

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Perguntas e Respostas referentes a estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética e à Nota Técnica nº 09/2015/CETER e COPEC/GGMED

1ª ED.: 08/08/2016

2016



Perguntas e Respostas referentes a estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética e à Nota Técnica nº 09/2015/CETER e COPEC/GGMED

Este documento expressa o entendimento da Anvisa sobre as normativas que dispõem sobre estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética, com o objetivo de esclarecer o setor regulado sobre alguns pontos frequentemente questionados. O documento não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Este documento será constantemente atualizado por meio da inclusão de novos questionamentos, com suas respectivas respostas. A cada atualização será publicada uma nova versão do documento, com atualização da data de publicação. As empresas interessadas no assunto devem consultar sempre a área de equivalência terapêutica, disponível no site da Anvisa, para obter a versão mais recente do documento.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO.....	4
3. PERGUNTAS FREQUENTES	5
4. LEGISLAÇÕES IMPORTANTES	8
5. GLOSSÁRIO	8



1. ESCOPO

Este Documento tem o objetivo de expor o entendimento da Agência sobre as normativas que dispõem sobre estudos de biodisponibilidade relativa, no que se refere à demonstração de interação farmacocinética e esclarecer sobre alguns pontos frequentemente questionados.

Neste Documento estão incluídos questionamentos relacionados ao desenho do estudo de biodisponibilidade relativa quando:

1. Existem diferentes opções de medicamentos de referência nacionais, ou não existe nenhuma opção;
2. Os fármacos apresentam diferentes indicações de administração;
3. Os fármacos ou formulações são bioisentos;
4. Os produtos possuem atuação local ou sistêmica;
5. Há estudos já publicados sobre a interação em questão.

2. INTRODUÇÃO

Conforme a Nota Técnica 09/2015-CETER/GGMED/SUMED/ANVISA-MS e o Guia para Registros de Novas Associações em Dose Fixa (ADF)/2010-Anvisa: “as situações onde possíveis interações farmacocinéticas entre os princípios ativos devem ser consideradas por meio da condução de estudos de biodisponibilidade relativa são as seguintes:

- a. as monodrogas registradas possuem perfil de eficácia e segurança bem estabelecido, mas a associação ainda não foi estudada nas doses e para as indicações terapêuticas que se pretende pleitear, ou seu perfil de eficácia e segurança não está estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura.
- b. a ADF proposta possui um ou mais princípios ativos novos no país.”

O objetivo deste documento é esclarecer sobre situações específicas, complementando a Nota Técnica 09/2015 e o citado Guia para Registros de Novas ADF.



3. PERGUNTAS FREQUENTES

a) Pergunta: *Como elaborar o desenho de estudo de interação farmacocinética quando existem diferentes opções de medicamentos de referência, sendo uma delas uma associação de dose fixa já registrada pela Anvisa?*

Resposta: Por exemplo, se o medicamento teste apresenta três fármacos A + B + C, em que estão disponíveis medicamentos de referência A, B, C e AB (em dose fixa), o desenho do estudo poderá ser elaborado com uma das seguintes opções:

1. A+B+C vs A; A+B+C vs B; A+B+C vs C; ou
2. AB+C vs AB; AB+C vs C.

b) Pergunta: *Como escolher os medicamentos a serem utilizados no estudo de interação farmacocinética nos casos em que não é possível encontrar o medicamento de referência?*

Resposta: Nesses casos, alguns passos deverão ser seguidos consecutivamente para auxiliar a tomada de decisão:

1º. A empresa deverá verificar se existe um medicamento na forma farmacêutica e concentração desejada disponível no mercado nacional, mesmo que não esteja descrito na lista de medicamentos de referência. Então a empresa deverá solicitar a inclusão deste medicamento na lista de medicamentos de referência.

2º. Caso a empresa não encontre um medicamento no mercado, poderá ser utilizado um medicamento de referência internacional na concentração e forma farmacêutica de interesse, sem necessidade de anuência prévia. A empresa deverá indicar o organismo internacional que reconhece tal produto como medicamento de referência.



3º. Na impossibilidade de seguir os passos anteriores, a empresa deverá verificar se existe no mercado nacional ou internacional um medicamento que contenha o mesmo fármaco, mas em dosagem ou forma farmacêutica distinta. Nesse caso, o estudo poderá ser conduzido desde que o medicamento encontrado apresente concentração igual ou menor que a dos fármacos associados. Em caso de dosagem menor, a linearidade farmacocinética deverá ser comprovada. Sugere-se a administração de mais de um medicamento isolado simultaneamente para que a concentração similar à pretendida seja atingida.

4º. Como última opção, caso não seja encontrado qualquer medicamento nacional ou internacional que contenha o fármaco isolado, a empresa poderá produzir tal medicamento apenas para este estudo. Nessa situação, é sugerido que o medicamento seja produzido em sua forma farmacêutica mais simples (por exemplo, solução + fármaco, ou cápsula + fármaco). A empresa deverá garantir a estabilidade do fármaco nessa forma farmacêutica, para evitar possível viés no resultado.

5º. Cada passo acima descrito deverá ser comprovado posteriormente junto ao aditamento do estudo de interação farmacocinética.

c) Pergunta: *Como elaborar o desenho do estudo de interação farmacocinética quando os fármacos a serem estudados apresentam diferentes indicações em relação à administração com alimento ou em condição de jejum?*

Resposta: Considerando que o estudo de interação farmacocinética será realizado com o objetivo de avaliar a influência que um fármaco pode causar em outro durante a absorção, metabolismo ou eliminação, o estudo poderá ser conduzido somente em uma das condições: jejum ou alimentado. Sugerimos que a condição a ser



escolhida seja feita com base na Lista 1 – Forma de administração (formas farmacêuticas de liberação imediata), disponível no portal da Anvisa. Caso os fármacos da associação apresentem diferentes indicações de administração em tal lista, sugerimos a escolha da forma de administração que apresente menor interferência nos parâmetros farmacocinéticos, para minimizar possíveis vieses. Somente nesta hipótese, tal escolha deverá ser baseada em artigo científico encaminhado junto ao aditamento de interação farmacocinética, ou claramente justificado.

d) Pergunta: *A apresentação de estudos de interação farmacocinética é necessária mesmo para medicamentos isentos de estudo de bioequivalência? Inclusive nos casos de bioisenção por forma farmacêutica?*

Resposta: Sim, como disposto no item 2 da Nota Técnica 09/2015.

e) Pergunta: *Nos casos em que as Associações em Dose Fixa contêm fármacos de ação local associados a fármacos de ação sistêmica, o estudo de interação farmacocinética é requerido?*

Resposta: Sim. Não se pode excluir a possibilidade de que o fármaco de ação local possa influenciar os parâmetros cinéticos do fármaco de ação sistêmica. Nesses casos, somente o fármaco de ação sistêmica deve ser quantificado. Entretanto, justificativas científicas poderão ser aceitas para a dispensa da condução desse tipo de estudo.

f) Pergunta: *É possível apresentar dados de interação farmacocinética por meio de artigos científicos?*

Resposta: Sim. Os artigos deverão ter sido publicados em revistas científicas indexadas e deverão ser submetidos por meio do código de assunto: 10839 – Estudos de Interação Farmacocinética para Anuência em Ensaio Clínicos.



4. LEGISLAÇÕES IMPORTANTES

[Guia para Registros de Novas Associações em Dose Fixa \(ADF\)/2010-ANVISA-MS](#)

Ementa: Estabelece regras para o registro de novas ADF.

[Nota Técnica 06/2014-CETER/GGMED/ANVISA-MS](#)

Ementa: Esclarecimentos sobre estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética para fins de registro de Associações em Dose Fixa.

[Nota Técnica 09/2015-CETER/GGMED/SUMED/ANVISA-MS](#)

Ementa: Esclarecimentos sobre estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética para fins de registro de Associações em Dose Fixa ou anuência em Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento - DDCM.

[RDC 37/2011 RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011](#)

Ementa: Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

5. GLOSSÁRIO

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CETER – Coordenação de Equivalência Terapêutica

COPEC – Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

GGMED – Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

ADF – Associação de Dose Fixa

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada