

PERGUNTAS FREQUENTES SOBRE BIOISENÇÃO

1) Em relação à comprovação de farmacocinética linear a mesma poderá ser feita através de documento disponível no site do FDA? No caso de pesquisa em literatura, qual o procedimento a seguir em caso de informações divergentes? Ainda sobre este assunto, estamos tendo dificuldade em encontrar informações para alguns fármacos, como proceder neste caso?

De acordo com o disposto no § 4 do artigo 5º da RDC nº 37/2011 é responsabilidade da requerente a obtenção de dados acerca da linearidade farmacocinética do ativo em estudo.

O dado científico deverá possibilitar a caracterização da proporcionalidade, ou ausência de proporcionalidade, na relação parâmetro farmacocinético (C_{max} e ASC_{0-t}) versus dose administrada. Caso o documento do site da FDA contenha tal informação, esta poderá ser utilizada.

Os artigos científicos deverão estar publicados em revistas indexadas. No caso de informações divergentes há que se avaliar o peso das evidências, como por exemplo, qualidade do estudo e número de voluntários envolvidos.

Em caso de ausência de informações sobre a linearidade, a bioisenção das demais dosagens não será aceita, devendo a empresa realizar estudos de BE com a maior e menor dosagem, ou conduzir estudo para avaliar a linearidade da farmacocinética do ativo, e posteriormente definir qual dosagem será utilizada no estudo de BE, atendendo aos ditames da RDC nº 37/2011.

2) De acordo com a Instrução Normativa nº 004/2011 não é necessária a realização de estudo de bioequivalência para o fármaco metronidazol. Gostaríamos de saber se para o fármaco benzoilmetronidazol (medicamento referência Flagyl®) é necessária a condução de estudo de bioequivalência, uma vez que o analito a ser quantificado, de acordo com a Lista 2 (portal da ANVISA), para este medicamento é o metronidazol.

O benzoato de metronidazol (ou benzoilmetronidazol) é um éster do metronidazol, porém menos solúvel:

Meio (a 37°C)	Solubilidade (mg/mL)	Volume (mL) necessário para solubilizar 400 mg
Água	0,2	2000
HCl 0,01M	0,4	1000
Tampão fosfato pH 6,8	0,2	2000

Fonte: Bempong *et al.*, J Pharm Biomed Anal 2005.

Ou seja, o benzoilmetronidazol é um fármaco de baixa solubilidade de acordo com o SCB, pois o volume necessário para solubilizar 400 mg é 4 vezes maior que o limite de solubilidade do SCB, estabelecido no artigo 9º da RDC nº 37/2011. Tal característica inviabiliza a obtenção de bioisenção baseada no SCB, conforme disposto no artigo 16 da RDC nº 37/2011.

Ademais, de acordo com dados da bula do medicamento de referência (obtidos a partir do trabalho de Alestig *et al.*, Scand J Infect Dis, 1980), a absorção do benzoilmetronidazol é 30% inferior a do metronidazol. Com isso, dado que a biodisponibilidade absoluta do metronidazol é de 99%, pode-se inferir que a fração de dose absorvida do benzoilmetronidazol seja inferior a 85%, limite para classificação de um fármaco como sendo de alta permeabilidade. Ainda, Houghton e colaboradores (Br J Clin Pharmac, 1982) compararam a farmacocinética do metronidazol em homens, após a administração de doses únicas de metronidazol e benzoilmetronidazol. Como resultado encontrou-se que a biodisponibilidade do metronidazol a partir da administração do benzoilmetronidazol, foi significativamente menor que aquela obtida pela administração direta do metronidazol (biodisponibilidade relativa média de 80%). A meia vida de absorção foi significativamente menor para o metronidazol comparado ao benzoilmetronidazol, corroborando os dados supramencionados.

Dessa forma, como a bioisenção pautada no SCB aplica-se apenas a fármacos de alta permeabilidade e alta solubilidade, que não é o caso do benzoilmetronidazol (provavelmente trata-se de um fármaco SCB IV), há que se conduzir estudo de bioequivalência para suportar o registro de medicamentos contendo o ativo benzoilmetronidazol.

3) De acordo com o Art. 4º inciso V, os estudos de bioequivalência para medicamentos genéricos ou similares serão dispensados para medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos na Lista 3 (acessível no portal da ANVISA). Nesse caso existe também a recomendação quanto à adoção de formulação qualitativamente igual, no que se refere aos excipientes do medicamento comparador, ou basta tratar-se de fármaco da lista 3 para garantir a candidatura a bioisenção?

Recomendamos que as formulações sejam o mais semelhante possível para reduzir os riscos de inequivalência terapêutica. As diferenças entre as formulações devem ser justificadas para que sejam avaliados os riscos.

4) De acordo com o Art. 4º inciso I, os estudos de bioequivalência para medicamentos genéricos ou similares serão dispensados para soluções aquosas que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador. Um único excipiente pode ter várias funções. Como saberemos a função do excipiente do medicamento de referência?

A requerente deverá avaliar a formulação do medicamento referência de forma a entender a razão de uso dos excipientes presentes no produto em questão e com base nesta avaliação deverá justificar a utilização dos excipientes na formulação teste.

5) De acordo com o Art. 4º, parágrafo 2º, inciso I, diferenças entre as formulações dos medicamentos teste e referência, no que diz respeito ao uso de excipientes com função de conservante, tampão ou espessante, deverão ser devidamente justificadas. Se o conservante utilizado em nossa empresa é “X” e o conservante do medicamento de referência é “Y”, sendo que o conservante “X” é seguro, porque deveremos utilizar “Y”? Qual a justificativa aceita pela ANVISA para utilizar “X”, uma vez que é mencionado que as diferenças deverão ser devidamente justificadas?

A justificativa aceita pela Anvisa é a razão de utilização de tal excipiente. Se a empresa utiliza na formulação teste o conservante X porque já faz uso dessa substância, que é comprovadamente segura para a via de administração, esta situação deverá ser relatada.

6) O Art 4º, parágrafo 2º, III traz que a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente. De que forma?

A quantidade de excipiente utilizada deve ser justificada utilizando-se as bases de dados a seguir, em ordem de prioridade: bula do medicamento de referência, bulas de medicamentos comercializados contendo o fármaco de interesse, banco de dados de ingredientes inativos como aquele mantido pela FDA, handbook de excipientes ou artigos científicos de revistas indexadas, etc).

7) De acordo com o item 4.1.1 do anexo deverá ser apresentada justificativa acerca da quantidade utilizada dos excipientes críticos na formulação teste. Os excipientes críticos são aqueles que afetam a biodisponibilidade? A ausência de excipiente crítico deve ser relatada?

Sim. A RDC 37/2011 traz alguns exemplos de excipientes críticos. A requerente deverá pesquisar se algum outro excipiente presente na formulação pode afetar a biodisponibilidade. Quando não existir excipiente crítico reportar que não se aplica.

**8) De acordo com o Art. 11, a requerente deverá apresentar dados comprobatórios da rápida dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento de referência.
Onde devem ser feitos os testes?**

Nos centros de Equivalência Farmacêutica, conforme a RDC 31/2010.

9) No anexo da RDC nº 37/2011 (Relatório para solicitação de bioisenção), item 3.1 Delineamento do estudo de solubilidade há solicitação de informações sobre o fabricante da matéria-prima utilizada no estudo. Quais informações são necessárias?

Nome e endereço do fabricante.

**10) De acordo com o Art. 5º, parágrafo 8º, na hipótese de limitação da solubilidade do fármaco, o requerente deverá conduzir estudos de BD/BE tanto com a maior quanto com a menor dosagem.
Em caso de o fármaco ter classificação BCS II ou IV, a bioequivalência deve ser conduzida com a maior e a menor dosagem?**

Em caso de farmacocinética linear poderá ser conduzido apenas um estudo de BD/BE. No caso de farmacocinética não linear, para estabelecer com qual dosagem será conduzido o estudo de bioequivalência, a requerente deverá seguir o que está preconizado no Art. 5º da RDC 37/2011. Se o aumento na dose resultar em um aumento desproporcionalmente menor nos parâmetros farmacocinéticos ASC ou Cmax, pesquisar se a saturação é causada pela baixa solubilidade, considerando as características físico-químicas do fármaco, o tipo de transporte que sofre (passivo, ativo), etc. Se for causada pela baixa solubilidade aí sim o estudo deverá ser conduzido com as duas dosagens.

11) Em caso de o medicamento referência não ser o mesmo para as diferentes dosagens o estudo de BD/BE será conduzido com a dosagem apropriada e as demais dosagens poderão ser dispensadas do estudo de bioequivalência?

O entendimento quanto ao medicamento de referência não foi alterado. Se as diversas dosagens possuem referências diferentes, deverão ser conduzidos diferentes estudos, um para cada referência.

12) Para os medicamentos que são candidatos à bioisenção presentes na IN 4/2011 será necessário proceder adequação à fórmulação do medicamento referência ou somente um perfil de dissolução comparativo é suficiente?

Somente o perfil de dissolução não é suficiente. De acordo com o Art. 13, a formulação do medicamento teste deverá conter excipientes bem estabelecidos para a forma farmacêutica, via de administração e fármaco em questão, em quantidades compatíveis com a função que se pretende e de acordo com o § 1º, recomenda-se que a formulação teste empregue os mesmos excipientes presentes na formulação do medicamento de referência. Os fármacos candidatos à bioisenção presentes na IN 4/2011 deverão ainda cumprir todos os demais requisitos da Seção III.

13) O medicamento referência não apresenta rápida dissolução conforme critérios estabelecidos nos Arts 11 e 12 da RDC 37/2011. O que fazer neste caso?

Cabe às empresas que têm interesse na bioisenção verificar se o perfil de dissolução do medicamento referência em vigor é compatível com os parâmetros exigidos para a bioisenção,

conforme Arts 11 e 12 da RDC 37/2011. Caso o medicamento de referência não apresente rápida dissolução, deve ser realizado estudo de BD/BE convencional.
As empresas devem se programar para cumprir prazos previstos para registro e pós-registro de medicamentos, que não serão prorrogados em função de dificuldades nos testes requeridos para bioequivalência.