecciosos para uso sistêmico. São medicamentos usados para tratamentos de curta duração, no geral de 7 a 10 dias, portanto as chances de substituição são pequenas, considerando que a quantidade disponibilizada em uma embalagem contempla a maioria das posologias sugeridas. Entretanto, em casos de tratamentos mais longos, a substituição por medicamento não bioequivalente pode colocar o paciente em risco, aumentando as chances de ineficácia de tratamento ou aparecimento de eventos adversos.

Nas bulas dos produtos contendo estes fármacos não são relatados casos de superdose. Os eventos mais comuns, relacionados aos casos de superdose eventual ou acidental, são relacionados a efeitos gastrintestinais, como náusea e vômitos e diarreia. As chances de superdose para aciclovir é pequena, visto que é

apenas parcialmente absorvido no intestino (ZOVIRAX, 2014; AMOXIL, 2015; KEFLEX, 2013; LEVAQUIN, 2016).

Os resultados obtidos na metanálise para amoxicilina e levofloxacino nos alertam para possíveis casos de desenvolvimento de resistência bacteriana. No entanto, se considerarmos a posologia do produto, para tratamentos de curto prazo a preocupação pode ser minimizada, pois as embalagens devem conter a quantidade necessária para o tratamento completo. A atenção deve ser aumentada para os casos que requerem um tratamento com um prazo superior a 10 dias, para os quais a aquisição de uma nova embalagem será necessária e as chances de substituição aumentam.

No caso dos antimicrobianos amoxicilina, cefalexina e levofloxacino a ANVISA estabeleceu normas mais rígidas para a dispensação destes medicamentos visando contribuir com a redução da resistência bacteriana aos medicamentos. Assim, os receituários tem prazo validade de 10 dias para a compra e os medicamentos são dispensados na quantidade necessária para o tratamento (BRASIL, 2010b).

O clopidogrel é um pró-fármaco e de acordo com as recomendações da ANVISA o metabólito ativo, ácido carboxílico clopidogrel deve ser adotado como analito para a avaliação da bioequivalência entre produtos (PLAVIX, 2016).

Os resultados da metanálise demonstraram que não há bioequivalência para as comparações dos medicamentos dos Estudos 1 x 2, Estudos 1 x 4, Estudos 1 x 5, Estudos 2 x 3, Estudos 3 x 4 e Estudos 3 x 5. A metanálise demonstrou a não bioequivalência ou bioinequivalência para 60% das comparações, para os quais o intervalo de confiança para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} se encontram fora dos limites de 80% a 125%. Se extrapolado para as 105 possíveis combinações entre os 15 fabricantes dos 32 medicamentos de bissulfito de clopidogrel 75 mg intercambiáveis ao PLAVIX 75 mg (Apêndice C), na metanálise foram analisadas menos de 10% das possíveis comparações.

Há uma variabilidade interindividual substancial na resposta ao tratamento de clopidogrel, associada a fatores genéticos e não genéticos, entretanto não completamente elucidada. Esta variabilidade na resposta de clopidogrel tem se tornado clinicamente importante devido ao desenvolvimento de resistência a clopidogrel na inibição de agregação plaquetária, colocando a vida do paciente em

risco (JIANG, 2015). A falta de bioequivalência provocada por diferenças na velocidade do processo de absorção do fármaco pode contribuir para o aumento desta variabilidade.

A metanálise demonstrou que as combinações dos três medicamentos de doxazosina 4 mg na forma de comprimido são bioequivalentes e portanto intercambiáveis entre si. Os três estudos de bioequivalência de doxazosina 4 mg incluídos na metanálise, embora não identificados, não necessariamente correspondem aos três fabricantes dos 4 medicamentos de mesilato de doxazosina 4 mg intercambiáveis ao medicamento de referência (Apêndice C). No período de 1999 até a presente data, possíveis medicamentos podem ter tido os registros caducados e não constam mais no banco de dados de Consulta de produtos da ANVISA. Atualmente, no total são nove os medicamentos de mesilato de doxazosina 4 mg registrados na ANVISA.

A doxazosina é um bloqueador efetivo dos receptores alfa-1-adrenérgicos e indicado para hiperplasia prostática e hipertensão. Usado para tratamento de doenças crônicas a falta de bioequivalência entre substitutos pode causar a ineficácia ou o aparecimento de eventos adversos, especialmente, a hipotensão (MALEATO DE DOXAZOSINA, 2016).

Os resultados da metanálise para os medicamentos contendo fenitoína demonstraram ausência de bioequivalência entre medicamentos genéricos e similares na comparação Estudos 2 x 3, visto que os intervalos de confiança 90% para as razões do parâmetros C_{max} estão fora dos limites de 80 a 125%. Conseqüentemente, a intercambialidade entre os medicamentos comparados não garante a segurança e eficácia necessária para o tratamento do paciente. A metanálise demonstrou a bioinequivalência para 33% das comparações analisadas.

No mercado estão disponíveis três medicamentos genéricos e dois similares intercambiáveis contendo fenitoína. Foram avaliadas 50% das possíveis combinações entre os quatro fabricantes dos cinco medicamentos de fenitoína sódica intercambiáveis ao medicamento de referência Hidantal, da empresa Sanofi-Aventis.

A fenitoína é indicada para tratamento de crises convulsivas durante ou após neurocirurgia, crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal), estado de mal epilético. Os pacientes em

tratamento, a priori, estão com a dose individualizada garantindo concentração plasmática de fármaco dentro da faixa terapêutica. A substituição por medicamento não bioequivalente pode provocar uma nova crise convulsiva ou toxicidade. A fenitoína é um fármaco de estreita faixa terapêutica e adicionalmente possui baixa solubilidade e farmacocinética não linear, os quais aumentam a possibilidade de potenciais problemas na substituição por medicamentos não bioequivalentes (CRAWFORD, 2005).

De acordo com a bula de Hidantal (2015) a dose letal em pacientes pediátricos ainda não é conhecida, entretanto, para adultos é estimada em 2 a 5 g. Os sintomas iniciais de superdose são nistagmo com 20 mcg/mL, ataxia com 30 mcg/mL e disartria e letargia com dose superior a 40 mcg/mL, tremor, hiperreflexia, , fala arrastada, náuseas, vômitos, hipotensão e coma. A morte é causada em consequência de depressão respiratória e circulatória.

Uma pesquisa realizada por Shin (2014), avaliou a associação entre a substituição entre genéricos de antiepilépticos e os resultados clínicos em pacientes com epilepsia. Após a substituição foram verificados aumentos da frequência de episódios epilépticos e do número de visitas médicas e alteração na concentração plasmática do fármaco comparadas aos dados antes da substituição, que refletem os riscos associados à substituição de medicamentos de estreita faixa terapêutica como a fenitoína.

Os casos de eventos adversos, intoxicações e ineficácia dos medicamentos devem ser notificados para o sistema de farmacovigilância da empresa produtora do medicamento, do centro de vigilância sanitária do Estado, Farmácias Notificadoras, Hospitais da rede Sentinela ou da ANVISA pelos profissionais de saúde. Estas notificações são importantes tanto para novos eventos como para aqueles já estabelecidos na bula, pois o aumento na frequência de eventos adversos também são avaliados e acompanhados. A ineficácia pode caracterizar um desvio na qualidade do medicamento e da mesma forma que os eventos adversos serão avaliados e monitorados, mas de forma mais restrita. O monitoramento dos medicamentos genéricos pelas ações de farmacovigilância pode dar respaldo para avaliação da substituição dos mesmos na prática farmacêutica.

Para fenitoína, segundo a classificação de Shah et al. (1996), por se enquadrar na classe I, não haveria grandes implicações na bioequivalência entre medicamentos. No entanto, pela metanálise concluiu-se que não há bioequivalência entre todos os medicamentos comparados.

Para fármacos críticos, como os de estreita faixa terapêutica ou também classificados pela agência canadense como fármacos de dose crítica (*critical-dose drugs*), a bioequivalência entre medicamentos a serem substituídos é imprescindível, desta forma, a restrição de substituição expressa pela autoridade sanitária pode ser uma alternativa para evitar consequências clínicas mais graves, a exemplo da Espanha, que possui uma lista de medicamentos não substituíveis (MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL, 2009), igualmente adotada pela Dinamarca, Finlândia e Alemanha (CRAWFORD, 2006).

Os resultados da metanálise para medicamentos intercambiáveis ao medicamento de referência Prozac (fluoxetina) demonstraram a bioinequivalência para os medicamentos das comparações dos Estudos 1 x 2; Estudos 1 x 4; Estudos 3 x 4; Estudos 4 x 5. A intercambialidade foi garantida em apenas 40% das possíveis combinações entre os cinco medicamentos dos estudos incluídos na metanálise. Assim, a intercambialidade não pode ser garantida entre todos medicamentos dos estudos comparados. Foram avaliadas pela metanálise menos de 10% das possíveis combinações entre os 15 fabricantes dos 22 medicamentos de cloridrato de fluoxetina 20 mg intercambiáveis ao medicamento de referência Prozac 20 mg na forma de cápsula gelatinosa da empresa Eli Lilly.

A bioinequivalência dos produtos foi concluída uma vez que o intervalo de confiança para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} se encontram fora dos limites de 80% a 125%. A substituição dos medicamentos M4 (medicamento do Estudo 4) por M1 (medicamento do Estudo 1) ou M3 (medicamento do Estudo 3) são os que demonstraram maior preocupação com a ineficácia e segurança do medicamento no tratamento, visto que ambos os parâmetros apresentam os limites extremos deslocados para um mesmo lado, ou seja, M1 e M3 apresentam tanto a velocidade de absorção mais rápida como a maior extensão de absorção do fármaco, o que pode comprometer a segurança com um potencial maior. Já a substituição dos medicamentos M1 ou M3 ou M4 aumenta as chances de uma provável ineficácia do medicamento no tratamento.

Os sintomas de superdose mencionados na bula de Prozac (2016) incluem náusea, vômito, convulsões, disfunção cardiovascular variando desde arritmias assintomáticas (incluindo ritmo nodal e arritmias ventriculares) ou indicativo de alterações no ECG do prolongamento do QTc até parada cardíaca (incluindo muitos casos raros de Torsade de Pointes), disfunção pulmonar e sinais de alteração do sistema nervoso central (variando de excitação ao coma). Entretanto, mortes por superdose de Prozac isolado têm sido extremamente raros.

Os resultados de metanálise para os medicamentos contendo quetiapina 25 mg comprimido revestido demonstraram que os medicamentos de referência empregados nos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa eram homogêneos para o parâmetro farmacocinético C_{max} , mas não para o ASC_{0-t} .

Uma vez que a bioequivalência só pode ser estabelecida empregando ambos os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e C_{max} , não foi possível avaliar a bioequivalência entre as combinações de medicamentos dos estudos independentes, visto que não há homogeneidade entre os medicamentos de referência empregados. Apesar disso, a metanálise entre os quatro diferentes medicamentos contendo quetiapina foi realizada para avaliar a equivalência em relação ao parâmetro C_{max} .

Os resultados demonstraram que não houve equivalência para C_{max} para a comparação entre Estudo 2 x Estudo 4, uma vez que os intervalos de confiança 90% para as razões do parâmetros C_{max} se apresentaram fora dos limites de 80 a 125%. As demais combinações apesar de não apresentarem bioinequivalência em relação a C_{max} , não significa que sejam bioequivalentes pois dependem dos resultados de metanálise para parâmetro ASC_{0-t} para esta conclusão.

Os sinais e sintomas relatados resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos da quetiapina geralmente são: sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e efeitos anticolinérgicos. A superdose parece não estar estabelecida, visto que em estudos clínicos onde a maioria dos pacientes não apresentou eventos adversos ou recuperou-se completamente dos eventos adversos, houve um relato de morte após uma superdose de 13,6 g de quetiapina e um relato de sobrevivência após uma superdose aguda de até 30 g de quetiapina (SEROQUEL, 2016).

Por se tratar de um medicamento indicado para esquizofrenia, mania, transtorno afetivo bipolar, depressão a manutenção da concentração plasmática é essencial para evitar surtos psicóticos.

De forma geral, a falta de bioequivalência entre os medicamentos pode aumentar a possibilidade de ineficácia do tratamento ou o aparecimento de eventos adversos.

O impacto da substituição entre medicamento não bioequivalentes para o paciente pode ser exemplificado a partir dos resultados da comparação entre dois medicamentos contendo amoxicilina, oriundos dos Estudos 1 (medicamento 1 ou M1) e 4 (medicamento 4 ou M4). A comparação entre os medicamentos por meio de metanálise indicou ausência de bioequivalência tanto para C_{max} quanto para ASC_{0-t} , os dados são apresentado na tabela 26 e figuras 43 e 44.

Tabela 26 – Intervalos de Confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} entre os medicamentos de dois estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura

Estudo 1 x Estudo 4	Razão** (IC90%)	Limite inferior**	Limite superior**	BE
C_{max}	80,03	70,85	90,40	não
ASC_{0-t}	82,62	75,89	89,94	não
Estudo 4 x Estudo 1				
C_{max}	124,95	110,62	141,14	não
ASC_{0-t}	121,04	111,19	131,77	não

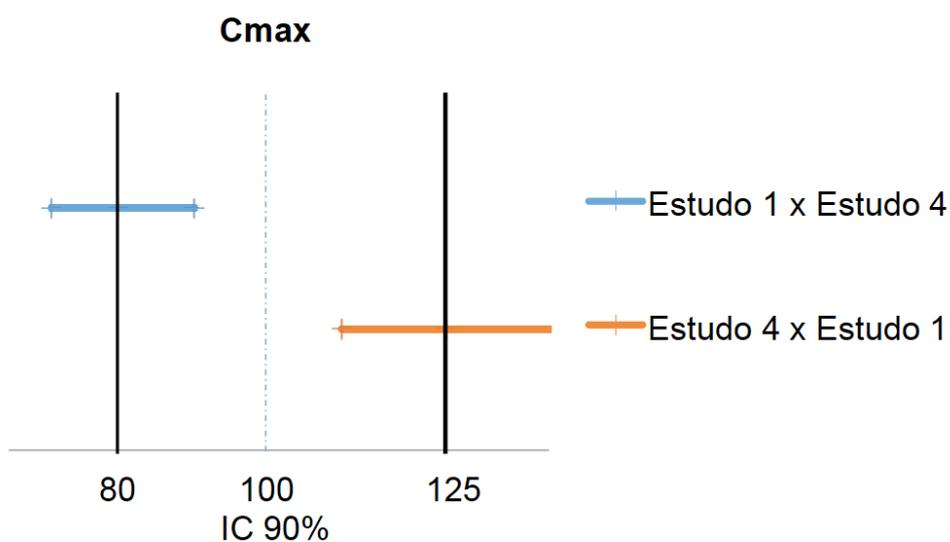


Figura 43 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos C_{max} entre os medicamentos teste dos dois estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura

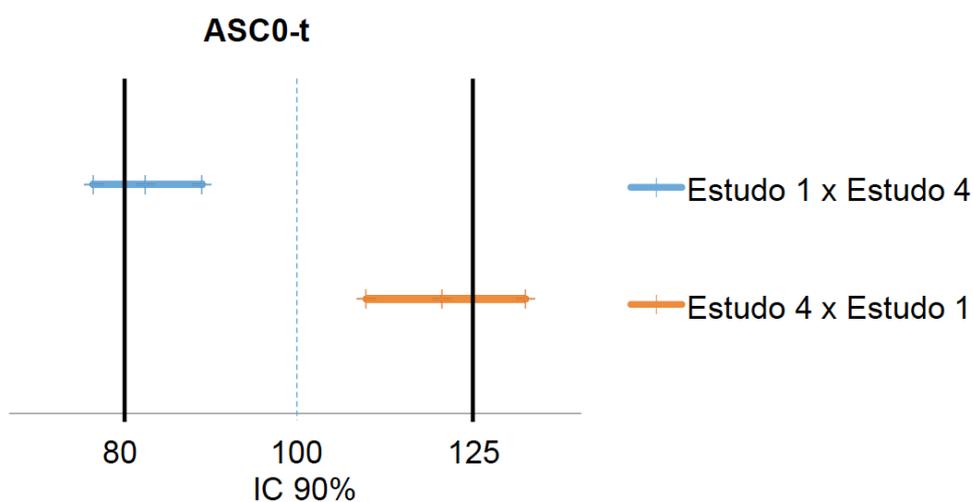


Figura 44 – Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinéticos ASC_{0-t} entre os medicamentos teste dos dois estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura

Na substituição de M4 por M1, observa-se que tanto a quantidade de fármaco absorvida quanto a velocidade de absorção da amoxicilina, representados por ASC_{0-t} e C_{max} respectivamente, são reduzidas, o que pode provocar uma possível ineficácia

do medicamento (M1) e abandono do tratamento pelo paciente. Ainda, a falta de bioequivalência entre os medicamentos contendo antibióticos, antimicrobianos e antirretrovirais, pode levar ao desenvolvimento de resistência dos micro-organismos a estes medicamentos em caso de substituição. As consequências são o desperdício do medicamento dispensado e a necessidade de adotar uma segunda linha de tratamento, geralmente com custo mais elevado em relação ao de primeira linha. Colombo et al (2016) realizaram um estudo retrospectivo para verificar o quanto a frequência de substituições entre diferentes genéricos de um mesmo fármaco afeta a aderência e a persistência no tratamento de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, dislipidemia, psiquiatria e osteoporose. Os pesquisadores concluíram que quanto maior a frequência de substituições, menor a persistência e aderência ao tratamento e esta redução pode consequentemente afetar a eficácia e segurança que deve ser monitorada.

Já se considerarmos a substituição inversa, de M1 por M4, observamos um aumento tanto na quantidade de fármaco absorvido como na velocidade do processo de absorção do fármaco, representadas por ASC_{0-t} e C_{max} respectivamente, que podem levar ao aparecimento de eventos adversos e casos de intoxicações. Como consequência poderá haver abandono do paciente ao tratamento e em alguns casos mais graves, a necessidade de tratamento de eventos adversos, eventualmente até com hospitalização, que pode ser mais caro que o tratamento da doença inicial. Tais situações podem ser bastante críticas ao considerarmos os medicamentos de estreita faixa terapêutica, para os quais uma leve variação na quantidade de fármaco absorvido pode ter um resultado negativo na saúde, como por exemplo, eventos adversos. Para estes, o verdadeiro custo da prescrição por DCB deve incluir custos adicionais com consultas médicas, hospitalização e novo tratamento, quer seja para eventos adversos ou toxicidade (CRAWFORD, 2005).

Todos os fármacos demonstraram baixa variabilidade ($CV \leq 30$) e com exceção de fenitoína, os fármacos são conhecidos por apresentarem uma ampla faixa terapêutica, se enquadrando na classe III de de Shah et al. (1996). Entretanto, a ausência de bioequivalência entre diferentes medicamentos de um mesmo fármaco foi comprovada em grande parte das análises. Estes resultados servem de alerta para a substituição de medicamentos de alta variabilidade ($CV > 30$), visto que a

variabilidade é um fator intrínseco do fármaco e bioinequivalência pode contribuir para aumentar ainda mais esta variabilidade.

É necessário que a qualidade, eficácia e segurança do medicamento seja garantida até a ponta da cadeia farmacêutica, na qual a intercambialidade deve ser um fator de relevância. Uma substituição racional dos medicamentos é importante para a garantia da eficácia e segurança do tratamento, o aumento da adesão do paciente ao tratamento, principalmente para as doenças crônicas, e da confiança do prescritor na intercambialidade de medicamentos, além de, reduzir o desperdício de medicamentos como no caso de abandono de tratamento pelo paciente. O custo com a substituição de medicamentos vai além do gasto com o medicamento em si, podem ser necessárias consultas médicas adicionais, adoção de nova linha de tratamento para os casos de falha do tratamento, tratamento para eventos adversos e em alguns casos mais graves hospitalizações (CRAWFORD et al., 2006).

A metanálise comprovou que a garantia da bioequivalência entre medicamentos genéricos ou similares com o mesmo medicamento de referência não garante a bioequivalência entre os diversos genéricos e similares. Desta forma, a substituição de medicamentos não intercambiáveis pode aumentar o risco de ineficácia e aparecimento de eventos adversos, não só para os medicamentos de alta variabilidade e de estreita faixa terapêutica, mas também para alguns de baixa variabilidade e ampla faixa terapêutica.

8 CONCLUSÃO

Concluiu-se que não há bioequivalência entre todos os medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência. O fato dos medicamentos genéricos e dos medicamentos similares terem comprovado a sua bioequivalência e equivalência terapêutica com o medicamento de referência não garante bioequivalência e equivalência terapêutica entre os diversos medicamentos genéricos e similares. Portanto os medicamentos genéricos e similares intercambiáveis de um mesmo medicamento de referência não são intercambiáveis entre si.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de centros nacionais certificados**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/A assunto+de+Interesse/Bioequivalencia+e+Biodisponibilidade/Centros/Centros+Nacionais+Certificados>>. Acesso em: 24 abr. 2014.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de centros de Bioequivalência e Biodisponibilidade**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/centros-de-bioequivalencia-e-biodisponibilidade>>. Acesso em: 03 ago. 2016a

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de medicamentos de referência**. Atualizado até Diário Oficial da União de 26/08/2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2953245/Lista+A+26-8-2016.pdf/c669b139-003e-46ee-8abc-5b34a27bf913>>. Acesso em: 03 ago. 2016b.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de medicamentos genéricos registrados**. Atualizado até Diário Oficial da União de 03/08/2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/Genéricos+registrados+-+por+princípio+ativo+29-02-2016.pdf/9e4ce425-7915-4cc1-b870-05ee305c1a8f>>. Acesso em: 03 ago. 2016c.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de medicamentos similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014**. Atualizada até o Diário Oficial da União de 30/06/2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambiáveis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>. Acesso em: 01 ago. 2016d.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista 1 - Forma de Administração (formas farmacêuticas de liberação imediata)**. Atualizada 03/06/2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2924977/Lista+1+03.06.2016.pdf/cbd1bbcc-bab0-466a-bc93-b0941a87aa87>>. Acesso em: 03 ago. 2016e.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista 2 - Análise para Estabelecimento da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência**. Atualizada em 03/06/2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2924977/Lista+2+03.06.2016.pdf/83d8>>

[fc52-274e-40a3-a42f-69222b21f0e7](#)>. Acesso em: 03 ago. 2016f.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista 3 – Fármacos de ação no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência.** Atualizada em 13/06/2012. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2924977/Lista+3_13_06_2012.pdf/b7e3d05a-c550-4d30-97e6-ad993870c9b0> Acesso em 03 ago. 2016g.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Número de medicamentos genéricos registrados, por empresa.** Atualizado até Diário Oficial da União de 03/08/2016. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/Número+de+Medicamentos+Genéricos+registrados+por+empresa/603dd921-b5f3-47b3-9306-b70abc86eb67>>.

Acesso em: 03 ago. 2016h.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Número de medicamentos genéricos registrados, por princípio ativo.** Atualizado até Diário Oficial da União de 03/08/2016. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/2.4+Número+de+Medicamento+s+Genéricos+registrados%2C+por+via+de+administração/ac9ee0b0-610d-43f3-b51c-cddff7d9d6f8>>. Acesso em: 03 ago. 2016i.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Número de medicamentos genéricos registrados, por via de administração.** Atualizado até Diário Oficial da União de 03/08/2016. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/2.4+Número+de+Medicamento+s+Genéricos+registrados%2C+por+via+de+administração/ac9ee0b0-610d-43f3-b51c-cddff7d9d6f8>>. Acesso em: 03 ago. 2016j.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do mercado de medicamentos. **Listas de preços de medicamentos.** Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em: 03 ago. 2016k.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do mercado de medicamentos. **Perguntas e respostas sobre preço CAP.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-preco-cap>>. Acesso em: 03 ago. 2016l.

AMOXIL: amoxicilina tri-idratada. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda, 2015. Bula de remédio. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4989882015&pIdAnexo=2666350>. Acesso em: 19 ago. 2016.

AI TH, F. Curso de Direito Sanitário. **A proteção do Direitos à Saúde no Brasil.** Editora Quartier Latin do Brasil. São Paulo, 2007, 406 p.

ARAÚJO, L.U.; ALBUQUERQUE, K.T; KATO, K.C.; SILVEIRA, G.S., MACIEL, N.R.; SPÓSITO, P.A.; BARCELLOS, N.M.S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev Panam Salud Publica*. V 28, n.66, p. 480-492, 2010.

BLUME, H.H.; BENET, L.Z. Session II: Bioequivalence of highly variable drugs. In: BLUME, H.H.; MIDHA, K.K. **Bio-International 2: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic studies: International Conference of F.I.P.** Germany: Medpharm Scientific Publ., 1994, 403 p.

BRASIL. Lei no. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 set. 1976. Seção 1, p. 12647.

BRASIL. **Constituição (1988)**. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado, 1988.

BRASIL. Lei no. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 set. 1990. Seção 1, p. 18055.

BRASIL. Lei no. 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 jun. 1993. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei no. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 nov. 1996. Seção 1, p. 23725.

BRASIL. Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 jan. 1999a. Seção 1, p. 1.
BRASIL. Lei no. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 fev. 1999b. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei no. 10.520, de 17 de julho de 2002. Institui, no âmbito da União,

Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 jul. 2002. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Decreto no. 4.766, de 26 de junho de 2003. Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 de jun. 2003a. Seção 1, p. 7.

BRASIL. Lei no. 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 07 de out. 2003b. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Decreto no. 5.090, de 20 de maio de 2004. Regulamenta a Lei no. 10.858, de 13 de abril de 2004, e institui o programa “Farmácia Popular do Brasil”, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 21 mai. 2004a. Seção 1, p. 6.

BRASIL Decreto nº 5.450, de 31 de maio de 2005. Regulamenta o pregão, na forma eletrônica, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 01 jun. 2005. Seção 1, p. 5.

BRASIL. Lei no. 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no. 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 abr. 2011a. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Decreto no. 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 dez. 2011b. Seção 1, p. 3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria no. 860, de 11 de junho de 2012. Dispõe sobre Acréscimos a Composição da Rede Sentinela. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 jun. 2012. Seção 1, p. 91.

BRASIL. Decreto no. 7.892, de 23 de janeiro de 2013. Regulamenta o sistema de registro de preços previsto no art. 15 da lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 jan. 2013. Seção 1, p. 2.

BRASIL. Conselho de Ministros. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED no. 4, de 29 de julho de 2003. Dispõe sobre a forma de definição do Preço Máximo ao Consumidor dos medicamentos, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, disciplina a publicidade dos preços dos produtos farmacêuticos e define as margens de comercialização para esses produtos. Brasília, DF, 2003c. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/regulacaodemercado/!ut/p/c5/rY_JkqJAEIafxQfQSvbiyCYgVLFYI8qFcEEGAbUblOXpm4g5zWF6Lp3_JSPy_PLRCmadT--y-LYIY_7sUZ7IMqZYWuOqPgAgUMB3EAh3iY0AUIZJWgPYra9jU93qqb4psQuY9Snt6gnpiXMHaHVODAzGJjVjl3VTy2LXcJsHojK7daRpWmJpVrtYmYd5Az-URr895L0LwflugGuLVFZiol5wP-Zf7P_gFII29k8djybg0AgPLiWgsHzLN6iPGI_-Ov3LO5HWRuUlqdm1Z-bFawkQQQeFIUJGnmCSihZ043sNub2r54q-7lfGeUv3SRKfqGpTFu_dmOBgdT047PtypK6vWUx9ibUuG1_LimfkT0wSFdr_z6dJzc uJVQaUvc04NFveWrVx9BUIUfjToF9m-13tb5ol00yWsjLLvCTPwkLXaXSVYi08ajvg7xO7mRwNQ7CM6v67phah0TvqpJub2cWEdTA49KLmF7GQvMPnKC3GcZ3gzYKpP05GPr5Z92KtmVCwWiDqPJkfp5u3LM eZmCYW2WHwB0M2PPw!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/po s+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/publicacao+regulacao+economica/resolucao+cm ed+n+4+de+29+de+julho+de+2003>. Acesso em: 11 mar. 2012.

BRASIL. Conselho de Ministros. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED no. 2, de 5 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Brasília, DF, 2004b. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1269eb00474583b98eb0de3fbc4c6735/0204_alterada_1.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 24 abr. 2014.

BRASIL. Conselho de Ministros. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED no. 4, de 18 de dezembro de 2006. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, sua aplicação, e altera a Resolução CMED no. 2, de 5 de março de 2004. Brasília, DF, 2006a. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3596820047458d4b967bd63fbc4c6735/RE_n_4_18_de_dezembro_de_2006.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 24 abr. 2014.

BRASIL. Conselho de Ministros. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução no. 3, de 2 de março de 2011. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, a sua aplicação, a nova forma de cálculo devido à mudança de metodologia adotada pela Organização das Nações Unidas – ONU, e sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 9 mar. 2011c. Seção 1, p. 3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no. 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no. 698, de 30 de março de 2006. Define que o custeio das ações de saúde é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, observado o disposto na Constituição Federal e na Lei Orgânica do SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 abr. 2006b. Seção 1, p. 48.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no. 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 jan. 2007a. Seção 1, p. 45.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução no. 391, de 9 de agosto de 1999. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 ago. 1999c. Seção 1, p. 62.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003d. Seção 1, p. 25.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2 jun. 2003e. Seção 1, p. 26.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE no. 894, de 29 de maio de 2003. Guia para elaboração de protocolo de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003f – Seção 1, p. 51.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE no. 898, de 29 de maio de 2003f. Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003g. Seção 1, p. 54.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 1.170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 abr. 2006c. Seção 1, p.101.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 16, de 2 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 5 mar. 2007b. Seção 1, p. 29.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 51, de 15 de agosto de 2007. Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC no 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC no 17, de 2 de março de 2007c. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 ago. 2007. Seção 1, p. 34.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 4, de 10 de fevereiro de 2009a. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 fev. 2009. Seção 1, p. 42.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 jan. 2009b. Seção 1, p. 31.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, e suas alterações posteriores. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 ago. 2010a. Seção 1, pag. 36.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 out. 2010b. Seção 1, pag. 76.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 05 ago. 2011d. Seção 1, pag. 117.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 maio

2012a. Seção 1, pag. 93.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 35, de 15 de junho de 2012. Dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência.

Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 jun. 2012b. Seção 1, pag. 49.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 31, de 29 de maio de 2014a. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 mai. 2014. Seção 1, p. 131.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa no. 07, de 21 de agosto de 2014. Determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 ago. 2014b. Seção 1, p. 50

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 58, de 10 de outubro de 2014b. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 out. 2014c. Seção 1, p. 660.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC no. 60, de 10 de outubro de 2014c. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 out. 2014d. Seção 1, p. 659.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do mercado de medicamentos. Comunicado no 06, de 14 de junho de 2016. **Diário Oficial da União**, 16 jun. 2016. Seção 3, pag. 92.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no. 388, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 mai. 2004c. Seção 1, p. 52.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para sua organização**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006d. 98 p.

CAPANEMA, L.X.L. A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES.

BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 23, p. 193-216, 2006.

CHOW, S.C.; LIU, J. Meta-analysis for bioequivalence review. **J Biopharm Stat**, v. 7, n. 1, p. 97-111, 1997.

CHOW, S.C.; SHAO, J. Bioequivalence review for drug interchangeability. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**, v.9, n.3, p. 485–497, 1999.

CHOW, S.C.; LIU, J.P. **Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies**. 3. ed., New York: Marcel Dekker, 2009. 733 p.

COLOMBO, G.O.; AGABITI-ROSEI, E.; MARGONATO, A. MENCACCI, C.; MONTECUCCO, C.M.; TREVISAN, R.; CATAPANO, A.L. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 local healthcare units in the Lombardy Region of Italy. **Atherosclerosis Supplements**, v. 21, p. 1-8, 2016.

CROWFORD, P.; FEELY, M.; GUBERMAN, Q.; KRAMER, G. Are there potential problems with generic substitution of epileptic drugs? A review of issues. **Seizure**, v.15, p. 165-176, 2006.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Farmácia Hospitalar. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2013. 59 p.

CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos, objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), v. 36, n. 1, p. 14-21, 2000.

DAVIT, B.; BRADY, A.C.; CONNER, D.P.; YU, L.X. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. **AAPS J.**, v. 15, n. 4, p. 974-990, 2013.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled Clin Trials**, v.7, p. 177-188, 1986.

DIAS, C.R.C.; ROMANO-LIEBER, N.S. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.22, n. 8, p. 1661-1669, 2006.

FILHO, L.F.C.; PINGRET, C. Estatística aplicada a estudos clínicos e de bioequivalência. In: VIEIRA, F.P.; REDIGUIERI, C.F.; REDIGUIERI, C.F. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 291-319.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2005. p. 1024.

HAUCK, W.W.; ANDERSON, S. Measuring switchability and prescribability: when is average bioequivalence sufficient? **J Pharmacokinet Biopharm**, v. 22, n. 6, p. 551-64, 1994.

HIDANTAL: fenitoína sódica. Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2016. Bula de remédio. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8663552015&pIdAnexo=2874613>. Acesso em: 18 ago. 2106.

JATENE, A.D.; PINA, F.A.L; CARAVANTE JR, F.P.G.; ANDRADE, F.G.; BOSISIO, I.J.; MENDA, M.E.; MACHADO, M.L.R.A.; STORPIRTIS, S.; PINTO, T.J.A.; VALENTE, V.R.N. **Manual Médico: medicamentos genéricos**. São Paulo: Lemos Editorial, 2002, 141 p.

JIANG, X-L.; SAMANT, S.; LESKO, L.J.; SCHMIDT, S. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. **Clin Pharmacokinet**, v. 54, p. 147–166, 2015.

JUNIOR, J.M.N.; ALEXANDRE, R.F.; COSTA, L.H.; SANTANA, R.S.; LUPATINI, E.O.; DOMINGUES, P.H.F.; BIELLA, C.A. Avanços e perspectivas da RENAME após novos marcos legais: o desafio de contribuir para um SUS único e integral. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, v. 6, s. 4, p. 3354-3371, 2015.

KARALIS, V.; MAGKLARA, E.; SHAH, V.P.; MACHERAS, P. From drug delivery systems to drug release, dissolution, IVIVC, BCS, BDDCS, bioequivalence and biowaiver. **Pharm Res**, v. 27, p. 2018-2029, 2010.

KARALIS, V.; BIALER, M.; MACHERAS, P. Quantitative assessment of the switchability of generic products. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, p. 476-483, 2013.

KEFLEX: cefalexina monoidratada. Cosmópolis: Laboratórios Bagó do Brasil S.A., 2016. Bula de remédio. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1>

[9482912016&pIdAnexo=3625448](#)>. Acesso em: 18 ago. 2106.

LEVAQUIN: levofloxacino hemi-idratado. São José dos Campos: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2016. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21667072016&pIdAnexo=3800574>. Acesso em: 21 ago. 2106.

LOPES, R.A.; NEVES, F.A.R. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambialidade de genéricos e similares que contêm hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com maleato de enalapril. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 2, p. 173-181, 2010.

LOWANDE, T.; CRISTOFOLETTI, R. Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 244-250.

MANFIO, J.L. Etapa Clínica dos Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 135-142.

MESILATO DE DOXAZOSINA: maleato de doxazosina. Rio de Janeiro: Merck S.A., 2016. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13926482016&pIdAnexo=3173739>. Acesso em: 18 ago. 2016.

MIDHA, K.K.; RAWSON, M.J.; HUBBARD, J.W. Bioequivalence: Switchability and scaling. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p.87-91, 1998.

MIDHA, K.K.; MACKAY, G. Bioequivalence: Its History, Practice, and Future. **The AAPS Journal**, v. 11, n. 4, p. 664-670, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Medicamento genérico. Manual de Identidade Visual. [entre 1999 e 20--?]. 9 p. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/industria/embalagem.pdf>>. Acesso em 20 ago. 2016.

OLIVEIRA, G.G.; OLIVEIRA, S.A.H.; BONFIM, J.R.A. Os conceitos e as técnicas de ensaios clínicos. In: OLIVEIRA, G.G. **Ensaios clínicos: Princípios e prática**. Brasília: ANVISA, 2006. p. 119-147.

PETRAMALE, C.A. Evidências aplicadas a processos de registro, autorização de preço e incorporação de novos medicamentos no SUS. Biblioteca virtual. Publicações CONITEC. Artigos/Publicações. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/CONITEC_Estudos-CMEDXCONITEC.pdf>. Acesso em 27 ago. 2016.

PLAVIX: bissulfato de clopidrogel. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2016. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24049042016&pIdAnexo=3963881>. Acesso em: 18 ago. 2016.

PORTA, V.; KANO, E. K. Etapa Analítica dos Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.143-150.

PORTAL BRASIL. SCTIE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie>>. Acesso em: 15 ago. 2016a.

PORTAL BRASIL. Saúde lança pacote de medidas para fortalecer laboratórios públicos. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/infraestrutura/2012/03/ministerio-da-saude-lanca-pacote-de-medidas-para-fortalecer-laboratorios-publicos>>. Acesso em: 15 ago. 2016b.

PRO GENÉRICOS. Medicamentos Genéricos: 17 anos depois, seguem fazendo história. Disponível em: <<http://www.progenericos.org.br/releases/19/medicamentos-genericos-17-anos-depois-seguem-fazendo-historia>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

PROZAC: cloridrato de fluoxetina. São Paulo: Eli Lilly do Brasil Ltda, 2016. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14714092016&pIdAnexo=3246726>. Acesso em: 19 ago. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. RENAME 2013**. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 200 p. Disponível em: <http://www.sinfaerj.org.br/Arquivos/livro_rename_out_2013.pdf>. Acesso em: 29 dez. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. RENAME 2014**. 9. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 230 p.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 5, p. 921-927, 2006.

SÃO PAULO (ESTADO). LEI No 16.083, de 28 de dezembro de 2015. Orça a Receita e fixa a Despesa do Estado para o exercício de 2016. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 29 dez 2015. Seção 1, p. 1.

SCHRAMM, S.G. **Emprego de meta-análise para avaliação da intercambialidade entre medicamentos**. 2008. 240p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP. São Paulo, 2008.

SEROQUEL: quetiapina. São Paulo: AstraZeneca do Brasil Ltda, 2014. Bula de remédio. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22383722016&pIdAnexo=3852103>. Acesso e 19 ago. 2016.

SHAH, V.P.; YACOBI, A.; BARR, W.H.; BENET, L.Z.; BREIMER, D.; DOBRINSKA, M.R.; ENDRENYI, L.; FAIRWEATHER, W.; GILLESPIE, W.; GONZALEZ, M.A.; HOOPER, J.; JACKSON, A.; LESKO, L.J.; MIDHA, K.K.; NOONAN, P.K.; PATNAIK, R.; WILLIAMS, R.L. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. **Pharm Res.**, v. 13, n. 11, p. 1590-4, 1996.

SHIN, J.W.; CGU, K.; JUNG, K.H.; LEE, S.T.; MOON, J.; LEE S.K. Switching between phenytoin generics in patients with epilepsy may lead to increase risk of breakthrough seizure: chart analysis and practice recommendations. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v. 52, n. 12, p. 1017-1022, 2014.

SILVA, R.C.S. **Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil**. 2000. 215 p. Tese de Mestrado - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2000. Disponível em:
<http://portalteses.icict.fiocruz.br/transf.php?script=thes_chap&id=00006204&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 15 mar. 2014.

SOKAL, A.M.; GERSTENBLITH, B.A. The Hatch-Waxman Act: encouraging innovation and Generic drug competition. **Current Topics in Medicine Chemistry**, v. 10, p. 1950-1959, 2010.

SOUSA, C.V.; MESQUITA, J.M.C.; LARA, J.E. Análise da decisão de compra de medicamentos frente à existência de produtos substitutos: um estudo no município de Belo Horizonte, Brasil. *Ciência & saúde Coletiva*, v.18, n. 11, p. 3311-3320, 2013.

STORPIRTIS, S.; GAI, M.N. Biofarmacotécnica: Princípios de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Equivalência Farmacêutica, Equivalência Terapêutica e Intercambialidade de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 3-11.

STORPIRTIS, S.; FREITAS, M.S.T.; JUBRAM, H. Farmacovigilância: aspectos históricos, conceituais e de regulamentação técnica no Brasil e no mundo. In: BELLAN, N.; PINTO, T.J.A. **Diretrizes do processo de regulamentação sanitária dos medicamentos no Brasil**. Barueri, São Paulo: Manolo, 2016. p. 237-290.

WILLIAMS, R.L.; CHEN, M-L.; HAUCK, W.W. Equivalence approaches. *Clin Pharmacol Ther*, v. 72, n. 3, p. 229-237, 2002.

ZOVIRAX: aciclovir. GlaxoSmithKline Brasil Ltda, 2014. Bula de remédio. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10341012014&pIdAnexo=2311459>. Acesso em 18 ago. 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A

APÊNDICE B - Modelo de carta de solicitação

São Paulo, ____ de _____ de 2013.

À

(Nome do centro de bioequivalência)

Prezado Dr. (Responsável pelo centro),

Gostaria de contar com a participação de sua instituição na composição do banco de dados da minha tese de doutorado que está sendo orientada pela Profa. Dra. Valentina Porta e co-orientada pela Profa. Dra. Chang Chiann, no Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Estou solicitando os dados de concentração plasmática *versus* tempo de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa com desenho 2 x 2, apenas com a identificação do fármaco, a lista de randomização dos voluntários e indicação do medicamento de referência empregado.

Para tanto, encaminho anexo o Termo de Compromisso do pesquisador e o comprovante de matrícula no programa.

Esclareço que obtive seu endereço eletrônico por meio de consulta ao Banco de Dados da Anvisa, disponível no portal da mesma.

Agradeço desde já a sua atenção e me coloco à disposição para eventuais dúvidas que possam surgir.

Atenciosamente,

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas
No. USP – 3384653
Cel. 11 98130-8877
Email: mstf@usp.br

Profa. Dra. Valentina Porta
Orientadora
email: vporta@usp.br
Tel. 11 3091-3623

Profa. Dra. Chang Chiann
Co-Orientadora
email: chang@ime.usp.br
Tel.: 11 3091-6306

APÊNDICE B

APÊNDICE B - Modelo do termo de compromisso do pesquisador

São Paulo, XX de xxxxxxxx de 2014.

TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Prezado (Responsável pelo centro),

Os dados de concentração plasmática de fármacos que foram obtidos de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa de medicamentos realizados pelo **(NOME DO CENTRO DE BIOEQUIVALÊNCIA)**, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob o no. [XXXXXXXXXX], isento de inscrição estadual, com sede na [ENDEREÇO], no. XX, [BAIRRO], na cidade de [XXXXXX], Estado de [XXXXX], que serão gentilmente cedidos farão parte do banco de dados a ser utilizado no projeto de teste de doutorado, a ser defendida por mim, **MÁRCIA SAYURI TAKAMATSU FREITAS**, matriculada no Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos, área de concentração Produção e Controle Farmacêutico, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, matriculada sob o no. 3384658 e sob orientação da Profa. Dra. Valentina Porta da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e co-orientação da Profa. Dra. Chang Chiann do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo.

O trabalho tem como objetivo principal avaliar a intercambialidade de medicamentos genéricos disponíveis no mercado nacional.

Ressalto que a participação da sua instituição é fundamental para a composição do banco de dados para a realização deste trabalho.

Com este termo, comprometo-me a usar a informação obtida apenas para fins acadêmicos, não identificando, sob nenhuma hipótese, a instituição/empresa fonte das informações. Ainda, os resultados obtidos serão posteriormente encaminhados às empresa participantes e a cópia da dissertação estará disponível para consulta.

Atenciosamente,

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

APÊNDICE C

APÊNDICE C - Medicamentos genéricos e medicamentos similares intercambiáveis registrados na ANVISA

ACICLOVIR 200 MG COMPRIMIDO REGISTRADOS NA ANVISA

ACICLOVIR 200 mg comprimido registrados na ANVISA

Total Registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
25	13	8	12

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos genéricos de ACICLOVIR 200 mg comprimido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Merck – Rio de Janeiro – BRASIL	MERCK S/A	05/11/2001	11/2021
Salutas Pharma GmbH – ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	19/07/2002	07/2017
Ranbaxy Laboratories 1. Limited, Goa - Índia	RANBAXY Farmacêutica Ltda	22/1/2001	01/2021
2. Limited Pradesh – Índia			
Ranbaxy Laboratories Limited, Pradesh – ÍNDIA	NOVA QUIMICA Farmacêutica S/A	16/04/2003	04/2018
Brainfarma - Anápolis - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A.	13/10/2015	10/2020
Prati, Donaduzzi - Toledo - BRASIL	PRATI, DONADUZZI & CIA Ltda	22/10/2007	10/2017
Blisfarma - BRASIL	BIOSINTÉTICA Farmacêutica Ltda	05/07/2010	07/2020
	ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A	05/07/2010	07/2020
Teuto – BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	15/12/2014	12/2019
União Química – DF – BRASIL	UNIÃO QUÍMICA Farmacêutica Nacional S/A	11/05/2015	05/2020
Pharlab - Lagoa da Prata – BRASIL	PHARLAB Indústria Farmacêutica S.A.	20/10/2015	10/2020

Medicamentos genéricos de ACICLOVIR 200 mg comprimido registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Cimed - Pouso Alegre – BRASIL	CIMED Indústria de Medicamentos Ltda	18/04/2016	04/2021
	ONEFARMA Industria Farmacêutica Ltda	04/04/2016	04/2021

Fonte: ANVISA, 2016;

Tabela y: Medicamentos similares intercambiáveis de ACICLOVIR 200 mg comprimido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Cimed - Pouso Alegre – BRASIL	CIMED Indústria de Medicamentos Ltda	07/05/2001	03/2019	Aciclomed
Cifarma - Santa Luzia / MG – BRASIL	CIFARMA Científica Farmacêutica Ltda	14/08/2000	08/2020	Acivirax
Teuto – BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	01/03/1996	03/2021	Ezopen
Brainfarma - Anápolis - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	02/01/2012	05/2019	Heclivir
Salutas Pharma GmbH - ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	24/07/2001	07/2021	Herpesil
Pharlab - Lagoa Da Prata – BRASIL	PHARLAB Indústria Farmacêutica S.A.	17/07/2000	07/2020	Hervirax
União Química - Santa Maria - BRASIL	UNIÃO QUÍMICA Farmacêutica Nacional S/A	31/01/1996	01/2021	Uni-Vir

Tabela y: Medicamentos similares intercambiáveis de ACICLOVIR 200 mg comprimido registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Aché* - Guarulhos – BRASIL	Indústria Farmacêutica MELCON do Brasil S.A.	17/02/2014	02/2019	Zelnin

*fabricado por Blisfarma - BRASIL

Fonte: ANVISA, 2016.

MEDICAMENTOS DE AMOXICILINA 500 MG CÁPSULA GELATINOSA DURA REGISTRADOS NA ANVISA

AMOXICILINA 500 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA

Total Registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
34	20	8	14

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos genéricos de AMOXICILINA 500 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Medley - Brasília - BRASIL	MEDLEY Farmacêutica Ltda	20/04/2015	08/2020
	NOVA QUIMICA Farmacêutica S/A	28/03/2003	04/2019
	EMS S/A	24/07/2000	04/2020
Germed - Jaguariúna - BRASIL	LEGRAND PHARMA Indústria Farmacêutica Ltda	19/10/2009	10/2019
	GERMED Farmacêutica LTDA	24/11/2000	11/2020
Momenta - São Paulo – BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A.	09/08/2000	08/2020
Neo Química - Anápolis – BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química E Farmacêutica S.A	06/02/2012	01/2019
Ranbaxy Laboratories Limited (Dewas) - ÍNDIA	RANBAXY Farmacêutica Ltda	19/12/2005	12/2020

Medicamentos genéricos de AMOXICILINA 500 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Cimed - Pouso Alegre - BRASIL	CIMED Indústria de Medicamentos Ltda	27/08/2007	08/2017
	ONEFARMA Indústria Farmacêutica Ltda	23/11/2015	11/2020
	UNIÃO QUÍMICA Farmacêutica Nacional S/A	24/11/2008	11/2019
Village - ÍNDIA	UNICHEM Farmacêutica do Brasil Ltda	17/03/2008	03/2018
Teuto – BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	01/03/2004	02/2019
Multilab - BRASIL	MULTILAB Indústria E Comércio De Produtos Farmacêuticos Ltda	16/08/2010	08/2020
Aurobindo - Anápolis - Goiás - BRASIL	AUROBINDO Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	09/01/2006	04/2021
Blisfarma - Diadema – BRASIL	ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A	10/01/2011	01/2021
	BIOSINTÉTICA Farmacêutica Ltda	10/01/2011	01/2021
Glaxo Wellcome Production - FRANÇA	GLAXOSMITHKLINE Brasil Ltda	11/08/2014	08/2019
Prati, Donaduzzi - Toledo – BRASIL	PRATI, DONADUZZI & CIA Ltda	25/08/2008	08/2018
Sandoz Gmbh - ÁUSTRIA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	20/08/2007	02/2020

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similares intercambiáveis de AMOXICILINA 500 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA

Fabricante	Detentor do registro	Registro (publicação no D.O.U. em)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Cimed - Pouso Alegre - BRASIL	CIMED Indústria de Medicamentos Ltda	29/12/2000	05/2019	Amoximed
	ONEFARMA Indústria Farmacêutica Ltda	26/11/1996	11/2021	Nemoxil
Prati, Donaduzzi - Toledo - BRASIL	PRATI, DONADUZZI & CIA Ltda	25/01/2016	01/2021	Duzimicin
Neo Química - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	06/02/2012	05/2017	Neo Moxilin
Blisfarma - Diadema - BRASIL	CIFARMA Científica Farmacêutica Ltda	04/05/1999	05/2019	Amoxaden e
	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	14/03/2002	03/2017	Amoxina
	ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A.	10/12/1973	12/2018	Novocilin
Multilab - São Jerônimo - BRASIL	MULTILAB Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda	10/08/2015	08/2020	Ocylin

Fonte: ANVISA, 2016.

MEDICAMENTOS DE CEFALEXINA 500 MG COMPRIMIDO REVESTIDO REGISTRADOS NA ANVISA

CEFALEXINA 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA

Total Registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
17*	11	2	6

*14 na forma de comprimidos e 13 na forma de cápsula gelatinosa dura

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos genéricos de CEFALEXINA 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Aurobindo (Andhra Pradesh) - ÍNDIA	AUROBINDO Pharma Indústria Farmacêutica Limitada	03/07/2003	07/2018
	PHARLAB Indústria Farmacêutica S.A.	14/09/2015	09/2020
Ranbaxy Laboratories Limited (Dewas) - ÍNDIA	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	04/07/2003	07/2018
	NOVA QUIMICA Farmacêutica S/A	10/4/2003	04/2018
	RANBAXY Farmacêutica Ltda	02/07/2001	07/2021
EMS S/A	EMS S/A	19/08/2002	08/2017
	GERMED Farmacêutica Ltda	06/06/2005	06/2020
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	14/11/2011	06/2020

Medicamentos genéricos de CEFALEXINA 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Teuto – BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	19/08/2002	08/2017
Antibióticos do Brasil - Cosmópolis - BRASIL	ANTIBIÓTICOS do BRASIL Ltda	17/07/2006	06/2021
	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	17/12/2007	08/2021

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similares intercambiáveis de CEFALEXINA 500 mg comprimido revestido e cápsula de gelatina dura registrados na ANVISA

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Teuto - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	05/10/2015	10/2020	LEXIN
Nortis - Londrina - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	14/05/2012	05/2017	CEFANID

Fonte: ANVISA, 2016.

MEDICAMENTOS DE BISSULFATO DE CLOPIDROGEL 75 MG COMPRIMIDO REVESTIDO REGISTRADOS NA ANVISA

BISSULFATO DE CLOPIDROGEL 75 mg comprimido revestido registrados na ANVISA

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
34	18	14	15

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos genéricos de BISSULFATO DE CLOPIDROGEL 75 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Aché - Guarulhos - BRASIL	ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A	09/05/2011	05/2021
	BIOSINTÉTICA Farmacêutica Ltda	30/05/2011	05/2021
Brainfarma - Anápolis - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química E Farmacêutica S.A	09/05/2016	05/2021
Cimed - SÃO PAULO - BRASIL	CIMED Indústria de Medicamentos Ltda	18/04/2016	04/2021
Eurofarma - Itapevi - BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A	29/06/2015	06/2020
CPM - Américo Brasiliense – SP - BRASIL	Fundação Para o Remédio Popular - FURP	20/06/2014	06/2019
Geolab– Anápolis - BRASIL	GEOLAB Indústria Farmacêutica S/A	18/04/2016	04/2021
Medley -Campinas - BRASIL	MEDLEY Farmacêutica Ltda	20/04/2015	09/2017

Medicamentos genéricos de BISSULFATO DE CLOPIDROGEL 75 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Novamed - Manaus - BRASIL	EMS Sigma Pharma Ltda	16/05/2011	05/2016
	NOVA QUIMICA Farmacêutica S/A	31/03/2014	04/2019
	EMS	10/01/2011	01/2021
	GERMED Farmaceutica Ltda	28/02/2011	02/2021
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	28/02/2011	02/2021
Sandoz Private Ltda - ÍNDIA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	20/08/2007	08/2017
Sanofi Winthrop (Ambarès) - FRANÇA	SANOFI-AVENTIS Farmacêutica Ltda	25/06/2007	06/2017
Actavis - Rio de Janeiro - BRASIL	ACTAVIS Farmaceutica Ltda	17/08/2009	08/2019
Sun Village - ÍNDIA	RANBAXY Farmacêutica Ltda	04/08/2008	08/2018
Aurobindo - Hyderabad- ÍNDIA	AUROBINDO Pharma Indústria Farmacêutica Limitada	01/02/2016	02/2021

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similares intercambiáveis de BISSULFATO DE CLOPIDROGEL 75 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Biolab Sanus - Jandira - BRASIL	BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda	14/02/2011	02/2021	Aterogrel
Actavis - Rio de Janeiro - BRASIL	ACTAVIS Farmacêutica Ltda	18/01/2016	12/2020	Clopidror
Aché - Guarulhos - BRASIL	ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A	06/06/2011	06/2021	Clopin
	Indústria Farmacêutica MELCON do Brasil S.A.	27/04/2015	04/2020	Vasolen
Dr. Reddy's - ÍNDIA	DR. REDDYS Farmacêutica do Brasil Ltda	12/11/2007	11/2017	Clopixiv
Novamed - Manaus - BRASIL	EMS SIGMA Pharma Ltda	28/02/2011	02/2021	Cuore
	GERMED Farmacêutica Ltda	28/02/2011	02/2021	Clopiplax
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	28/02/2011	02/2021	Clopidogran
	EMS S/A	28/02/2011	02/2021	Plaquevix
Medley - Campinas - BRASIL	MEDLEY Farmacêutica Ltda	18/05/2015	12/2017	Lopigrel
Eurofarma - Itapevi - BRASIL	SUPERA Farma Laboratórios S.A	12/01/2015	01/2020	Paquetá
	EUROFARMA Laboratórios S.A	11/01/2010	01/2020	Plaq
Sandoz Private Ltda - ÍNDIA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	06/08/2007	08/2017	Plagrel

Medicamentos similares intercambiáveis de BISSULFATO DE CLOPIDROGEL 75 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continuação)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Brainfarma - Anápolis - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	18/04/2016	04/2016	Plavineo

Fonte: ANVISA, 2016.

MEDICAMENTOS DE MESILATO DE DOXAZOSINA 2 MG COMPRIMIDO REGISTRADOS NA ANVISA

MESILATO DE DOXAZOSINA 2 mg comprimido registrados na ANVISA (medicamento de referencia – Carduran 2 mg da empresa Pfizer)

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
25	9	6	7

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos genéricos de MESILATO DE DOXAZOSINA 2 mg comprimido registrados na ANVISA (medicamento de referencia – Carduran 2 mg da empresa Pfizer)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
MEDLEY - Campinas - BRASIL	MEDLEY Farmacêutica Ltda	22/06/2015	Jun-20
SALUTAS Pharma – ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	07/08/2001	Aug-16
EUROFARMA - Itapevi - BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A	09/03/2015	Mar-20
RANBAXY - Dewas - ÍNDIA	RANBAXY Farmacêutica Ltda	20/01/2005	Jan-20
TEUTO - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	07/12/2009	Dec-19
NOVAMED - Manaus - BRASIL	EMS S/A	19/08/2005	Aug-20
	GERMED Farmacêutica Ltda	18/07/2016	Jul-21
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	08/08/2016	Aug-21
	EMS SIGMA Pharma Ltda	15/08/2016	Aug-21

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similares intercambiáveis de MESILATO DE DOXAZOSINA 2 mg comprimido registrados na ANVISA (medicamento de referencia – Carduran 2 mg da empresa Pfizer)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
SALUTAS Pharma – ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	03/03/2008	03/2018	Doxuran
NOVAMED - Manaus - BRASIL	EMS SIGMA Pharma Ltda	15/08/2016	08/2021	Euprostatin
MERCK S/A – Rio de Janeiro - BRASIL	MERCK S/A		04/2018	Mesidox
TEUTO - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	07/12/2009	12/2019	Prostaflux
EUROFARMA - Itapevi - BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A.	02/06/2008	05/2018	Duomo
	SUPERA Farma Laboratórios S.A	23/05/2016	05/2021	Prós

Fonte: ANVISA, 2016

MEDICAMENTOS DE MESILATO DE DOXAZOSINA 4 MG COMPRIMIDO
REGISTRADOS NA ANVISA

MESILATO DE DOXAZOSINA 4 mg comprimido registrados na ANVISA
(medicamento de referencia – Carduran 4 mg da empresa Pfizer)

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
9	2	2	3

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos genéricos MESILATO DE DOXAZOSINA 4 mg comprimido registrados na ANVISA

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
SALUTAS - Barleben - ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	07/08/2001	08/2016
RANBAXY - Dewas - ÍNDIA	RANBAXY Farmacêutica Ltda	20/01/2005	01/2020

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos similares intercambiáveis de MESILATO DE DOXAZOSINA 4 mg comprimido registrados na ANVISA (medicamento de referencia – Carduran 4 mg da empresa Pfizer)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
MERCK S/A – Rio de Janeiro - BRASIL	MERCK S/A	28/04/2008	04/2018	Mesidox
SALUTAS - Barleben – ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	03/03/2008	03/2018	Doxuran

Fonte: ANVISA, 2016

MEDICAMENTOS DE FENITOÍNA SÓDICA 100 MG COMPRIMIDO REGISTRADOS NA ANVISA

FENITOÍNA SÓDICA 100 mg comprimido registrados na ANVISA

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
6	3	2	4

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos genéricos de FENITOÍNA SÓDICA 100 mg comprimido registrados na ANVISA

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
SANOFI-AVENTIS - São Paulo - BRASIL	SANOFI-AVENTIS Farmacêutica Ltda	08/10/2007	10/2017
CAZI - Jandira - BRASIL	CAZI Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda	16/06/2008	06/2018
TEUTO - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	30/05/2005	05/2020

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos similares intercambiáveis de FENITOÍNA SÓDICA 100 mg comprimido registrados na ANVISA

Detentor do registro	Fabricante	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
CAZI - Jandira - BRASIL	CAZI Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda	08/11/2000	05/2019	DANTALIN
FUNED - Belo Horizonte - BRASIL	FUNED	24/11/2000	12/2021	FUNED - FENITOÍNA

Fonte: ANVISA, 2016

MEDICAMENTOS DE CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 MG CÁPSULA GELATINOSA DURA REGISTRADOS NA ANVISA

CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
23	17	5	15

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos genéricos de CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Medley - Campinas - SP - BRASIL	MEDLEY Farmacêutica Ltda	22/06/2015	11/2021
Aché - Guarulhos - SP - BRASIL	BIOSINTÉTICA Farmacêutica Ltda	28/11/2000	11/2020
Blisfarma - São Paulo/ SP - BRASIL	BLISFARMA Indústria Farmacêutica Ltda	15/10/2012	10/2017
Eurofarma - Itapevi - São Paulo - BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A	14/09/2015	09/2020
Hipolabor - Sabará - MG - BRASIL	HIPOLABOR Farmacêutica Ltda	06/07/2009	07/2019
Novamed - Manaus - BRASIL	EMS S/A	09/08/2000	08/2020
	Fundação Para o Remédio Popular - FURP	22/02/2016	02/2021
	GERMED Farmacêutica Ltda	18/11/2004	11/2019
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	14/02/2011	02/2019

Medicamentos genéricos de CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Globo - MG - BRASIL	Laboratório GLOBO Ltda	13/04/2015	04/2020
Divis Pharmaceuticals Pvt. Ltd - Índia	PHARMASCIENCE Laboratórios Ltda	07/12/2015	12/2020
Salutas Pharma GmbH - Barleben - ALEMANHA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	07/02/2001	02/2021
Cadila Healthcare Limited - Ahmedabad - Índia	ZYDUS NIKKHO Farmacêutica Ltda	18/07/2005	07/2020
Teuto - Anápolis - GO - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	23/10/2006	10/2021
Brainfarma - Anápolis - GO - BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	14/05/2012	05/2017
Aurobindo - Hyderabad, - Índia	AUROBINDO Pharma Indústria Farmacêutica Limitada	07/07/2014	07/2019
Ranbaxy - Pradesh - Índia	RANBAXY Farmacêutica Ltda	23/08/2001	08/2021

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similar intercambiável de CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg cápsula gelatinosa dura registrados na ANVISA

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Aurobindo - Hyderabad, - ÍNDIA	AUROBINDO Pharma Indústria Farmacêutica Limitada	10/06/2014	06/2019	Flozura
Cristália. - Itapira - BRASIL	CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	11/03/1997	03/2017	Fluoxetin
Brainfarma - Anápolis - GO -BRASIL	BRAINFARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A	06/02/2012	02/2021	Neo Fluoxetin
Teuto - Anápolis - GO - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	23/11/2015	11/2020	Prozen
Cadila Healthcare Limited - Ahmedabad - ÍNDIA	ZYDUS NIKKHO Farmacêutica Ltda	05/03/2007	03/2022	Zyfloxin

Fonte: ANVISA, 2016.

MEDICAMENTOS DE LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 MG COMPRIMIDO REVESTIDO NA ANVISA

LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (medicamento de referência TAVANIC 500 mg comprimido revestido)

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
22	14	8	9

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos genéricos de LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
Cimed – Pouso Alegre – MG-BRASIL	CIMED Indústria De Medicamentos Ltda	18/02/2013	02/2018
	ONEFARMA Indústria Farmacêutica Ltda	31/08/2015	08/2020
Teuto - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	30/11/2015	11/2020
	WYETH Indústria Farmacêutica Ltda	18/07/2016	07/2021
Eurofarma-BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A.	14/03/2016	03/2021
Aché - Guarulhos - SP - BRASIL	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	12/08/2013	08/2018
	BIOSINTÉTICA Farmacêutica Ltda	05/08/2013	08/2018
Ranbaxy - Dewas, ÍNDIA	NOVA QUIMICA Farmacêuticos S.A	16/04/2003	04/2018
	RANBAXY Farmacêutica Ltda	17/01/2002	01/2022

Medicamentos genéricos de LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (medicamento de referência TAVANIC 500 mg comprimido revestido) (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
LEK - ESLOVÊNIA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	24/09/2007	09/2021
Cadila Healthcare Limited - ÍNDIA	ZYDUS NIKKHO Farmacêutica Ltda	11/04/2011	04/2021
EMS S/A. Hortolândia-SP	EMS S/A	05/12/2005	12/2020
	LEGRAND PHARMA Indústria Farmacêutica Ltda	07/02/2011	02/2020
	GERMED Farmacêutica Ltda	05/12/2005	12/2020

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similares intercambiáveis de LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (medicamento de referência TAVANIC 500 mg comprimido revestido) (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
EUROFARMA – Itapevi - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	11/4/16	Jun-21	Citanic
Cimed – Pouso Alegre – MG- BRASIL	CIMED Indústria de Medicamentos Ltda	17/08/2015	Nov-20	Lemiflox
Lek Pharmaceuticals – Eslovênia	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda		Oct-17	Levobiot

Medicamentos similares intercambiáveis de LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (medicamento de referência TAVANIC 500 mg comprimido revestido) (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
APSEN FARMACEUTICA S/A - SÃO PAULO - BRASIL	APSEN Farmacêutica Ltda		Aug-18	Levoxin
Aché - Guarulhos - SP - BRASIL	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A		Aug-18	Livepax
Eurofarma-BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A.		Sep-19	Tamiram
EMS S/A. Hortolândia-SP	EMS SIGMA Pharma Ltda		Feb-22	Tavaflox
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda		Sep-18	Tavagran

Fonte: ANVISA, 2016.

LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (medicamento de referência LEVAQUIN 500 mg comprimido revestido)

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
3	0	2	3

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos similares intercambiáveis de LEVOFLOXACINO HEMI-IDRATADO 500 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (medicamento de referência LEVAQUIN 500 mg comprimido revestido)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
EUROFARMA – Itapevi - BRASIL	SUPERA Farma Laboratórios S.A	11/4/16	Apr-21	ALEVO
	MOMENTA Farmacêutica Ltda	17/08/2015	Apr-21	TAVOK

Fonte: ANVISA, 2016.

MEDICAMENTOS DE QUETIAPINA 25 MG COMPRIMIDO REVESTIDO NA ANVISA

QUETIAPINA 25 mg comprimido revestido registrados na ANVISA

Total registrados	Genéricos	Similares intercambiáveis	Fabricantes
34	18	15	10

Fonte: ANVISA, 2016

Medicamentos genéricos de QUETIAPINA 25 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
ACHÉ - GUARULHOS - BRASIL	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	6/6/11	Jun-16
	BIOSINTÉTICA Farmacêutica Ltda	20/06/2011	Jun-21
GEOLAB - ANÁPOLIS - BRASIL	EUROFARMA Laboratórios S.A. - GEOLAB Indústria Farmacêutica S/A	11/7/16	Jul-21
		12/8/13	Aug-18
TEUTO - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	12/8/13	Aug-18
	WYETH Indústria Farmacêutica Ltda	12/8/13	Aug-18
CADILA Healthcare Limited - ÍNDIA	ZYDUS NIKKHO Farmacêutica LTDA	13/04/2015	Apr-20
CRISTÁLIA. - ITAPIRA - BRASIL	CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	3/11/10	Nov-20
	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	3/11/10	Nov-20

Medicamentos genéricos de QUETIAPINA 25 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro
GLAXOSMITHKLINE - RIO DE JANEIRO - BRASIL	GLAXOSMITHKLINE BRASIL Ltda	9/1/12	Jan-17
SANDOZ - TURQUIA	SANDOZ Do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA	14/02/2011	Feb-21
BLISFARMA - SÃO PAULO - BRASIL	ACTAVIS Farmacêutica LTDA	9/8/10	Aug-20
EMS - Hortolândia - BRASIL	EMS S/A	14/02/2011	Feb-21
	GERMED Farmacêutica Ltda	11/4/11	Apr-21
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	11/4/11	Apr-21
	NOVA QUIMICA Farmacêutica S/A	18/04/2011	Apr-21
	EMS SIGMA PHARMA LTDA	11/4/11	Apr-16
	Fundação Para o Remédio Popular - FURP	14/12/2015	Dec-20

Fonte: ANVISA, 2016.

Medicamentos similares intercambiáveis de QUETIAPINA 25 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (continua)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
Cristália - Itapira - BRASIL	SUPERA Farma Laboratórios S.A	4/5/15	May-20	ATIP
	CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	20/12/2010	Dec-20	Quetipin
Cadila Healthcare Limited - ÍNDIA	ZYDUS NIKKHO Farmacêutica Ltda	8/6/15	Jun-20	Aebol
Teuto - BRASIL	WYETH Indústria Farmacêutica Ltda -	12/8/13	Aug-18	Duoquel
Blisfarma - São Paulo - BRASIL	ACTAVIS Farmacêutica Ltda -	2/5/16	May-21	Kitapen
Sandoz - TURQUIA	SANDOZ do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	9/5/11	May-21	Neotiapim
DR REDDYS Laboratories Ltd - ÍNDIA	GLAXOSMITHKLINE Brasil Ltda	30/01/2012	Jan-22	Queopine
Geolab - Anápolis - BRASIL	GEOLAB Indústria Farmacêutica Ltda	12/8/13	Aug-18	Quetibux
Teuto S/A - BRASIL	Laboratório TEUTO Brasileiro S/A	14/03/2016	Mar-21	Quetifren
ACHÉ. - Guarulhos - BRASIL	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	18/07/2011	Jul-21	Quetros

Medicamentos similares intercambiáveis de QUETIAPINA 25 mg comprimido revestido registrados na ANVISA (conclusão)

Fabricante	Detentor do registro	Registro (data de publicação no D.O.U.)	Vencimento do registro	Nome Comercial
EMS – Hortolândia - BRASIL	EMS S/A	11/4/11	Apr-16	Neuroquel
	LEGRAND Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	11/4/11	Apr-21	Querok
	EMS SIGMA Pharma Ltda	11/4/11	Apr-21	Queropax
	GERMED Farmacêutica Ltda	11/4/11	Apr-16	Quetiel
	NOVA QUIMICA Farmacêuticos S.A	17/03/2014	Mar-19	Quielix

Fonte: ANVISA, 2016.

ANEXO

ANEXO A - Ficha do Aluno



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9139 - 3384658/2 - Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Email: mstfreitas@hotmail.com (favor indicar um email usp.br o mais rápido possível)
Data de Nascimento: 24/03/1966
Cédula de Identidade: RG - 17.415.460 - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Farmacêutico-Bioquímico - Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas - Centro Universitário Federal - Minas Gerais - Brasil - 1989
Mestrado: Mestre em Fármaco e Medicamentos - Área: Produção e Controle Farmacêuticos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2003

Curso: Doutorado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula: 10/05/2012
Início da Contagem de Prazo: 10/05/2012
Data Limite para o Depósito: 08/09/2016
Orientador: Prof(a). Dr(a). Valentina Porta - 10/05/2012 até o presente. Email: vporta@usp.br
Co-orientador: Prof(a). Dr(a). Chang Chiann - 21/08/2013 até o presente. Email: chang@ime.usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 10/05/2012
Prorrogação(ões): 120 dias
 Período de 10/05/2016 até 07/09/2016
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 27/06/2014
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 10/05/2012
 Prorrogação em 29/02/2016

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 11/07/2016

Impresso em: 07/09/2016 02:23:19



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 3384658/2 - Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
DCV5925-1/3	Direito à Saúde no Direito Privado (Faculdade de Direito - Universidade de São Paulo)	17/08/2012	29/11/2012	120	8	100	A	N	Concluída
FBF5766-3/1	Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos	25/09/2012	30/11/2012	90	6	86	A	N	Concluída
BTC5721-4/3	Tópicos Avançados em Química de Proteínas e Peptídeos para Aplicação Biotecnológica (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	19/03/2013	22/04/2013	75	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
FBF5778-2/1	Estudos Biofarmacotécnicos para Avaliação in vitro da Permeabilidade de Fármacos e Candidatos a Fármacos Empregando Culturas Celulares	15/05/2013	25/06/2013	60	4	100	A	N	Concluída
PRO5851-1/2	Inteligência Competitiva (Escola Politécnica - Universidade de São Paulo)	10/06/2013	01/09/2013	120	0	-	-	N	Matrícula cancelada
FSP5703-1/3	Aspectos Pedagógicos do Ensino Superior em Saúde (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	27/09/2013	28/11/2013	45	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
EDM5102-4/1	Preparação Pedagógica PAE (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	10/03/2014	20/04/2014	60	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
GHS5702-1/1	Políticas e instituições de saúde global no contexto da globalização (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	12/03/2014	23/04/2014	60	4	100	A	N	Concluída
FBF5797-1/2	Desenvolvimento e Validação de Métodos Bioanalíticos	20/03/2014	30/04/2014	60	4	100	A	N	Concluída
IMT5108-1/2	Inglês para Apresentações em Conferências Internacionais e Redação de Artigos na Área de Medicina Tropical e Saúde Internacional (Instituto de Medicina Tropical de São Paulo - Universidade de São Paulo)	24/03/2014	15/06/2014	60	4	85	A	N	Concluída
HSP5807-2/3	Aspectos Jurídicos e Legais da Política e Gestão em Saúde (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	05/08/2014	13/10/2014	60	4	100	A	N	Concluída
DES5743-5/3	Licitação no Direito Administrativo Comparado (Faculdade de Direito - Universidade de São Paulo)	14/08/2014	26/11/2014	120	8	75	A	N	Concluída
HSP5808-1/4	Dinâmica do Capitalismo e a Economia da Saúde Pública (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	15/08/2014	06/11/2014	60	4	100	A	N	Concluída
FSP5703-1/4	Aspectos Pedagógicos do Ensino Superior em Saúde (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	19/09/2014	20/11/2014	45	3	75	A	N	Concluída
FBF5779-2/3	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	04/09/2015	05/11/2015	90	6	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	

Disciplinas:	0	20	55
Estágios:			
Total:	0	20	55

Créditos Atribuídos à Tese: 167

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 11/07/2016

Impresso em: 07/09/2016 02:23:19