



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NOTA TÉCNICA 04/2014

Orientações a respeito do artigo 7º, da Resolução RDC N.º 27, de 17 de maio de 2012: Ensaios a serem realizados quando houver a administração de fármacos concomitantes durante estudos de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência.

Coordenação de Equivalência Terapêutica - CETER

Gerência Geral de Medicamentos - GGMED

Superintendência de Medicamentos - SUMED

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA



ANVISA


Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NOTA TÉCNICA Nº 03/2014/CETER/GGMED/SUMED/ANVISA-MS


Orientações a respeito do artigo 7º, da Resolução RDC N.º 27, de 17 de maio de 2012: Ensaios a serem realizados quando houver a administração de fármacos concomitantes durante estudos de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência.

1. Esta Nota Técnica traz orientações a respeito do artigo 7º da Resolução RDC N.º 27, de 17 de maio de 2012.
2. Estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) que utilizam fármacos concomitantes (medicamentos eventuais e comedição) ou em que voluntários fizeram uso substâncias possivelmente interferentes (tais como cafeína ou nicotina) devem ter suas amostras analisadas somente após avaliação dos possíveis efeitos analíticos.
3. Esta avaliação deve ser feita no momento da validação do método analítico e deve contemplar os testes de seletividade e efeito matriz com e sem os possíveis interferentes.
 - 3.1. Caso seja utilizado padrão interno deuterado, a avaliação deve contemplar apenas o teste de seletividade com e sem os possíveis interferentes.
4. A seletividade deve ser realizada conforme descrito na Seção I e os possíveis interferentes devem ser adicionados considerando seus respectivos $C_{máx}$.
5. O efeito matriz deve ser realizado conforme descrito na Seção III e adicionalmente devem ser analisadas amostras de matrizes biológicas processadas, posteriormente adicionadas de um pool com todos os possíveis interferentes e PI, ou cada um destes isoladamente.
 - 5.1. Quando a matriz biológica for plasma, devem ser analisadas 8 (oito) amostras de fontes distintas, sendo quatro normais, duas lipêmicas e duas hemolizadas, devendo ser as mesmas utilizadas na análise do fármaco empregado no estudo.
 - 5.2. Quando a matriz biológica for sangue total, devem ser analisadas 6 (seis) amostras de fontes distintas, sendo quatro normais e duas lipêmicas, devendo ser as mesmas utilizadas na análise do fármaco empregado no estudo.
 - 5.3. Quando outras matrizes biológicas forem utilizadas, devem ser analisadas 6 (seis) amostras de fontes distintas, devendo ser as mesmas utilizadas na análise do fármaco empregado no estudo.
 - 5.4. Em estudos conduzidos em pacientes, que apresentem alguma alteração nas características da matriz biológica, deve-se empregar esta matriz específica.
 - 5.5. Para cada amostra deve ser obtido o FMN, conforme citado no artigo 17 da RDC 27/2012.

- 5.6. A(s) mesma(s) amostra(s) (mesma(s) área(s) obtida(s)) em solução utilizada(s) no cálculo do efeito matriz do fármaco empregado no estudo deve(m) ser utilizada(s) para o cálculo do FMN dos possíveis interferentes.
- 5.7. O coeficiente de variação (CV) dos FMNs relativos a todas as amostras deve ser inferior a 15% (quinze por cento).
- 5.8. Caso o CV das amostras de pool com todos os possíveis interferentes e PI, for superior a 15%, a análise individual de cada interferente deve ser realizada para identificar qual especificamente está causando tal variação.
- 5.9. Após a identificação de qual possível interferente está causando o efeito matriz, deve ser identificado se o CV dos FMNs relativos a todas as amostras de plasma foi superior a 15% (quinze por cento) devido ao resultado discrepante das amostras hemolisadas, neste caso, novo CV dos FMNs sem estas amostras pode ser calculado e as amostras em estudo hemolisadas não poderão ser analisadas.
6. Caso durante a etapa clínica haja a administração de medicações eventuais que não foram contempladas nos testes de seletividade e efeito matriz da validação, conforme esclarecido nesta nota técnica, deve ser realizada uma covalidação, onde estes testes devem ser realizados com essas medicações antes do início da etapa analítica do estudo.
7. Esta nota técnica entra em vigor a partir de sua publicação. Todos os estudos em que a etapa analítica ainda não tiver sido iniciada devem se adequar ao disposto antes da análise das amostras dos voluntários.



GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS
Coordenador de Equivalência Terapêutica
CETER/ GGMED/SUMED/ANVISA



RICARDO FERREIRA BORGES
Gerente Geral de Medicamentos
GGMED/ANVISA

