

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Seletividade e Efeito matriz
com fármacos concomitantes

Coordenação de Equivalência Terapêutica

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerência de Segurança e Eficácia

Claudiosvam Martins Alves Sousa

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Patricia Ferrari Andreotti

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. ESCOPO	2
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	2
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	3
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	4

1. INTRODUÇÃO

Conforme a RDC 27/2012, em seu artigo sétimo, a interferência de metabólitos, fármacos de uso concomitante, produtos de degradação formados durante o preparo da amostra, nicotina, cafeína e outros possíveis interferentes devem ser avaliados durante a validação de um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

A Nota técnica 04/2014, elaborada em agosto de 2014, relata quais ensaios devem ser realizados quando houver a administração de fármacos concomitantes (medicamentos eventuais e comedicação) durante estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou quando o voluntário do estudo fizer uso de substâncias possivelmente interferentes (tais como cafeína e nicotina).

A avaliação da interferência analítica deve ser feita no momento da validação do método analítico e deve contemplar os testes de seletividade e efeito matriz com e sem possíveis interferentes.

2. ESCOPO

Este documento tem o objetivo de expor o entendimento da Agência sobre os ensaios a serem realizados quando houver a administração de fármacos concomitantes durante estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e esclarecer sobre alguns pontos frequentemente questionados.

Neste documento estão incluídos questionamentos relacionados a:

1. Qual matriz utilizar na seletividade de fármacos concomitantes e quantas amostras de cada matriz;
2. Quando realizar o ensaio de efeito matriz de fármacos concomitantes;
3. Qual matriz utilizar no efeito matriz de fármacos concomitantes e quantas amostras de cada matriz.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. Seletividade de fármacos concomitantes

3.1.1. Na seletividade para avaliação de fármacos concomitantes, há a necessidade de testá-los em todas as matrizes? Nos casos e que a matriz empregada for plasma, deve ser avaliado os fármacos concomitantes em 4 plasmas normais, 1 lipêmico e 1 hemolisado?

Nos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência em que houver a administração de fármacos concomitantes ou quando o voluntário do estudo fizer uso de substâncias possivelmente interferentes, além da seletividade requerida na Seção I

da RDC 27/2012, a validação deve sempre contemplar a análise de pelo menos uma amostra adicional de plasma normal, quando esta for a matriz empregada na análise, adicionada dos possíveis interferentes considerando seus possíveis C_{max}.

3.2. Efeito matriz de fármacos concomitantes

3.2.1. Sempre deve ser realizado o ensaio de efeito matriz, realizado para a avaliação de fármacos concomitantes?

Nos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência em que houver a utilização de padrão interno deuterado, a avaliação da administração de fármacos concomitantes ou das substâncias possivelmente interferentes utilizadas pelo voluntário, deve contemplar apenas o teste de seletividade com e sem os possíveis interferentes. Nos demais estudos, sempre deve ser realizado o ensaio de efeito matriz, para a avaliação de fármacos concomitantes.

3.2.2. O ensaio de efeito matriz, realizado para a avaliação de fármacos concomitantes, deve contemplar todas as matrizes necessárias no efeito matriz? Nos casos em que a matriz empregada for plasma, deve ser avaliado os fármacos concomitantes em 4 plasmas normais, 2 lipêmicos e 2 hemolisados?

Nos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência em que houver a administração de fármacos concomitantes ou quando o voluntário do estudo fizer uso de substâncias possivelmente interferentes, além do ensaio de efeito matriz requerido na Seção III da RDC 27/2012, a validação deve contemplar a análise de 8 amostras adicionais, sendo 4 amostras em plasma normal, 2 em plasma lipêmico e 2 em plasma hemolisado, quando esta for a matriz empregada na análise, adicionada dos possíveis interferentes considerando seus possíveis C_{max}.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Resolução - RDC 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.

[Nota Técnica 04/2014](#) - Orientações a respeito do artigo 7º, da Resolução RDC No 27, de 17 de maio de 2012: Ensaios a serem realizados quando houver a administração de fármacos concomitantes durante estudos de Biodisponibilidade relativa/Bioequivalência.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	02/09/2016	Emissão inicial