Aula 00 - Profa. Sonia Dourado (Somente PDF)

EsFCEx e EsSEX (Farmacêutico) Conhecimentos Específicos - 2024 (Pós-Edital)

Autor:

Ana Cristina dos Santos Lopes, James Cabral Vieira, Rafaela Gomes, Sônia Mota Dourado

28 de Março de 2024

Sumário

ANÁLISE DE PROTOCOLOS E RELATÓRIOS DE ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO **6**

Considerações Iniciais 6

Introdução 6

Disposições Preliminares *6*

Definições *6*

Do Estudo De Equivalência Farmacêutica 10

Considerações Gerais do Estudo de Equivalência Farmacêuticas *10*

Dos Critérios para a Realização do Estudo de Equivalência Farmacêutica *13*

Do Estudo De Perfil De Dissolução Comparativo 16

Das Considerações Gerais Do Estudo De Perfil De Dissolução Comparativo *16*

Das Amostras Para A Realização Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo 22

Das Substâncias Químicas De Referência Para Realização Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo 23

Dos Certificados Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo 24

ANÁLISE DE PROTOCOLOS E RELATÓRIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA **27**

Considerações Iniciais 27

Introdução 27

Estudos de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência 29

Medicamentos em estudo *30*

Etapa clínica *30*

Etapa bioanalítica *31*

Análise estatística *32*

NOTIFICAÇÃO DE MATÉRIAS PRIMAS REPROVADAS À ANVISA **33**

IMPLANTAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA 35

CONSIDERAÇÕES INICIAIS 35

RESPONSABILIDADES 35

Sistema de Farmacovigilância 36

CONSIDERAÇÕES FINAIS 38

QUESTÕES COMENTADAS 39

LISTA DE QUESTÕES 53

GABARITO 60

RESUMO 2

Definições 2

DAS AMOSTRAS PARA A REALIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO 11

ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA / BIOEQUIVALÊNCIA 15

Medicamentos em estudo 16

Sistema de Farmacovigilância 19

APRESENTAÇÃO DO CURSO

Olá, Corujas!!

Na aula de hoje traremos um compilado de assuntos: Vamos iniciar pela Bioequivalencia, as normas que a legislam e vamos finalizar com a norma que descreve a implantação de farmacovigilância para os detentores de registro. Preparados? Vamos lá!

É importante frisar que os **livros digitais e as videoaulas** são **ferramentas complementares**. O livro digital (PDF) tem um conteúdo mais extenso e aprofundado, baseado nas principais bibliografias, enquanto as videoaulas contêm os pontos principais dos assuntos e são um apoio ao PDF. É ainda mais importante que você esteja ciente de que **AS VIDEOAULAS NÃO ABORDAM TODOS OS ASSUNTOS QUE FORAM APROFUNDADOS NOS NOSSOS LIVROS ELETRÔNICOS**.

Lembrando que nesse curso estamos **direcionando** o seu estudo ao que realmente importa e ao que tem maior probabilidade de ser cobrado na sua prova.

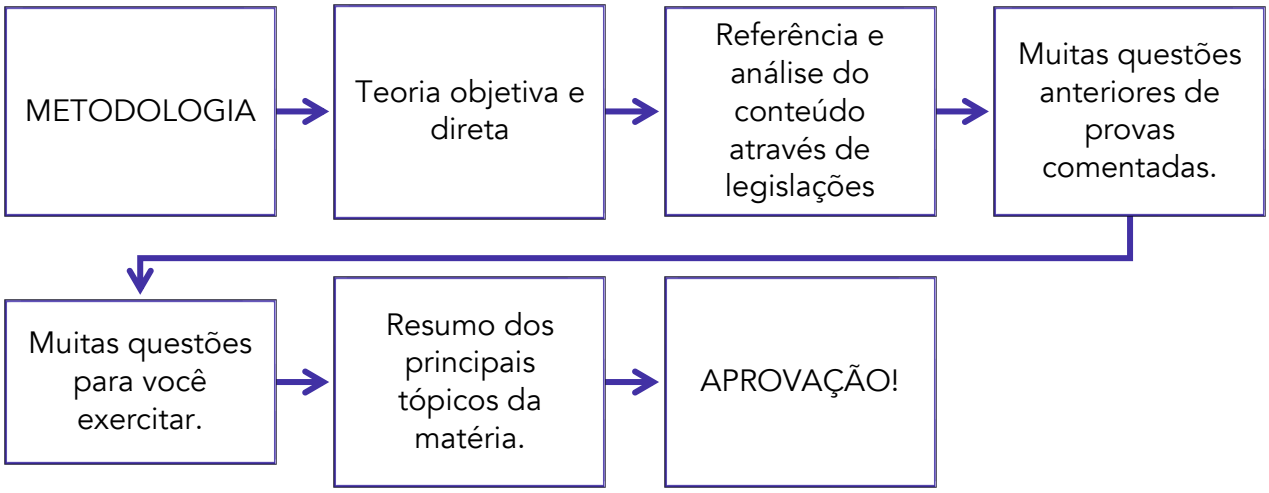
Quando chegarmos a algum ponto que requeira aprofundamento, faremos da melhor forma para garantir seu aprendizado: utilizando **esquemas, associações, dicas de memorização, imagens** e tudo o mais que for necessário para facilitar seu estudo!

A fim de **garantir a absorção do conteúdo**, teremos questões de provas anteriores com comentários que vão auxiliar você a compreender e memorizar o assunto. Caso não existam questões desse assunto em provas anteriores, serão criadas questões inéditas, visando sempre a sua melhor preparação!

A metodologia de estudo proposta funciona muito bem, mas é fundamental que você aplique tudo o que é proposto e que, além de estudar ativamente, também fique **SEM dúvidas** sobre o assunto estudado.

Eu costumo dizer para meus alunos que "dúvidas viram dívidas, que são cobradas na hora da prova", então, nada de chegar "endividado(a)"na hora da prova, combinado?! Para isso, você conta com **contato direto e pessoal comigo através** do nosso **fórum de dúvidas**, estamos disponíveis por **e-mail**. Aluno nosso não vai para a prova com dúvida! Assim que possível respondemos a todas as dúvidas. É notável a evolução dos alunos que levam a sério a metodologia!

Assim, cada aula será estruturada do seguinte modo:



Prontos para começar? Então, vamos lá!

APRESENTAÇÃO PESSOAL

Muito prazer, eu sou a Profª Sônia Dourado! Sou Farmacêutica generalista formada pela FAPI (Faculdade de Pindamonhangaba) e pós-graduada em Ciências do Laboratório Clínico pela UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro). Além dessa formação, também estou cursando especialização em Farmácia Clínica e Hospitalar.

Meu início no mundo dos concursos começou em 2003 quando fui aprovada em 2º lugar do Brasil no Estágio de Adaptação a Graduação de Sargentos (EAGS) da Aeronáutica e em 3º lugar do Brasil no Corpo Auxiliar de Praças (CAP) da Marinha, ambos cargos para nível médio com técnico. Optei pela Aeronáutica e, enquanto atuava como Sargento, concluí a faculdade de Farmácia e a especialização com foco na aprovação no Concurso para ser Oficial Farmacêutica de carreira da FAB, o Curso de Adaptação de Farmacêuticos da Aeronáutica (CAFAR). Concluí a graduação no final de 2011 e em 2012 já prestei o CAFAR, tendo sido aprovada em 2º lugar geral do Brasil. Neste período, também atuei como banca de prova de alguns concursos da Força Aérea Brasileira.

Como professora na área de concursos, tenho a honra de ter alunos já aprovados em diversos concursos e mal posso esperar para ver o seu nome na lista dos aprovados também!

Deixo meus contatos e fico à disposição. Lembre-se de que dúvidas viram dívidas! Caso tenha qualquer dúvida ou sugestão, ficarei feliz em te ajudar!

E-mail: suporte@profsoniadourado.com.br

Instagram: @profsoniadourado

ANÁLISE DE PROTOCOLOS E RELATÓRIOS DE ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Considerações Iniciais

Olá, corujas! Bem-vindos!

Essa primeira parte da aula será guiada pela RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Vamos lá!

Introdução

Disposições Preliminares

Já sabemos sobre o quê versa a RDC 31/2010, os Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo serão atendidos pelos **Centros de Equivalência Farmacêutica e Patrocinador do Estudo.**

Definições

I - Acessório: complemento destinado a dosar, conduzir ou executar a administração da forma farmacêutica ao paciente. Comercializado dentro da embalagem secundária, junto com o medicamento e sem o contato direto com a forma farmacêutica;

II - Alta Solubilidade: é considerada altamente solúvel a substância ativa cuja quantidade correspondente a sua maior dose posológica disponível no mercado nacional é solúvel em 250mL ou menos de meio aquoso em uma escala de pH de 1,2-6,8 em uma temperatura de 37 ± 1°C;

III - Centro de Equivalência Farmacêutica: **laboratório habilitado pela Anvisa** que **realiza os ensaios físico-químicos mínimos** e, quando aplicáveis, microbiológicos ou biológicos mínimos dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas: sólidas, líquidas e semi-sólidas, **responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos**, nos termos desta Resolução, sem prejuízo das atribuições do Patrocinador do Estudo;

IV - Centro Responsável pelo Estudo: centro contratado pelo Patrocinador do Estudo, responsável pelos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo;

V - Certificado de Equivalência Farmacêutica: **documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Equivalência Farmacêutica**, excluindo os dados brutos;

VI - Certificado de Perfil de Dissolução Comparativo: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que **atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo,** excluindo os dados brutos;

VII - Dados Brutos: todos os registros e evidências que resultam de observações originais e das atividades de um determinado estudo. Podem incluir registros de dados, tabelas, cromatogramas, espectros, fotografias, dados manuscritos, dados eletrônicos, entre outros;

VIII - Dissolução muito rápida: **dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos;**

IX - Dissolução rápida: **dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 30 minutos**;

X - Ensaios Informativos: ensaios analíticos preconizados na monografia individual ou nos métodos gerais de compêndios oficiais ou, ainda, em normas e regulamentos aprovados/referendados pela Anvisa, para os quais não exista especificação definida, cujos resultados não devem ser utilizados para fins de comparação entre os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador no Estudo de Equivalência Farmacêutica. Para tais ensaios, o medicamento teste deve cumprir com suas próprias especificações;

XI - Estudo de Equivalência Farmacêutica: conjunto de **ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são Equivalentes Farmacêuticos;**

XII - Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa **comparando duas formulações;**

XIII - Equivalentes Farmacêuticos: são medicamentos que **possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada.** Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico;

XIV - Forma Farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem, após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração;

XV - Forma Farmacêutica de Liberação Imediata: forma farmacêutica em que a dose total da substância ativa é disponibilizada rapidamente após sua administração. Em ensaios in vitro apresenta, em geral, **dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 minutos**. Tal forma farmacêutica pode ainda apresentar tipos de dissoluções diferenciadas em rápida e muito rápida;

XVI - Forma Farmacêutica de Liberação Prolongada: forma farmacêutica que apresenta **liberação modificada em que a substância ativa é disponibilizada gradualmente da forma farmacêutica por um período de tempo prolongado;**

XVII - Forma Farmacêutica de Liberação Retardada: forma farmacêutica que apresenta **liberação modificada em que a substância ativa é liberada em um tempo diferente daquele imediatamente após a sua administração**. As preparações gastro-resistentes são consideradas forma de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar a substância ativa no fluido intestinal;

XVIII - Medicamento Comparador: medicamento submetido ao Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo para fins de mudanças pós-registro de medicamentos, conforme legislação específica, com o qual o Medicamento Teste será comparado;

XIX - Medicamento de Referência: medicamento 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;

XX - Medicamento Teste: medicamento submetido aos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo;

XXI - Método de Dissolução Discriminativo: método capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação;

XXII - Patrocinador do Estudo: pessoa jurídica, pública ou privada, que apóia financeiramente os Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, co-responsável técnica e juridicamente, juntamente com o Centro Responsável pelo Estudo, pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos;

XXIII - Protocolo de Estudo de Equivalência Farmacêutica: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que detalha a maneira como será realizado o Estudo de Equivalência Farmacêutica;

XXIV - Protocolo de Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que detalha a maneira como será realizado o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo;

XXV - Protocolo de Validação Parcial de Métodos Analíticos: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que detalha a maneira como será realizada a Validação Parcial de Métodos Analíticos;

XXVI - Relatório de Estudo de Equivalência Farmacêutica: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que **atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Equivalência Farmacêutica,** incluindo os dados brutos;

XXVII - Relatório de Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, incluindo os dados brutos;

XXVIII - Relatório de Validação Parcial de Métodos Analíticos: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que atesta os resultados e conclui sobre a Validação Parcial de Métodos Analíticos, incluindo os dados brutos;

XXIX - Substância Química de Referência Farmacopéica (SQR): substância ou mistura de substâncias estabelecidas e distribuídas por farmacopéias ou instituições públicas oficiais autorizadas, possuindo alto grau de pureza e uniformidade. São planejadas para uso em ensaios químicos e físicos, nos quais suas propriedades são comparadas com as dos produtos que estão sendo analisados;

XXX - Substância Química de Referência Caracterizada (SQT): material de referência não estabelecido por farmacopéias ou instituições públicas oficiais autorizadas, devendo possuir alto grau de pureza e uniformidade. Deve ser cuidadosamente analisada em sua identificação, caracterização, impurezas e análise quantitativa; e

XXXI - Validação Parcial de Método Analítico: avaliação de alguns parâmetros de validação de métodos analíticos, quando houver transferência de metodologia do Patrocinador do Estudo para o Centro de Equivalência Farmacêutica.

Do Estudo De Equivalência Farmacêutica

Considerações Gerais do Estudo de Equivalência Farmacêuticas

O Estudo de Equivalência Farmacêutica é um **processo rigoroso e necessário para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos.** Segundo o Artigo 3º, ele deve ser **realizado seguindo três etapas essenciais:**

Centro de Equivalência Farmacêutica:

- Este estudo precisa ser conduzido por um Centro especializado e aprovado pela Anvisa. Este passo é fundamental antes de realizar o Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando for necessário para a forma farmacêutica em questão.

Comparação Simultânea:

- É crucial comparar o Medicamento Teste com o Medicamento de Referência ao mesmo tempo.

Validade dos Lotes:

- Os lotes dos medicamentos usados no estudo devem estar dentro do prazo de validade para garantir a precisão dos resultados.

Há ainda alguns detalhes importantes sobre acondicionamento e especificações dos medicamentos, por exemplo, os **medicamentos já registrados devem estar em suas embalagens comerciais** (§1° do Art. 3º), e no caso de **estudos com lotes-piloto, devem estar pelo menos em suas embalagens primárias** (§2° do Art. 3º).

O Artigo 4° traz uma **flexibilidade** interessante no estudo de medicamentos. Ele permite que o **estudo seja realizado tanto com comprimidos revestidos ou drágeas quanto com comprimidos simples, e vice-versa.** A chave aqui é que **o revestimento não deve interferir na liberação da substância ativa do medicamento.** Essa é uma informação valiosa, pois mostra como a forma do medicamento pode variar sem afetar sua eficácia, desde que certas condições sejam atendidas.

(UFPE – Farmacêutico – 2022) De acordo com a definição atual de equivalência farmacêutica (Anvisa – RDC no 31, de 11 de agosto de 2010), assinale a alternativa que apresenta dois produtos (TESTE E REFERÊNCIA) que poderiam cumprir, hipoteticamente, esse requisito.

A) TESTE: lisinopril 10 mg em comprimidos revestidos REFERÊNCIA: lisinopril 10 mg em comprimidos revestidos, de fabricantes diferentes.

B) TESTE: succinato de metoprolol 50 mg em comprimidos simples REFERÊNCIA: atenolol 50 mg em comprimidos simples, ambos do mesmo fabricante.

C) TESTE: ibuprofeno 100 mg/mL em suspensão REFERÊNCIA: ibuprofeno 600 mg em cápsulas gelatinosas moles, ambos do mesmo fabricante.

D) TESTE: diclofenaco sódico 10 mg/g REFERÊNCIA: diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g em gel, ambos do mesmo fabricante.

E) TESTE: dolutegravir sódico 50 mg + lamivudina 300 mg em comprimidos revestidos REFERÊNCIA: lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg em comprimidos revestidos, de fabricantes diferentes.

Comentários:

Gabarito: A

A **alternativa A** está CORRETA. Está correta, tendo em vista que, segundo a RDC no 31, de 11 de agosto de 2010 da Anvisa, produtos farmacêuticos são considerados equivalentes farmacêuticos quando apresentam a mesma quantidade do princípio ativo, forma farmacêutica e via de administração, podendo diferir apenas em características como tamanho, prazo de validade,

embalagem, rotulagem, excipientes e fabricantes. Conforme a legislação, é aceitável a equivalência entre produtos do mesmo princípio ativo, mesmo sendo de fabricantes diferentes, desde que atendam aos critérios de bioequivalência.

As **alternativas B, C, D, e E** estão INCORRETAS. Estão erradas, pois os produtos listados não atendem aos critérios de equivalência farmacêutica estabelecidos pela RDC no 31. Em B, os princípios ativos são diferentes; em C, as dosagens e formas farmacêuticas são distintas; em D, as concentrações e compostos do diclofenaco não são idênticos; e em E, os princípios ativos combinados são diferentes. Portanto, essas alternativas não cumprem os requisitos de equivalência farmacêutica conforme as normativas da Anvisa. Convém ressaltar a importância de verificar a equivalência farmacêutica para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos.

Em seguida, temos o Artigo 5°, focado em **medicamentos administrados em forma de gotas**. Aqui, é destacada a importância de **determinar precisamente o número de gotas que equivalem a 1 mL**, além de **especificar a quantidade de substância ativa por gota**. Isso é crucial para a dosagem correta e eficácia do medicamento. Interessantemente, o artigo **permite uma variação de até 10% no número de gotas por mililitro do Medicamento Teste** em comparação ao valor declarado na bula do Medicamento de Referência. Esse nível de precisão assegura que os pacientes recebam a quantidade certa de medicamento.

O Artigo 6° aborda os **critérios de acondicionamento dos medicamentos** para os estudos. Ele estipula **que estudos com medicamentos em embalagens que são utilizadas para dosar ou administrar o medicamento**, especialmente se **tiverem acessórios que exigem ensaios específicos, não são aceitáveis.**

> Por exemplo, uma solução oral que usa uma colher de medida não pode ser comparada a uma solução oral com frasco gotejador, pois os métodos de administração e dosagem são diferentes. Isso mostra a importância do acondicionamento na condução de estudos precisos.

Já o Artigo 7° traz uma **exceção** interessante para as **formas farmacêuticas isentas do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.** Nestes casos, **a diferença de teor entre os Medicamentos Teste e de Referência pode exceder 5%,** contanto que ambos estejam dentro das especificações do método analítico. Isso indica que, **em certas situações, uma maior variação é aceitável sob condições controladas.**

Por último, o Artigo 8° recomenda que para **as formas farmacêuticas não isentas do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência**, a **diferença de teor da substância ativa entre os Medicamentos Teste e de Referência não deve ultrapassar 5%.** Isso garante uma equivalência

mais estrita e segurança para os pacientes. É importante ressaltar que esse artigo foi revogado pela RDC 742/2022, vou manter aqui como uma "carta na manga" para recursos!

Dos Critérios para a Realização do Estudo de Equivalência Farmacêutica

É essencial que **tanto os Medicamentos Teste quanto os de Referência atendam completamente aos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira**, ou, quando aplicável, às normas de outros compêndios oficiais e regulamentos aprovados pela Anvisa. Este é o cerne do Artigo 9º, que enfatiza a importância da conformidade total com esses padrões estabelecidos, complementados por ensaios dos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira para a forma farmacêutica específica em estudo.

Entretanto, o Artigo 10 aborda uma **situação onde não existe uma monografia oficial para o medicamento em questão.** Neste caso, é necessário **utilizar um método analítico validado pelo Patrocinador do Estudo ou pelo Centro de Equivalência Farmacêutica**. Importante ressaltar que esse estudo ainda **precisa ser complementado pelos ensaios gerais da Farmacopeia Brasileira e outros compêndios oficiais**, mantendo o rigor e a precisão necessários.

Além disso, o Artigo 11 detalha a **necessidade de validação parcial de métodos analíticos transferidos pelo Patrocinador do Estudo**. Este passo, antes do início do Estudo de Equivalência Farmacêutica, assegura a confiabilidade e a adequação do método utilizado. A validação parcial deve cumprir com os requisitos específicos dispostos na legislação, garantindo que todos os aspectos do medicamento sejam corretamente avaliados.

(FGV – Prefeitura de Paulínia – Farmacêutico – 2021) A Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, da Anvisa, dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativa.

De acordo com a Resolução citada, analise as afirmativas a seguir:

I. Os estudos de equivalência farmacêutica e perfis de dissolução devem ser realizados por laboratórios públicos, cadastrados, habilitados e supervisionados pela Anvisa, e que pertençam à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).

II. Para o estudo de Equivalência Farmacêutica, não é necessário o medicamento estar registrado na Anvisa, mas ele deve estar acondicionado em sua embalagem comercial para ser submetido ao referido estudo.

III. Na ausência de monografia descrita na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficial aprovado/referendado pela Anvisa, deve-se utilizar método analítico validado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica ou pelo patrocinador do estudo.

Está correto o que se afirma em:

A) I, somente.

B) II, somente.

C) III, somente.

D) I e II, somente.

E) II e III, somente.

Comentários:

Gabarito: C

A **alternativa I** está INCORRETA. Está errada, tendo em vista que, conforme a RDC nº 31 de 2010, os estudos de equivalência farmacêutica e de perfis de dissolução podem ser realizados por qualquer laboratório que atenda aos requisitos da Anvisa, não se restringindo apenas a laboratórios públicos ou pertencentes à Reblas.

A **alternativa II** está INCORRETA. Está errada, pois para ser submetido a um estudo de equivalência farmacêutica, é necessário que o medicamento esteja registrado na Anvisa. A embalagem comercial é uma exigência, mas o registro é um pré-requisito fundamental.

A **alternativa III** está CORRETA. Está correta, pois na ausência de monografia na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficial aprovado pela Anvisa, deve-se utilizar um método analítico validado, que pode ser fornecido pelo Centro de Equivalência Farmacêutica ou pelo patrocinador do estudo. Este ponto está de acordo com as normas estabelecidas pela RDC nº 31 de 2010. Convém ressaltar que a validação do método analítico é essencial para garantir a confiabilidade e precisão dos estudos de equivalência farmacêutica.

O Artigo 12 traz uma regra importante: **não são aceitos estudos que utilizem métodos e especificações de monografias de diferentes compêndios oficiais para o mesmo medicamento**. Isso é crucial para manter a consistência e a integridade do estudo. Em casos onde um compêndio não cobre todos os ensaios necessários, pode-se recorrer a ensaios de outro compêndio, mas sempre utilizando um método devidamente validado.

Segundo o Artigo 13, para fins de equivalência farmacêutica, consideram-se **ensaios informativos aqueles que avaliam aspecto, viscosidade, densidade, valor do peso médio e valor do volume médio dos medicamentos.** Esses critérios são fundamentais para assegurar que os medicamentos testados atendam a padrões específicos de qualidade e consistência. No entanto, é importante notar que **variações no peso médio e no volume médio não são consideradas informativas**, desde que as especificações farmacopéicas sejam cumpridas. Além disso, esses ensaios não são tratados como informativos quando são cruciais para a determinação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos ou quando têm especificações descritas em compêndios oficiais.

O Artigo 14 aborda uma situação específica: na **ausência de um método de dissolução** descrito em compêndios oficiais, a **responsabilidade pelo desenvolvimento e validação deste método recai sobre o Patrocinador do Estudo**. Este método deve ser desenvolvido conforme orientações de guias nacionais e internacionais, com dados que demonstrem sua discriminação. O Centro Responsável pelo Estudo deve arquivar uma cópia do relatório de desenvolvimento do método de dissolução e proceder à validação parcial do mesmo. Este relatório deve incluir uma série de informações detalhadas, como a avaliação quantitativa da solubilidade da substância ativa, a adequação do meio de dissolução, a escolha dos aparatos e filtros para coleta de amostras, entre outros. Isso garante que o método de dissolução seja o mais apropriado e eficaz para a substância ativa e forma farmacêutica em estudo.

O **relatório de desenvolvimento do método de dissolução também pode ser adotado quando o método descrito em compêndio oficial não for adequado para o produto, desde que isso seja devidamente comprovado.** Além disso, **o pH do meio de dissolução deve contemplar a faixa fisiológica, com justificativas para o uso de outras faixas de pH quando necessário**. O Patrocinador do Estudo pode ainda contratar um Centro de Equivalência Farmacêutica habilitado pela Anvisa para o desenvolvimento e validação do método de dissolução.

O Artigo 15 estabelece que o **Estudo de Equivalência Farmacêutica para sprays e aerossóis nasais e pulmonares deve ser realizado em conformidade com os compêndios oficiais**, normas ou regulamentos específicos aprovados pela Anvisa. Essa diretriz garante que esses produtos, que são frequentemente usados para tratamentos respiratórios, sejam avaliados rigorosamente para

assegurar sua eficácia e segurança. É essencial que esses medicamentos sigam padrões específicos, dada a importância de sua aplicação e o modo como são absorvidos pelo organismo.

Já o Artigo 16 amplia o escopo para **sprays e aerossóis administrados por vias diferentes das nasais e pulmonares.** Este artigo especifica que, para estes produtos, **devem ser realizados todos os ensaios farmacopéicos pertinentes à sua forma farmacêutica**.

> Por exemplo, uma solução spray destinada à aplicação dermatológica deve passar por todos os testes estabelecidos para a forma farmacêutica 'solução'. Isso inclui tanto os ensaios específicos da monografia individual quanto os métodos gerais preconizados para essa forma farmacêutica.

Além disso, o parágrafo único do Artigo 16 ressalta a **importância de comprovar a concentração da substância ativa por dose nos medicamentos que têm uma dose definida em sua posologia**. Isso é crucial para garantir que cada aplicação do spray ou aerossol forneça a quantidade correta de medicamento, assegurando a eficácia do tratamento e a segurança do paciente.

Do Estudo De Perfil De Dissolução Comparativo

Das Considerações Gerais Do Estudo De Perfil De Dissolução Comparativo

O Artigo 17 traz diretrizes detalhadas para a realização do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, uma etapa crucial na avaliação farmacêutica, estabelecendo algumas regras:

Realização por Centro Habilitado:

- Deve ser feito por um Centro de Equivalência Farmacêutica habilitado pela Anvisa.
- Realizado antes do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando aplicável.

Método de Dissolução:

- Utilizar o mesmo método de dissolução empregado no Estudo de Equivalência Farmacêutica.

Uso dos Mesmos Lotes de Medicamentos:

- Empregar os mesmos lotes dos Medicamentos Teste e de Referência usados nos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.

Realização Simultânea:

- Executar o estudo simultaneamente entre Medicamento Teste e Medicamento de Referência/Comparador.

Validade dos Lotes:

- Todos os lotes utilizados devem estar dentro do prazo de validade.

Quanto ao acondicionamento dos medicamentos, os que **já foram registrados na Anvisa devem ser mantidos em suas embalagens comerciais.** No caso de estudos com **lotes-piloto**, os medicamentos devem estar **acondicionados em sua embalagem primária** e devidamente identificados conforme a legislação vigente.

Nos casos de pós-registro, em que o Estudo de Equivalência Farmacêutica não é aplicável, o **Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo deve ser realizado utilizando um método de dissolução descrito na Farmacopeia Brasileira ou outros compêndios oficiais**. Na ausência de uma monografia oficial, os critérios do artigo 14 desta Resolução devem ser seguidos.

> O Artigo 14 aborda uma situação específica: na ausência de um método de dissolução descrito em compêndios oficiais, a responsabilidade pelo desenvolvimento e validação deste método recai sobre o Patrocinador do Estudo.

Vamos falar dos testes para os **medicamentos de liberação prolongada**. Segundo o Artigo 18, para entender como esses medicamentos liberam seus ingredientes ativos ao longo do tempo, coletamos **amostras em diferentes momentos - após 1, 2 e 4 horas, e então, a cada duas horas**. Esse processo é essencial para assegurar que eles estejam funcionando corretamente e continua **até que 80% do ingrediente ativo seja liberado ou até que atinjam um ponto de estabilidade**, o chamado "platô".

Sobre os **medicamentos de liberação retardada**, descritos no Artigo 19. Eles passam por um **teste inicial em um meio ácido por 2 horas, imitando as condições do estômago.** Depois, são **transferidos para um meio mais neutro, simulando o intestino**. Durante essa fase, observamos o processo de **dissolução em momentos específicos, como 15, 30, 45, 60 e 120 minutos**. Este método nos ajuda a compreender como o medicamento libera seu ingrediente ativo de forma gradual e segura no organismo.

Já o Artigo 20 nos informa sobre um estudo interessante: o **Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo**. Este estudo pode ser realizado com medicamentos na forma de **comprimido revestido ou drágea, comparando-os com um medicamento de referência que seja um comprimido simples, desde que o revestimento não controle a liberação do ingrediente ativo**. Esse estudo é importante para **garantir que diferentes formas de medicamentos sejam eficazes e seguras para o paciente.**

No Artigo 21, abordamos uma situação específica no estudo de medicamentos. Quando os **resultados do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo não são semelhantes**, isto é, quando os medicamentos testados **não se dissolvem de forma parecida, a ANVISA tem a prerrogativa de basear a comprovação da equivalência terapêutica entre os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador no Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência**. Este é um passo importante para garantir que, mesmo com perfis de dissolução diferentes, os medicamentos possam ser considerados equivalentes em termos de eficácia e segurança.

O artigo 22 relata que o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo não se aplica às seguintes formas farmacêuticas:

I - pós, granulados e formas farmacêuticas efervescentes que ao serem reconstituídos tornam-se soluções;

II - semi-sólidos, excetuando-se supositórios;

III - formas farmacêuticas administradas como sprays ou aerossóis nasais ou pulmonares de liberação imediata;

IV - gases; ou

V - líquidos, exceto suspensões.

No entanto, há uma **ressalva importante no §1º** deste artigo: para as formas farmacêuticas mencionadas, **se existir uma metodologia de dissolução** descrita em compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados ou referendados pela Anvisa, então **o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo ou um ensaio complementar, a critério da Anvisa, deve ser realizado**.

Por último, o §2º do Artigo 22 estabelece que para **formas farmacêuticas não mencionadas neste artigo, o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo deve ser realizado.** Essas diretrizes são essenciais para assegurar que todos os tipos de medicamentos sejam submetidos aos testes adequados para garantir sua eficácia e segurança.

Da Comparação de Perfis de Dissolução

o Artigo 23 nos informa sobre a **importância desta comparação em diversas situações no campo farmacêutico.** Esta técnica é particularmente útil quando precisamos entender o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los a um Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Além disso, é relevante para decidir sobre a isenção de menores dosagens desses estudos e para avaliar alterações em medicamentos após seu registro inicial.

Avançando para o Artigo 24, mergulhamos na **metodologia de como essa comparação é feita**. Aqui, a **curva de dissolução de cada medicamento é avaliada como um todo**, usando o que é conhecido como **Método Modelo Independente Simples**.

Este método utiliza um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2). No entanto, de acordo com a resolução, os perfis de dissolução são avaliados apenas utilizando o cálculo do fator de semelhança (F2).

$$F2 = 50 \times \log\left\{\left[1+\left(\frac{1}{n}\right)\sum_{t=1}^{n}(Rt-Tt)^2\right]^{-0,5} \times 100\right\}$$

O fator F2 é uma medida que nos ajuda a entender o quanto dois perfis de dissolução são semelhantes, comparando as porcentagens dissolvidas de ambos os medicamentos em vários momentos. Para calcular o F2, utilizamos uma fórmula específica que considera o número de tempos de coleta e os valores de porcentagem dissolvida no tempo t, tanto para o Medicamento de Referência/Comparador quanto para o Medicamento Teste ou a formulação alterada.

É importante destacar que o fator de semelhança (F2) só deve ser calculado quando as condições do ensaio de dissolução forem exatamente as mesmas utilizadas na avaliação dos Medicamentos Teste e de Referência/Comparador. Essa padronização é fundamental para garantir a precisão e a validade dos resultados.

Do Procedimento para Comparação de Perfis de Dissolução

O Artigo 25 estabelece os **procedimentos básicos** para **realizar a comparação de perfis de dissolução de medicamentos**. Primeiramente, é necessário **utilizar doze unidades** tanto do Medicamento Teste quanto do Medicamento de Referência/Comparador. Isso garante que haja **amostras suficientes para uma análise representativa**. Em seguida, o **fator de semelhança (F2) deve ser calculado,** utilizando a equação apresentada anteriormente. Este cálculo é fundamental para **determinar a semelhança entre os perfis de dissolução dos dois medicamentos**.

Utilização de Unidades do Medicamento:

- Empregar doze unidades do Medicamento Teste.
- Empregar doze unidades do Medicamento de Referência/Comparador.

Cálculo do Fator F2:

- Calcular o fator F2 utilizando a equação apresentada no inciso II do Art. 24.

O Artigo 26, por sua vez, define os **critérios para considerar dois perfis de dissolução como semelhantes.** Primeiro, os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador devem apresentar **tipos de dissoluções correspondentes**. Por exemplo, **se um medicamento de referência dissolve 85% em 30 minutos, o medicamento teste deve apresentar uma dissolução rápida semelhante**. Além disso, o **valor do fator F2 deve estar entre 50 a 100**. Os tempos de coleta devem ser os mesmos para ambas as formulações, e o número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até que se atinja o platô.

Tipos de Dissolução Correspondentes:

- Os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes.

· Valor do Fator de Semelhança (F2):

- O valor do fator F2 deve estar compreendido entre 50 a 100.

· Tempos de Coleta Iguais:

- Os tempos de coleta devem ser os mesmos para as duas formulações.

· Número Representativo de Pontos de Coleta:

- O número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até alcançar o platô.
- É obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco tempos de coleta.

· Uso dos Pontos para Cálculo de F2:

- Para fins de cálculo F2, utilizar, no mínimo, os três primeiros pontos, excluindo o tempo zero.
- Incluir apenas um ponto da curva após ambos os medicamentos atingirem a média de 85% de dissolução.

· Coeficientes de Variação:

- Os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%.
- Para os demais pontos, o coeficiente máximo é de 10%.

· Considerações Adicionais:

- Em casos de substâncias altamente solúveis e formulações de liberação imediata com dissolução muito rápida, o fator F2 pode perder sua relevância. Nesses casos, é importante comprovar a rápida dissolução por meio de gráficos, com coletas em tempos específicos e um coeficiente de variação no ponto de 15 minutos que não pode exceder 10%.

Para o cálculo do F2, deve-se **utilizar pelo menos os três primeiros pontos**, excluindo o tempo zero. Inclui-se apenas um ponto da curva após ambos os medicamentos atingirem a média de 85% de dissolução.

> É importante notar que os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não devem exceder 20%, enquanto para os demais pontos, o máximo permitido é de 10%.

Um ponto adicional a ser considerado, conforme o parágrafo único do Artigo 26, é que quando a substância ativa tem alta solubilidade e a **formulação é de liberação imediata, com dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F2 perde seu poder discriminativo e não é necessário calculá-lo.** Nestes casos, deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos através do gráfico da curva, realizando coletas em tempos específicos como 5, 10, 15, 20 e 30 minutos, observando que o coeficiente de variação no ponto de 15 minutos não pode exceder 10%.

Das Amostras Para A Realização Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo

O Capítulo IV trata sobre a coleta de amostras para a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, conforme seu único Artigo, de nº 27:

Quantidade de Amostras:

- A quantidade de amostras adquiridas pelo Centro deve ser suficiente para um Estudo completo de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, além de permitir um reteste.

Prazo para Retenção dos Lotes:

- Os lotes devem ser retidos por, no mínimo, um ano após o prazo de validade do medicamento que expire por último.

Formas Farmacêuticas Estéreis:

- Para as formas farmacêuticas estéreis, é obrigatória a realização dos ensaios de esterilidade e endotoxina bacteriana ou pirogênio.
- Esses ensaios devem ser feitos tanto para o Medicamento Teste quanto para o Medicamento de Referência/Comparador.
- As amostras de retenção para esses ensaios são dispensadas para o Medicamento de Referência/Comparador.

Das Substâncias Químicas De Referência Para Realização Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo

No contexto dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, é fundamental considerar as **diretrizes relacionadas às substâncias químicas usadas**. Conforme estabelecido no Artigo 28, a **preferência deve ser dada à utilização de Substância Química de Referência (SQR) que seja oficializada pela Farmacopeia Brasileira** ou, alternativamente, por outros compêndios oficiais. Essa diretriz garante que as substâncias utilizadas nos estudos atendam a padrões reconhecidos de qualidade e confiabilidade.

Avançando para situações em que a **Substância Química de Referência não está disponível,** o Artigo 29 entra em cena. Nesses casos, é **admitido o uso de Substância Química de Trabalho (SQT).** Contudo, para a utilização da SQT, é essencial que sejam devidamente determinados alguns critérios chave: **a identidade, o teor, o perfil quantitativo de impurezas e, quando aplicáveis, o perfil qualitativo de impurezas, além de outros ensaios específicos**. Este processo assegura que a SQT seja um substituto adequado e confiável para a SQR.

Além disso, o Artigo 29 também destaca a **responsabilidade do Patrocinador do Estudo ou do Centro Responsável pelo Estudo em garantir a confiabilidade dos dados da SQT**. Isso é feito através de uma **análise crítica do laudo analítico da substância**. Por fim, é importante observar que o prazo de validade da SQT deve respeitar o prazo de validade da matéria-prima estabelecido pelo fabricante, sem a possibilidade de revalidações pela parte do Patrocinador do Estudo ou do Centro de Equivalência Farmacêutica para estender este prazo.

Dos Certificados Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo

No que se refere aos Certificados dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, os Artigos 30 e 31 estabelecem critérios específicos para a elaboração desses documentos importantes. Vamos explorar o que cada um deles define:

Para o Certificado do Estudo de Equivalência Farmacêutica (Artigo 30):

1. **Especificações Quantificáveis:**
   - Os resultados dos ensaios devem ser apresentados como grandezas numéricas, conforme as unidades preconizadas pelos compêndios oficiais ou pelo Sistema Internacional de Medidas. Termos genéricos como "conforme" ou "de acordo" não são aceitos.
2. **Ensaio de Esterilidade:**
   - Os resultados devem ser descritos apenas como "estéril" ou "não estéril".
3. **Ensaios de Dissolução e Outros:**
   - Para ensaios de dissolução, desintegração, peso médio, volume médio, dureza e uniformidade de doses unitárias, devem ser informados a média, os resultados mínimo e máximo, e, quando aplicável, o desvio padrão relativo/limite de variação.
4. **Resultados do Ensaio de Aspecto:**
   - Devem ser descritas as características dos Medicamentos Teste e de Referência/Comparador, como formato, dimensão, cor, entre outros.
5. **Metodologias de Compêndios Oficiais:**
   - No campo "Referências Bibliográficas", deve constar a referência do compêndio utilizado com detalhes como ano, fascículo, edição e página. Para compêndios eletrônicos, dispensa-se o número da página.
6. **Metodologias Não Descritas em Compêndios Oficiais:**
   - Deve-se informar o código de identificação da metodologia analítica adotada e do Relatório de Validação correspondente.

Para o Certificado do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo (Artigo 31):

1. Especificação do Método de Quantificação:
   - Além das especificações do método, deve-se reportar o critério de aceitação do ensaio.
2. Referências de Metodologias de Compêndios Oficiais:
   - As mesmas regras do Artigo 30 se aplicam, com a necessidade de reportar a referência do compêndio adotado com os detalhes pertinentes.
3. Referências de Metodologias Não Descritas em Compêndios Oficiais:
   - Também segue as mesmas diretrizes do Artigo 30, exigindo o código de identificação da metodologia analítica e do Relatório de Validação.

A RDC 31/2010 apresenta um anexo detalhado que é fundamental para a validação parcial de métodos analíticos no campo farmacêutico. Este anexo **categoriza os ensaios em quatro grupos distintos, cada um definido pela sua finalidade específica.** A Tabela 1, na imagem abaixo, detalha esta classificação, organizando os ensaios de acordo com seu objetivo - desde o doseamento de ativos em medicamentos até a identificação de substâncias ativas em formulações, sem a necessidade de quantificação. Esta categorização ajuda a direcionar o foco da validação, garantindo que cada ensaio seja avaliado com critérios adequados à sua finalidade.

Tabela 1: classificação das categorias, segundo a finalidade dos ensaios:

Categoria	Ensaios
I	Ensaios cuja finalidade é o doseamento do(s) ativo(s) do(s) medicamento(s) em estudo. Estão incluídos nessa categoria: doseamento (teor) e uniformidade de doses unitárias.
II	Ensaios para quantificação de substâncias químicas presentes em menor quantidade nos medicamentos testados. Estão incluídos nessa categoria: quantificação de impurezas e substâncias relacionadas.
III	Testes de desempenho (por exemplo: dissolução, perfil de dissolução, liberação do ativo).
IV	Ensaios de identificação da substância ativa em uma formulação, não sendo necessária sua quantificação.

Além disso, também especifica, por meio da Tabela 2 no mesmo anexo, os **parâmetros necessários para a validação parcial de cada categoria de ensaio**. Esses parâmetros incluem aspectos como especificidade, linearidade, intervalo, precisão, limites de detecção e quantificação, e exatidão. Para que a metodologia de um ensaio seja considerada validada parcialmente, é essencial que todos os parâmetros relevantes para a sua categoria sejam cuidadosamente avaliados e atendidos. Essa abordagem assegura que os métodos analíticos sejam aplicados de maneira rigorosa e padronizada, essencial para a obtenção de resultados precisos e confiáveis nos estudos farmacêuticos.

Tabela 2: parâmetros necessários para a validação parcial do método analítico, segundo a categoria do ensaio:

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo ou Semi - Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim*	Não	Não	Sim	Sim*
Linearidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intervalo	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Precisão Repetibilidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intermediária	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	Não	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	Não	Não
Exatidão	Sim	Sim	Não	Sim	Não

* O Centro deve solicitar o placebo ou adquirir cópia da documentação referente a esse parâmetro realizado pelo patrocinador na validação do método.

ANÁLISE DE PROTOCOLOS E RELATÓRIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

Considerações Iniciais

Corujas, vamos nos guiar pela RE 894/2003, que é o Guia para protocolo e relatório técnico de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa.

Vamos lá?!

Introdução

Hoje vamos falar sobre a RE 894/2003, um documento vital na área farmacêutica. Esta Resolução da Diretoria Colegiada é conhecida como o "**Guia para Protocolo e Relatório Técnico de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa**". Ela desempenha um papel crucial no desenvolvimento e na avaliação de medicamentos no Brasil.

A RE 894/2003 estabelece as **diretrizes e os requisitos necessários** para a condução de **estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa**. Estes estudos são essenciais para determinar se um medicamento genérico é efetivamente equivalente ao seu medicamento de referência em termos de disponibilidade no organismo e eficácia.

> A bioequivalência é um critério fundamental para a **aprovação de medicamentos genéricos**, garantindo que eles sejam tão seguros e eficazes quanto os produtos de marca já estabelecidos no mercado.

A importância da RE 894/2003 reside em sua **função de assegurar que os medicamentos produzidos sigam padrões rigorosos de qualidade.** Ao definir procedimentos claros para a realização desses estudos, a RE ajuda a garantir que os medicamentos sejam consistentemente produzidos com a qualidade necessária para sua eficácia e segurança.

É importante ressaltar que é uma RE bem curta, como se fosse um roteiro apenas. Trarei esse "roteiro" na forma de tabela, para facilitar seu estudo!

Seção do Protocolo	Descrição Resumida
Título do Projeto	Incluir nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, e fabricantes dos medicamentos teste e referência.
Identificação do Protocolo	Anotar número e data do protocolo.
Investigador Principal	Pesquisador responsável pelo controle do estudo.
Investigador Clínico	Deve ser um médico qualificado.
Responsável pela Análise Laboratorial	Gerencia a etapa analítica do estudo.
Responsável pela Análise Estatística	Especialista em estatística.
Instalações	Listar locais para cada etapa do estudo (clínica, laboratório analítico, estatística, avaliação clínica, exames laboratoriais).
Objetivo do Estudo	Meta principal do estudo.
Desenho do Estudo	Tipo de estudo, identificação dos medicamentos, posologia, local e condições dos voluntários, horários de jejum, alimentação, etc.
População do Estudo	Descrição dos voluntários, critérios de seleção, inclusão e exclusão, avaliações clínicas e laboratoriais, restrições e proibições.
Reações Adversas e Emergências	Procedimentos para lidar com reações adversas e emergências.
Considerações Éticas	Adesão às normas de pesquisa em seres humanos do CNS/MS.
Método Analítico	Descrição do método e protocolo de validação.
Tratamento Estatístico	Análise estatística dos dados.
Critérios de Aceitação dos Desvios	Como lidar com desvios do protocolo.
Apêndices	Inclui formulários de amostras de retenção, inventário de medicamentos, consentimento, registro de eventos adversos, listas de randomização, etc.

Dá para acreditar que a RE 894/2003 é apenas isso? Mas é esse o conteúdo dela!!

Vou acrescentar apenas alguns conceitos da RDC 742/2022, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.

Estudos de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência

Coruja, vou começar com algumas definições cruciais da RDC 742/2022, um documento fundamental na regulamentação de medicamentos. Vamos a um resumo dessas definições:

Termo	Definição da RDC 742/2022
Analito	Composto químico específico a ser mensurado em uma matriz biológica.
Biodisponibilidade (BD)	Velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial.
Biodisponibilidade Relativa (BDR)	Comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental.
Bioequivalência (BE)	Demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.
Equivalentes Farmacêuticos	Medicamentos com a mesma forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma substância ativa, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira ou outros padrões de qualidade.
Estudo de Equivalência Farmacêutica	Conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos.
Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que atua como ingrediente ativo, exercendo atividade farmacológica ou outro efeito no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença.
Medicamento Comparador	Medicamento com o qual o produto teste será comparado.
Medicamento de Índice Terapêutico Estreito	Medicamento que apresenta estreita margem de segurança, com concentração terapêutica próxima à concentração tóxica.
Medicamento de Referência	Produto inovador registrado na ANVISA e comercializado no Brasil, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente.

Medicamento Teste	Medicamento submetido ao estudo de BD/BE ou estudo farmacocinético de produtos biológicos que é comparado a um medicamento comparador.

Medicamentos em estudo

Analisando os artigos 5º, 6º e 7º da RDC 742/2022, observamos regras importantes para a preparação e execução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE). O Artigo 5º especifica que é fundamental que **a diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e comparador, para aqueles de mesma concentração, não ultrapasse 5,00%.** Além disso, se o **estudo de equivalência farmacêutica não for aplicável**, devem ser apresentados **laudos de controle de qualidade para cada medicamento utilizado no estudo**.

O Artigo 6º aborda os medicamentos classificados como **genéricos ou similares**, destacando que o estudo de BD/BE deve ser realizado com o **mesmo lote usado no estudo de equivalência farmacêutica**. Contudo, se houver impossibilidade de usar o mesmo lote, uma justificativa para a condução dos estudos com lotes diferentes deve ser fornecida.

Por fim, o Artigo 7º trata da aquisição do medicamento comparador, estabelecendo que este deve ser adquirido em território nacional para as provas de equivalência farmacêutica e BD/BE. No entanto, há uma **exceção para casos em que o medicamento comparador não está disponível no mercado brasileiro.** Nesses casos, a importação é permitida.

Etapa clínica

É estabelecido que os estudos devem ser **conduzidos preferencialmente com participantes saudáveis**, mas admite-se a possibilidade de justificar a inclusão de pacientes. A respeito da ética e consentimento, todos os protocolos e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devem ser aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa antes de iniciar os procedimentos com os participantes.

Quanto à representatividade de gênero, os participantes devem espelhar a população indicada pela bula do medicamento, e em casos específicos de toxicidade, pode haver justificativa para limitar o estudo a uma parte da população. Os participantes devem ter 18 anos ou mais, com um Índice de Massa Corporal (IMC) entre 18,5 e 30 kg/m², e deve-se evitar incluir indivíduos fumantes ou com histórico de abuso de álcool ou drogas. Grávidas ou lactantes são excluídas dos estudos, e, quando aplicável, métodos contraceptivos ou participantes com esterilização definitiva são considerados.

Todos os participantes devem passar por uma avaliação clínica abrangente antes e após o estudo, incluindo histórico médico, exame físico, eletrocardiograma com doze derivações e uma série de avaliações laboratoriais, como sorologia, hematologia, bioquímica e urinálises. O delineamento do protocolo e a condução do estudo devem levar em conta as informações na bula do medicamento comparador, com acompanhamento específico para os eventos adversos potenciais e avaliação detalhada de cada evento adverso ocorrido.

Os estudos devem **evitar a utilização de fármacos que possam interferir na farmacocinética do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) sob estudo**. Em casos específicos, testes de fenotipagem e genotipagem podem ser considerados para distribuir adequadamente metabolizadores lentos e rápidos entre os grupos de participantes. Medicamentos com significativo risco à segurança podem ser testados em pacientes que se enquadrem na população alvo do medicamento e que estejam estáveis em relação à patologia.

Nos estudos de dose múltipla, deve-se garantir a obtenção do estado de equilíbrio antes das coletas das amostras. **O intervalo entre os períodos dos estudos deve ser de no mínimo cinco meias-vidas de eliminação do fármaco ou metabólito**. Além disso, estudos com medicamentos transdérmicos exigem avaliação de adesividade e irritação da pele, e a dosagem do fármaco na corrente sanguínea deve ser consistente com a área de exposição da pele ao adesivo.

Etapa bioanalítica

O Artigo 47 estabelece que todas as amostras de participantes que completaram a etapa clínica devem ser quantificadas. Em casos de estudos truncados, a **perda de mais de 10% das amostras coletadas na fase terminal do perfil farmacocinético implica na exclusão dos dados do participante apenas para o cálculo do parâmetro ASC truncada.**

Conforme o Artigo 48, a **análise das amostras pode ser realizada com ou sem réplica**, e os critérios de aceitação para análises em replicata devem ser previamente definidos. O Artigo 49 especifica que o **limite inferior de quantificação (LIQ) do método deve ser menor que 5% do C max médio observado no estudo para as amostras desconhecidas**. Se após 10% das corridas analíticas o LIQ estiver acima de 5% do C max médio experimental, um novo método com LIQ adequado pode ser validado, mas os resultados obtidos com o primeiro método devem ser mantidos.

O Artigo 50 aborda a interferência, estabelecendo que **se um participante apresentar um interferente maior que 5% do seu C max na coleta pré-dose, o cálculo estatístico deve ser feito sem incluir esse participante**. O Artigo 51 trata da utilização de métodos bioanalíticos aquirais, aceitáveis na maioria dos estudos de BD/BE, mas a quantificação individual dos enantiômeros é necessária quando ambos exibem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes, e a razão da ASC dos enantiômeros é alterada devido a diferenças na velocidade de absorção. Se um enantiômero for inativo ou contribuir pouco para a ação do medicamento, basta demonstrar a BE apenas para o enantiômero ativo.

Análise estatística

Na seção sobre análise estatística dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) da RDC 742/2022, são estabelecidos critérios detalhados para a avaliação dos parâmetros farmacocinéticos e a realização da análise estatística.

O Artigo 52 especifica que os parâmetros farmacocinéticos devem ser obtidos das curvas de concentração do analito versus tempo e incluem a área sob a curva de concentração versus tempo (ASC 0-t e ASC 0-inf), o pico e o tempo da concentração máxima (C max e T max) e a meia-vida de eliminação (t 1/2). **A ASC 0-t deve ser igual ou superior a 80% da ASC 0-inf**. Para estudos com **doses múltiplas**, conforme o Artigo 53, deve-se **comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado, e parâmetros adicionais como C min e Css(concentração média do fármaco em estado de equilíbrio devem ser determinados.**

O Artigo 58 proíbe a exclusão de participantes que concluíram a etapa clínica e bioanalítica conforme o protocolo, a menos que haja violação dos critérios estabelecidos no protocolo.

O número de participantes, conforme o Artigo 60, deve garantir poder estatístico suficiente para a rejeição da hipótese de não bioequivalência, com um **mínimo de doze participantes**. O cálculo do número de participantes, de acordo com o Artigo 61, deve considerar variáveis como coeficiente de variação, nível de significância, poder estatístico desejado e intervalo de confiança.

Estudos Farmacodinâmicos

Como **alternativa aos estudos farmacocinéticos, a bioequivalência pode ser avaliada por meio de medidas farmacodinâmicas**. Estes estudos **são indicados quando não é possível quantificar o fármaco nos fluidos biológicos de maneira precisa e exata ou quando a quantificação não é suficiente para demonstrar a segurança e eficácia da formulação**. É necessário que seja possível obter uma curva dose-resposta para fins de comparação de desempenho in vivo.

A resposta farmacodinâmica medida deve estar relacionada à eficácia e/ou segurança do fármaco em estudo e ser sensível o suficiente para discriminar as respostas dos medicamentos teste e comparador.

Os **participantes de pesquisa devem ser avaliados previamente para excluir aqueles que não são capazes de demonstrar a resposta farmacodinâmica medida**. Além disso, a relação dose-resposta deve ser estudada em doses que estejam na região íngreme da curva, evitando doses sub-terapêuticas ou que não diferenciem respostas farmacodinâmicas.

Para estudos farmacodinâmicos com corticoides tópicos, o ensaio de vasoconstricção é o método indicado. Este ensaio envolve a aplicação da formulação na pele de participantes saudáveis e a avaliação do grau de branqueamento da pele.

Os estudos comparativos devem ser replicados, e a aplicação dos medicamentos deve seguir um esquema randomizado.

NOTIFICAÇÃO DE MATÉRIAS PRIMAS REPROVADAS À ANVISA

A RESOLUÇÃO-RDC Nº 186, DE 27 DE JULHO DE 2004 aborda a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados. Este regulamento é direcionado a empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias de manipulação. O **objetivo principal da resolução é assegurar que qualquer desvio de qualidade em drogas ou**

insumos farmacêuticos seja prontamente reportado à ANVISA, permitindo a adoção de medidas apropriadas para garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos disponíveis para os consumidores.

Os principais pontos da RESOLUÇÃO-RDC Nº 186 incluem:

Obrigatoriedade de Notificação:

1. As empresas fabricantes, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias de manipulação devem notificar a ANVISA sobre qualquer droga ou insumo farmacêutico que apresente um desvio de qualidade comprovado.

Base para Comprovação de Desvio de Qualidade:

1. A comprovação do desvio de qualidade deve ser baseada em resultados de ensaios, que podem ser realizados pela própria empresa ou por um terceiro contratado. Estes ensaios devem observar os compêndios oficiais e a legislação vigente.

Especificações do Fabricante:

1. Na ausência de compêndios oficiais, as empresas podem utilizar as especificações do fabricante, que devem ser baseadas no desenvolvimento de metodologia analítica específica.

Procedimento de Notificação:

1. A notificação deve ser feita por meio do preenchimento do formulário específico fornecido pela ANVISA e enviado para o e-mail indicado.

Prazo para Notificação:

1. As empresas têm o prazo de 48 horas após a emissão do laudo comprovando o desvio de qualidade para notificar a ANVISA.

Verificações Durante Inspeções:

1. As autoridades sanitárias são responsáveis por verificar o cumprimento desta resolução, bem como das Boas Práticas de Manipulação, Fabricação, Distribuição ou Fracionamento durante as inspeções.

Esta resolução desempenha um papel importante na manutenção da integridade e segurança dos produtos farmacêuticos, assegurando que qualquer problema relacionado à qualidade seja identificado e tratado de maneira eficiente e transparente.

IMPLANTAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA

Considerações iniciais

Vamos usar a RDC 406/2020 como guia, ela determina as Boas Práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano.

Responsabilidades

A RDC 406/2020 impõe aos Detentores de Registro de Medicamento a **responsabilidade total pelas ações de Farmacovigilância relacionadas aos seus produtos, assegurando a segurança e eficácia dos medicamentos**. Eles devem fornecer todas as informações solicitadas pelas autoridades sanitárias dentro de prazos específicos, e há possibilidade de pedir prorrogações ou enviar informações parciais se necessário.

Cada detentor deve **nomear um Responsável pela Farmacovigilância (RFV), que deve estar baseado no Brasil e disponível para contato em qualquer momento**. Este profissional é encarregado de **gerenciar o sistema de Farmacovigilância e interagir com as autoridades sanitárias,** tendo autoridade suficiente para realizar mudanças no sistema e contribuir para os Planos de Gerenciamento de Risco e Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco.

São necessários mecanismos para informar o RFV sobre questões urgentes relacionadas à segurança dos medicamentos e um plano de contingência para lidar com imprevistos tecnológicos. A **terceirização das atividades de Farmacovigilância é permitida**, mas a responsabilidade final permanece com o detentor do registro. Os contratos de terceirização devem ser claros e detalhados, e a subcontratação é proibida. Estas medidas asseguram que os Detentores de

Registro de Medicamento mantenham sistemas eficazes de Farmacovigilância para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos e para a resposta adequada a quaisquer questões emergenciais.

Sistema de Farmacovigilância

A RDC 406/2020 estabelece que **os Detentores de Registro de Medicamento devem implementar um Sistema de Farmacovigilância adequado às suas necessidades**. Este sistema deve estar localizado no Brasil, mas pode ter elementos desenvolvidos em outros países, desde que a capacidade operativa de monitoramento e identificação de problemas relacionados aos produtos no território nacional não seja comprometida.

O Sistema de Farmacovigilância deve **garantir a coleta e processamento de informações sobre Eventos Adversos, cumprir os requisitos regulatórios, estar em constante aperfeiçoamento através de autoinspeções, atender prontamente às solicitações das autoridades sanitárias, e manter a confidencialidade dos relatos recebidos**. Além disso, deve considerar todos os aspectos de segurança dos medicamentos, incluindo aspectos fabris relacionados à Garantia da Qualidade e ao Controle de Qualidade.

Cada Detentor de Registro de Medicamento deve ter um documento detalhado descrevendo seu Sistema de Farmacovigilância, incluindo estrutura, processos de trabalho, responsabilidades e atividades relacionadas ao gerenciamento de risco. Este documento deve ser mantido à disposição e enviado às autoridades sanitárias quando necessário.

O Responsável pela Farmacovigilância (RFV) deve ser qualificado, estar disponível em tempo integral e residir no Brasil. É necessário ter um número adequado de funcionários qualificados e treinados em Farmacovigilância.

A documentação é uma parte essencial do sistema e deve incluir todos os aspectos das atividades de Farmacovigilância. **Os Detentores de Registro de Medicamento devem ter um banco de dados para registrar sistematicamente as informações relacionadas às Notificações de Eventos Adversos, que devem ser mantidas por pelo menos 20 anos**.

Além disso, é necessário ter um **programa de Autoinspeção em Farmacovigilância para assegurar a eficácia e a conformidade do sistema**, com autoinspeções realizadas preferencialmente uma vez por ano, mas não excedendo dois anos entre cada inspeção.

Operação do sistema de Farmacovigilância

Na operação do Sistema de Farmacovigilância, segundo a RDC 406/2020, os Detentores de Registro de Medicamento têm responsabilidades específicas:

Registro e Submissão de Notificações de Segurança de Casos Individuais:

1. Devem registrar informações de segurança de casos individuais em seu banco de dados de Farmacovigilância. Isso inclui suspeitas de reações adversas, inefetividade terapêutica, interações medicamentosas, superdose, abuso de medicamentos, erros de medicação, uso off label, exposição durante a gravidez/lactação, eventos adversos por desvio de qualidade e outras situações relevantes.

Notificações de Eventos Adversos Graves:

1. Devem notificar todos os eventos adversos graves, tanto esperados quanto inesperados, que ocorram no Brasil, em até 15 dias após receberem a informação. Isso inclui casos de inefetividade terapêutica que representem risco à vida, relacionados a vacinas e contraceptivos. Devem também buscar informações adicionais sobre esses eventos e enviar relatórios de seguimento conforme necessário.

Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco:

1. Devem elaborar esses relatórios para revisar e avaliar o perfil de segurança de seus produtos, incluindo todas as notificações de eventos adversos recebidas.

Avaliação da Relação Benefício-Risco:

1. Devem manter uma rotina de avaliação da relação benefício-risco de seus produtos e informar imediatamente à Anvisa quaisquer alterações significativas.

Plano de Gerenciamento de Risco:

1. Devem elaborar um plano específico para cada medicamento, que detalhe as ações de rotina de farmacovigilância e as ações adicionais propostas para minimizar riscos. Esse plano deve ser atualizado conforme novos dados sobre a segurança e o uso do medicamento sejam obtidos.

Plano de Minimização de Risco:

1. Quando houver riscos identificados importantes, riscos potenciais importantes ou informações críticas faltantes, devem elaborar um plano de minimização de risco, que também deve ser apresentado à Anvisa.

Essas diretrizes são fundamentais para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado e para proteger a saúde pública.

Considerações Finais

Corujas, assim finalizamos nossa aula de Estudos de Bioqeuivalência e afins!

Agora vocês estão prontos para nossa etapa de questões!

Bora treinar!!

Profª Sônia Dourado

E-mail: suporte@profsoniadourado.com.br

Instagram: @profsoniadourado

QUESTÕES COMENTADAS

1- (IBFC - Agente de Saúde (Prefeitura de Cuiabá)/Prefeitura de Cuiabá/Farmácia/2023) Leia o texto a seguir: " é definida como a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica logo depois da administração por qualquer via".

Assinale a alternativa que preencha corretamente a lacuna.

a) Meia-vida

b) Biodisponibilidade

c) Depuração

d) Acumulação

Comentários:

Gabarito: B

A alternativa A está INCORRETA. Está errado, tendo em vista que a meia-vida é o tempo necessário para que a concentração ou a quantidade de um fármaco no organismo seja reduzida pela metade. Não se relaciona diretamente com a fração do fármaco que alcança a circulação sistêmica.

A alternativa B está CORRETA. Está correta, pois a biodisponibilidade é exatamente a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica após a administração. É um parâmetro fundamental na farmacocinética para determinar a eficácia e a dosagem correta de um medicamento.

A alternativa C está INCORRETA. Está errado, já que a depuração se refere à capacidade dos órgãos, principalmente do fígado e dos rins, de eliminar um fármaco do organismo. Não está

diretamente relacionada com a fração do fármaco que alcança a circulação sistêmica após a administração.

A **alternativa D** está INCORRETA. Está errado, pois a acumulação refere-se ao aumento progressivo da concentração de um fármaco no organismo, principalmente com doses repetidas ou administração contínua. Não descreve a fração do fármaco que chega inalterada à circulação sistêmica após a administração.

2- (Unifil - Farmacêutico Bioquímico (Guaíra PR)/Prefeitura de Guaíra (PR)/2023) Assinale a alternativa correta quanto à definição de biodisponibilidade e bioequivalência.

a) Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, enquanto 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).

b) Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, enquanto bioequivalência consiste na denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

c) Biodisponibilidade consiste na denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde, enquanto 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).

d) Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, enquanto bioequivalência consiste no fármaco, ou simplesmente princípio ativo farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento.

Comentários:

Gabarito: A

A **alternativa A** está CORRETA. Está correta, pois biodisponibilidade é a medida da velocidade e extensão com que o princípio ativo ou componente ativo de um medicamento é liberado do produto farmacêutico e se torna disponível no local de ação. É crucial para determinar a dosagem correta e a eficácia de um medicamento. Já a bioequivalência é a demonstração de que dois produtos farmacêuticos são equivalentes em termos de biodisponibilidade, indicando que eles têm efeitos similares em termos de eficácia e segurança. Esta equivalência é fundamental para a

aprovação de medicamentos genéricos, garantindo que eles sejam tão eficazes e seguros quanto os medicamentos de referência.

A **alternativa B** está INCORRETA. Está errado, pois a bioequivalência não se refere à denominação do fármaco pela OMS, mas sim à equivalência entre produtos farmacêuticos em termos de biodisponibilidade.

A **alternativa C** está INCORRETA. Está errado, pois a biodisponibilidade não é sobre a denominação do fármaco pela OMS. Esta opção confunde os conceitos de biodisponibilidade e nomenclatura farmacêutica.

A **alternativa D** está INCORRETA. Está errado, porque a bioequivalência não é apenas sobre o princípio ativo, mas sim sobre a demonstração de que dois produtos são equivalentes em termos de biodisponibilidade.

Definições adicionais:

Biodisponibilidade: É um termo farmacocinético que descreve a fração e a taxa com que um fármaco ou outro composto ativo é absorvido e se torna disponível no local de ação. É um parâmetro essencial na formulação de dosagens e no desenvolvimento de novos medicamentos.

Bioequivalência: É um conceito usado para comparar dois produtos farmacêuticos (geralmente um genérico e um de marca) para verificar se eles produzem os mesmos efeitos no corpo. É fundamental para garantir que medicamentos genéricos sejam tão eficazes e seguros quanto os medicamentos de marca originais.

3- (Ano: 2023, Banca: MS Concursos, Prova: MS Concursos - Prefeitura de Turvelândia - Farmacêutico - 2023) Com relação aos conceitos envolvendo biodisponibilidade e bioequivalência, selecione a alternativa correta.

A) Bioequivalência (BE) é a demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

B) Biodisponibilidade relativa (BDR) é a velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica, ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição, ou exposição parcial.

C) Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mais sal, ou

éster da molécula terapêutica diferente, podendo, ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada.

D) Medicamento comparador é o produto inovador registrado na ANVISA e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro.

Comentários:

Gabarito: A

A **alternativa A** está CORRETA. Está correta, pois a bioequivalência é a demonstração de que as biodisponibilidades de dois produtos farmacêuticos são equivalentes quando estudados sob as mesmas condições experimentais. Este conceito é fundamental para a aprovação de medicamentos genéricos, garantindo que eles sejam tão seguros e eficazes quanto os produtos de referência.

A **alternativa B** está INCORRETA. Está errado, pois a definição de biodisponibilidade relativa (BDR) não é exatamente como descrita. A BDR compara a biodisponibilidade de duas formulações do mesmo medicamento, sendo uma referência e a outra a ser testada, e não somente com base no pico de exposição e magnitude de exposição.

A **alternativa C** está INCORRETA. Está errado, pois equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, mas podem diferir em características como excipientes e processo de fabricação. A descrição nesta alternativa é imprecisa.

A **alternativa D** está INCORRETA. Está errado, pois um medicamento comparador refere-se ao produto de referência usado em estudos de bioequivalência e não necessariamente precisa ser um produto inovador. É o padrão com o qual os novos produtos são comparados em termos de eficácia, segurança e qualidade.

Informações adicionais:

Bioequivalência: Importante para garantir que diferentes formulações de um mesmo medicamento apresentem efeitos semelhantes no corpo, permitindo substituições seguras entre medicamentos de marca e genéricos.

Biodisponibilidade: Refere-se à velocidade e quantidade de um princípio ativo que é absorvido e disponibilizado no local de ação, sendo um aspecto crucial na eficácia terapêutica dos medicamentos.

4- (Ano: 2023, Banca: Instituto Unifil, Prova: Unifil - Prefeitura de Fazenda Rio Grande - Farmacêutico Bioquímico - 2023) Assinale a alternativa correta quanto à biodisponibilidade e bioequivalência.

A) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade, ou seja, não apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida do fármaco ou na velocidade de absorção.

B) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma concentração, ou seja, não apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida do fármaco ou na velocidade de absorção.

C) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade, ou seja, apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida do fármaco ou na velocidade de absorção.

D) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade, ou seja, não apresentam diferenças significativas na quantidade eliminada do fármaco ou na velocidade de absorção.

Comentários:

Gabarito: A

A **alternativa A** está CORRETA. Está correta, pois a bioequivalência é definida quando dois medicamentos possuem biodisponibilidade semelhante, indicando que não há diferenças significativas na quantidade do fármaco absorvida ou na velocidade de absorção entre eles. Essa similaridade garante que os efeitos terapêuticos sejam equivalentes, permitindo a substituição segura de um medicamento de marca por um genérico.

A **alternativa B** está INCORRETA. Está errado, pois a bioequivalência não se baseia simplesmente na mesma concentração do medicamento, mas sim na similaridade da biodisponibilidade, que inclui a quantidade absorvida e a velocidade de absorção do fármaco.

A **alternativa C** está INCORRETA. Está errado, pois a afirmação contradiz a definição de bioequivalência. Se dois medicamentos apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida ou na velocidade de absorção, eles não podem ser considerados bioequivalentes.

A alternativa D está INCORRETA. Está errado, porque a bioequivalência se concentra na quantidade de fármaco absorvida e na velocidade de absorção, não na quantidade eliminada. A

eliminação é um aspecto da farmacocinética, mas não é um critério direto para determinar a bioequivalência.

Informações adicionais:

Biodisponibilidade: Refere-se à fração e à velocidade com que um fármaco é absorvido e se torna disponível no local de ação, sendo um indicador crucial para a eficácia de um medicamento.

Bioequivalência: Um conceito fundamental na farmacologia, usado para demonstrar que dois produtos farmacêuticos são equivalentes em termos de biodisponibilidade. Isso assegura que os medicamentos genéricos sejam tão eficazes e seguros quanto os medicamentos de referência.

5- (IBFC - Farm (EBSERH UNIFAP)/EBSERH HU-UNIFAP/2022) Indica a fração de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção como a degradação metabólica local. Assinale a alternativa que preencha corretamente a lacuna.

a) Bioequivalência

b) Farmacocinética

c) Biodisponibilidade

d) Farmacodinâmica

e) Distribuição

Comentários:

Gabarito: c

A **alternativa A** está INCORRETA, pois a bioequivalência refere-se à equivalência entre dois medicamentos quanto à biodisponibilidade e ao perfil farmacocinético, o que difere do conceito questionado.

A **alternativa B** está INCORRETA, pois a farmacocinética estuda o processo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos no organismo, sendo mais abrangente do que a definição requerida na questão.

A **alternativa C** está CORRETA, pois a biodisponibilidade de um fármaco é a fração da dose administrada que efetivamente chega à circulação sistêmica em sua forma ativa, abrangendo tanto a absorção como a degradação metabólica que ocorre antes do fármaco alcançar a circulação sistêmica.

A **alternativa D** está INCORRETA, uma vez que a farmacodinâmica se relaciona com os efeitos e mecanismos de ação de um fármaco no corpo, e não com a sua disponibilidade sistêmica.

A **alternativa E** está INCORRETA, pois a distribuição é o processo pelo qual um fármaco é transportado do local de entrada no organismo até os tecidos, não se referindo especificamente à fração de fármaco que chega à circulação sistêmica.

6- (FAPEC - SES MS - Auditor de Serviços de Saúde - Área: Farmacêutico - 2022) A RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, estabelece requisitos, responsabilidades e padrões de trabalho a serem observados por todos os Detentores de Registro de Medicamento de uso humano distribuídos ou comercializados no Brasil, com vistas ao cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância. Das definições dispostas nessa resolução, assinale a alternativa correta.

a) Abuso de medicamentos: uso excessivo, não intencional, de um ou mais medicamentos, sem finalidade terapêutica e sem prescrição.

b) Eficácia do medicamento: capacidade de dado medicamento produzir efeitos prejudiciais, em indivíduo de determinada população, em condições ideais de uso.

c) Interação medicamentosa: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com o sangue.

d) Superdose: uso de medicamento em doses superiores a 30% da dose recomendada em bula.

e) Uso off-label: compreende o uso intencional, em situações divergentes, da bula de medicamento registrado na Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Comentários:

Gabarito: e

A **alternativa A** está INCORRETA. O abuso de medicamentos geralmente é entendido como o uso excessivo e intencional, e não necessariamente sem prescrição.

A **alternativa B** está INCORRETA. A eficácia de um medicamento se refere à sua capacidade de produzir o efeito desejado e não efeitos prejudiciais.

A **alternativa C** está INCORRETA. Interação medicamentosa ocorre quando a ação ou os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro medicamento, alimento, bebida ou algum agente ambiental.

A **alternativa D** está INCORRETA. Superdose é o uso de um medicamento em uma quantidade maior do que a recomendada, mas não é definida especificamente como "30% acima da dose recomendada".

A **alternativa E** está CORRETA. Uso off-label refere-se ao uso de um medicamento de maneira diferente daquela aprovada pela ANVISA, como por exemplo, para uma condição de saúde diferente daquela para a qual foi originalmente aprovada.

7- (UFPE – Farmacêutico – 2022) De acordo com a definição atual de equivalência farmacêutica (Anvisa – RDC no 31, de 11 de agosto de 2010), assinale a alternativa que apresenta dois produtos (TESTE E REFERÊNCIA) que poderiam cumprir, hipoteticamente, esse requisito.

A) TESTE: lisinopril 10 mg em comprimidos revestidos REFERÊNCIA: lisinopril 10 mg em comprimidos revestidos, de fabricantes diferentes.

B) TESTE: succinato de metoprolol 50 mg em comprimidos simples REFERÊNCIA: atenolol 50 mg em comprimidos simples, ambos do mesmo fabricante.

C) TESTE: ibuprofeno 100 mg/mL em suspensão REFERÊNCIA: ibuprofeno 600 mg em cápsulas gelatinosas moles, ambos do mesmo fabricante.

D) TESTE: diclofenaco sódico 10 mg/g REFERÊNCIA: diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g em gel, ambos do mesmo fabricante.

E) TESTE: dolutegravir sódico 50 mg + lamivudina 300 mg em comprimidos revestidos REFERÊNCIA: lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg em comprimidos revestidos, de fabricantes diferentes.

Comentários:

Gabarito: A

A **alternativa A** está CORRETA. Está correta, tendo em vista que, segundo a RDC no 31, de 11 de agosto de 2010 da Anvisa, produtos farmacêuticos são considerados equivalentes farmacêuticos quando apresentam a mesma quantidade do princípio ativo, forma farmacêutica e via de administração, podendo diferir apenas em características como tamanho, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e fabricantes. Conforme a legislação, é aceitável a

equivalência entre produtos do mesmo princípio ativo, mesmo sendo de fabricantes diferentes, desde que atendam aos critérios de bioequivalência.

As **alternativas B, C, D, e E** estão INCORRETAS. Estão erradas, pois os produtos listados não atendem aos critérios de equivalência farmacêutica estabelecidos pela RDC no 31. Em B, os princípios ativos são diferentes; em C, as dosagens e formas farmacêuticas são distintas; em D, as concentrações e compostos do diclofenaco não são idênticos; e em E, os princípios ativos combinados são diferentes. Portanto, essas alternativas não cumprem os requisitos de equivalência farmacêutica conforme as normativas da Anvisa. Convém ressaltar a importância de verificar a equivalência farmacêutica para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos.

8- (VUNESP - Farm (Piracicaba)/Pref Piracicaba/2022) O texto a seguir refere-se ao conceito de bioequivalência.

Dois medicamentos são considerados bioequivalentes se as suas _____ não apresentarem diferenças estatisticamente significativas quando administrados _____ dose molar do princípio ativo, sob as mesmas condições experimentais.

Assinale a alternativa que completa, correta e respectivamente, as lacunas do texto.

a) quantidades e velocidades de absorção … na mesma

b) quantidades e velocidades de absorção … em diferente

c) velocidades de eliminação e depuração … na mesma

d) velocidades de eliminação e depuração … em diferente

e) concentrações no sítio de ação … em diferente

Comentários:

Gabarito: a

A **alternativa A** está CORRETA. Dois medicamentos são considerados bioequivalentes se as suas quantidades e velocidades de absorção não apresentarem diferenças estatisticamente significativas quando administrados na mesma dose molar do princípio ativo. Isso implica que os perfis farmacocinéticos dos medicamentos devem ser suficientemente similares, garantindo assim a mesma eficácia e segurança.

A **alternativa B** está INCORRETA. A bioequivalência não se aplica a doses molares diferentes do princípio ativo.

A **alternativa C** está INCORRETA. A bioequivalência foca na absorção do fármaco, e não na sua eliminação ou depuração.

A **alternativa D** está INCORRETA. Assim como a alternativa C, foca em parâmetros que não são os principais para a determinação da bioequivalência.

A **alternativa E** está INCORRETA. Embora a concentração no sítio de ação seja importante, a bioequivalência é tipicamente avaliada pelas quantidades e velocidades de absorção do medicamento no organismo.

9- (QUADRIX - FFisc (CRF AP)/CRF AP/2021) Considerando a legislação federal, julgue o item.

A 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 de sua excreção na urina.

Certo

Errado

Comentários:

Gabarito: Certo

O **item está CORRETO**. A biodisponibilidade realmente indica tanto a velocidade quanto a extensão com que o princípio ativo de um medicamento é absorvido a partir de uma forma farmacêutica específica e se torna disponível no local de ação. Isso é frequentemente determinado por meio da análise da curva de concentração do fármaco no tempo na circulação sistêmica, ou, alternativamente, pela sua excreção na urina. Este conceito é fundamental na farmacocinética para garantir que o medicamento alcance a concentração terapêutica necessária no organismo.

10- (DIRENS Aeronáutica - CAFAR (CIAAR)/CIAAR/Farmácia Hospitalar/2021) Preencha corretamente as lacunas.

Biodisponibilidade _____ é a medida que compara a biodisponibilidade de um fármaco contido em dois medicamentos distintos, genérico e referência, administrados por uma via extravascular. Dois medicamentos são _____ se suas biodisponibilidades (velocidade e extensão da absorção) são semelhantes, após administração na mesma dosagem.

A sequência que preenche corretamente as lacunas do texto é

a) relativa / equivalentes

b) absoluta / equivalentes

c) relativa / bioequivalentes

d) absoluta / bioequivalentes

Comentários:

Gabarito: c

A **alternativa A** está INCORRETA. O termo "equivalentes" não captura especificamente o aspecto da bioequivalência, que é um conceito mais técnico e específico.

A **alternativa B** está INCORRETA. A biodisponibilidade absoluta compara um medicamento administrado extravascularmente com a mesma medicação administrada intravenosamente, o que não é o foco desta questão.

A **alternativa C** está CORRETA. Biodisponibilidade relativa compara a biodisponibilidade de um fármaco em diferentes formulações ou entre diferentes medicamentos (como genérico e referência), e a bioequivalência se refere à semelhança na biodisponibilidade entre esses dois medicamentos.

A **alternativa D** está INCORRETA por motivos semelhantes à alternativa B, e o termo "bioequivalentes" é aplicável, mas a biodisponibilidade absoluta não é o termo correto para o contexto.

11- (Ano:2021 - Banca: Diretoria de Ensino da Aeronáutica - DIRENS Aeronautica - Prova: DIRENS - Aeronáutica - Oficial Farmacêutico - Área: Farmácia Industrial - 2021) Nas negociações de contratos de fornecimento de doses das vacinas de COVID-19 entre o Ministério da Saúde e os laboratórios produtores, muito se ouviu falar na mídia sobre a responsabilização das partes envolvidas quanto aos danos aos pacientes submetidos à

vacinação. Essa responsabilização acontece na fase de farmacovigilância, que contempla as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. A legislação da Anvisa que regulamenta as atividades de farmacovigilância é a RCD n° 406, de 22 de julho de 2020.

São exigências regulatórias determinadas pela RDC n° 406/2020, exceto

a) os detentores de registro de medicamento são responsáveis pelas ações de farmacovigilância relacionadas aos seus produtos.

b) os detentores de registro de medicamento são responsáveis por acompanhar e avaliar todos os casos de exposição a medicamentos de pacientes grávidas e seus filhos após o nascimento, quando do seu conhecimento.

c) para ser considerada válida e reportável, a notificação deve contemplar, no mínimo, os seguintes dados: identificação do notificador, identificação do paciente, descrição do evento adverso e nome do medicamento suspeito.

d) os detentores de registro de medicamento devem notificar todos os eventos adversos graves ocorridos em território nacional, no prazo máximo de 30 dias corridos, contados da data de recebimento da informação relacionada à ocorrência; casos de inefetividade terapêutica de vacinas possuem prazo de 7 dias corridos.

Comentários:

Gabarito: d

A alternativa A está CORRETA. De acordo com a RDC n° 406/2020, os detentores de registro de medicamento são de fato responsáveis pelas ações de farmacovigilância de seus produtos.

A alternativa B está CORRETA. Esta também é uma exigência regulatória, onde os detentores de registro devem acompanhar e avaliar casos de exposição de medicamentos em pacientes grávidas.

A alternativa C está CORRETA. Para que uma notificação seja considerada válida e reportável, ela deve conter os dados mínimos especificados.

A alternativa D está INCORRETA, o que a torna a resposta correta para a questão. A RDC n° 406/2020 exige que todos os eventos adversos graves sejam notificados em até 15 dias corridos, e não 30 dias como mencionado na alternativa. Para casos de inefetividade terapêutica de vacinas, o prazo é realmente de 7 dias.

12- (Ano: 2021 - Banca: Instituto Americano de Desenvolvimento - IADES - Prova: IADES - SES DF - Residência em Farmácia - Área: Oncologia - 2021) De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 406/2020, da Anvisa, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, julgue os itens a seguir.

Farmacovigilância é definida como a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.

C) Certo

E) Errado

Comentários:

Gabarito: C

O item está CORRETO. A definição de farmacovigilância conforme a RDC nº 406/2020 da Anvisa está corretamente descrita na questão. Farmacovigilância é de fato a ciência e as atividades envolvidas na identificação, avaliação, entendimento e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados ao uso de medicamentos. Este campo é crucial para garantir a segurança dos pacientes e a eficácia dos medicamentos após a sua comercialização.

13- (FGV – Prefeitura de Paulínia – Farmacêutico – 2021) A Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, da Anvisa, dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativa.

De acordo com a Resolução citada, analise as afirmativas a seguir:

I. Os estudos de equivalência farmacêutica e perfis de dissolução devem ser realizados por laboratórios públicos, cadastrados, habilitados e supervisionados pela Anvisa, e que pertençam à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).

II. Para o estudo de Equivalência Farmacêutica, não é necessário o medicamento estar registrado na Anvisa, mas ele deve estar acondicionado em sua embalagem comercial para ser submetido ao referido estudo.

III. Na ausência de monografia descrita na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficial aprovado/referendado pela Anvisa, deve-se utilizar método analítico validado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica ou pelo patrocinador do estudo.

Está correto o que se afirma em:

A) I, somente.

B) II, somente.

C) III, somente.

D) I e II, somente.

E) II e III, somente.

Comentários:

Gabarito: C

A **alternativa I** está INCORRETA. Está errada, tendo em vista que, conforme a RDC nº 31 de 2010, os estudos de equivalência farmacêutica e de perfis de dissolução podem ser realizados por qualquer laboratório que atenda aos requisitos da Anvisa, não se restringindo apenas a laboratórios públicos ou pertencentes à Reblas.

A **alternativa II** está INCORRETA. Está errada, pois para ser submetido a um estudo de equivalência farmacêutica, é necessário que o medicamento esteja registrado na Anvisa. A embalagem comercial é uma exigência, mas o registro é um pré-requisito fundamental.

A **alternativa III** está CORRETA. Está correta, pois na ausência de monografia na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficial aprovado pela Anvisa, deve-se utilizar um método analítico validado, que pode ser fornecido pelo Centro de Equivalência Farmacêutica ou pelo patrocinador do estudo. Este ponto está de acordo com as normas estabelecidas pela RDC nº 31 de 2010. Convém ressaltar que a validação do método analítico é essencial para garantir a confiabilidade e precisão dos estudos de equivalência farmacêutica.

LISTA DE QUESTÕES

1- (IBFC - Agente de Saúde (Prefeitura de Cuiabá)/Prefeitura de Cuiabá/Farmácia/2023) Leia o texto a seguir: " é definida como a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica logo depois da administração por qualquer via".

Assinale a alternativa que preencha corretamente a lacuna.

a) Meia-vida

b) Biodisponibilidade

c) Depuração

d) Acumulação

2- (Unifil - Farmacêutico Bioquímico (Guaíra PR)/Prefeitura de Guaíra (PR)/2023) Assinale a alternativa correta quanto à definição de biodisponibilidade e bioequivalência.

a) Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, enquanto 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).

b) Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, enquanto bioequivalência consiste na denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

c) Biodisponibilidade consiste na denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde, enquanto 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).

d) Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, enquanto bioequivalência consiste no fármaco, ou simplesmente princípio ativo farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento.

3- (Ano: 2023, Banca: MS Concursos, Prova: MS Concursos - Prefeitura de Turvelândia - Farmacêutico - 2023) Com relação aos conceitos envolvendo biodisponibilidade e bioequivalência, selecione a alternativa correta.

A) Bioequivalência (BE) é a demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

B) Biodisponibilidade relativa (BDR) é a velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica, ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição, ou exposição parcial.

C) Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mais sal, ou éster da molécula terapêutica diferente, podendo, ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada.

D) Medicamento comparador é o produto inovador registrado na ANVISA e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro.

4- (Ano: 2023, Banca: Instituto Unifil, Prova: Unifil - Prefeitura de Fazenda Rio Grande - Farmacêutico Bioquímico - 2023) Assinale a alternativa correta quanto à biodisponibilidade e bioequivalência.

A) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade, ou seja, não apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida do fármaco ou na velocidade de absorção.

B) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma concentração, ou seja, não apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida do fármaco ou na velocidade de absorção.

C) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade, ou seja, apresentam diferenças significativas na quantidade absorvida do fármaco ou na velocidade de absorção.

D) Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade, ou seja, não apresentam diferenças significativas na quantidade eliminada do fármaco ou na velocidade de absorção.

5- (IBFC - Farm (EBSERH UNIFAP)/EBSERH HU-UNIFAP/2022) Indica a fração de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção como a degradação metabólica local. Assinale a alternativa que preencha corretamente a lacuna.

a) Bioequivalência

b) Farmacocinética

c) Biodisponibilidade

d) Farmacodinâmica

e) Distribuição

6- (FAPEC - SES MS - Auditor de Serviços de Saúde - Área: Farmacêutico - 2022) A RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, estabelece requisitos, responsabilidades e padrões de trabalho a serem observados por todos os Detentores de Registro de Medicamento de uso humano distribuídos ou comercializados no Brasil, com vistas ao cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância. Das definições dispostas nessa resolução, assinale a alternativa correta.

a) Abuso de medicamentos: uso excessivo, não intencional, de um ou mais medicamentos, sem finalidade terapêutica e sem prescrição.

b) Eficácia do medicamento: capacidade de dado medicamento produzir efeitos prejudiciais, em indivíduo de determinada população, em condições ideais de uso.

c) Interação medicamentosa: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com o sangue.

d) Superdose: uso de medicamento em doses superiores a 30% da dose recomendada em bula.

e) Uso off-label: compreende o uso intencional, em situações divergentes, da bula de medicamento registrado na Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA).

7- (UFPE – Farmacêutico – 2022) De acordo com a definição atual de equivalência farmacêutica (Anvisa – RDC no 31, de 11 de agosto de 2010), assinale a alternativa que apresenta dois produtos (TESTE E REFERÊNCIA) que poderiam cumprir, hipoteticamente, esse requisito.

A) TESTE: lisinopril 10 mg em comprimidos revestidos REFERÊNCIA: lisinopril 10 mg em comprimidos revestidos, de fabricantes diferentes.

B) TESTE: succinato de metoprolol 50 mg em comprimidos simples REFERÊNCIA: atenolol 50 mg em comprimidos simples, ambos do mesmo fabricante.

C) TESTE: ibuprofeno 100 mg/mL em suspensão REFERÊNCIA: ibuprofeno 600 mg em cápsulas gelatinosas moles, ambos do mesmo fabricante.

D) TESTE: diclofenaco sódico 10 mg/g REFERÊNCIA: diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g em gel, ambos do mesmo fabricante.

E) TESTE: dolutegravir sódico 50 mg + lamivudina 300 mg em comprimidos revestidos REFERÊNCIA: lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg em comprimidos revestidos, de fabricantes diferentes.

8- (VUNESP - Farm (Piracicaba)/Pref Piracicaba/2022) O texto a seguir refere-se ao conceito de bioequivalência.

Dois medicamentos são considerados bioequivalentes se as suas _____ não apresentarem diferenças estatisticamente significativas quando administrados _____ dose molar do princípio ativo, sob as mesmas condições experimentais.

Assinale a alternativa que completa, correta e respectivamente, as lacunas do texto.

a) quantidades e velocidades de absorção … na mesma

b) quantidades e velocidades de absorção … em diferente

c) velocidades de eliminação e depuração … na mesma

d) velocidades de eliminação e depuração … em diferente

e) concentrações no sítio de ação … em diferente

9- (QUADRIX - FFisc (CRF AP)/CRF AP/2021) Considerando a legislação federal, julgue o item.

A 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 de sua excreção na urina.

Certo

Errado

10- (DIRENS Aeronáutica - CAFAR (CIAAR)/CIAAR/Farmácia Hospitalar/2021) Preencha corretamente as lacunas.

Biodisponibilidade _____ é a medida que compara a biodisponibilidade de um fármaco contido em dois medicamentos distintos, genérico e referência, administrados por uma via extravascular. Dois medicamentos são _____ se suas biodisponibilidades (velocidade e extensão da absorção) são semelhantes, após administração na mesma dosagem.

A sequência que preenche corretamente as lacunas do texto é

a) relativa / equivalentes

b) absoluta / equivalentes

c) relativa / bioequivalentes

d) absoluta / bioequivalentes

11- (Ano:2021 - Banca: Diretoria de Ensino da Aeronáutica - DIRENS Aeronautica - Prova: DIRENS - Aeronáutica - Oficial Farmacêutico - Área: Farmácia Industrial - 2021) Nas negociações de contratos de fornecimento de doses das vacinas de COVID-19 entre o Ministério da Saúde e os laboratórios produtores, muito se ouviu falar na mídia sobre a responsabilização das partes envolvidas quanto aos danos aos pacientes submetidos à

vacinação. Essa responsabilização acontece na fase de farmacovigilância, que contempla as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. A legislação da Anvisa que regulamenta as atividades de farmacovigilância é a RCD n° 406, de 22 de julho de 2020.

São exigências regulatórias determinadas pela RDC n° 406/2020, exceto

a) os detentores de registro de medicamento são responsáveis pelas ações de farmacovigilância relacionadas aos seus produtos.

b) os detentores de registro de medicamento são responsáveis por acompanhar e avaliar todos os casos de exposição a medicamentos de pacientes grávidas e seus filhos após o nascimento, quando do seu conhecimento.

c) para ser considerada válida e reportável, a notificação deve contemplar, no mínimo, os seguintes dados: identificação do notificador, identificação do paciente, descrição do evento adverso e nome do medicamento suspeito.

d) os detentores de registro de medicamento devem notificar todos os eventos adversos graves ocorridos em território nacional, no prazo máximo de 30 dias corridos, contados da data de recebimento da informação relacionada à ocorrência; casos de inefetividade terapêutica de vacinas possuem prazo de 7 dias corridos.

12- (Ano: 2021 - Banca: Instituto Americano de Desenvolvimento - IADES - Prova: IADES - SES DF - Residência em Farmácia - Área: Oncologia - 2021) De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 406/2020, da Anvisa, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, julgue os itens a seguir.

Farmacovigilância é definida como a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.

C) Certo

E) Errado

13- (FGV – Prefeitura de Paulínia – Farmacêutico – 2021) A Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, da Anvisa, dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativa.

De acordo com a Resolução citada, analise as afirmativas a seguir:

I. Os estudos de equivalência farmacêutica e perfis de dissolução devem ser realizados por laboratórios públicos, cadastrados, habilitados e supervisionados pela Anvisa, e que pertençam à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).

II. Para o estudo de Equivalência Farmacêutica, não é necessário o medicamento estar registrado na Anvisa, mas ele deve estar acondicionado em sua embalagem comercial para ser submetido ao referido estudo.

III. Na ausência de monografia descrita na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficial aprovado/referendado pela Anvisa, deve-se utilizar método analítico validado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica ou pelo patrocinador do estudo.

Está correto o que se afirma em:

A) I, somente.

B) II, somente.

C) III, somente.

D) I e II, somente.

E) II e III, somente.

GABARITO

1- B
2- A
3- A
4- A
5- C
6- E
7- A
8- A
9- C
10-C
11-D
12-C
13-C

RESUMO

Chegou a hora do Resumo!

Aqui vou colocar apenas o conteúdo mais importante e que costuma ser cobrado nas provas, combinado?! Bora lá!

Definições

I - Acessório: complemento destinado a dosar, conduzir ou executar a administração da forma farmacêutica ao paciente. Comercializado dentro da embalagem secundária, junto com o medicamento e sem o contato direto com a forma farmacêutica;

II - Alta Solubilidade: é considerada altamente solúvel a substância ativa cuja quantidade correspondente a sua maior dose posológica disponível no mercado nacional é solúvel em 250mL ou menos de meio aquoso em uma escala de pH de 1,2-6,8 em uma temperatura de 37 ± 1°C;

III - Centro de Equivalência Farmacêutica: **laboratório habilitado pela Anvisa** que **realiza os ensaios físico-químicos mínimos** e, quando aplicáveis, microbiológicos ou biológicos mínimos dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas: sólidas, líquidas e semi-sólidas, **responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos**, nos termos desta Resolução, sem prejuízo das atribuições do Patrocinador do Estudo;

IV - Centro Responsável pelo Estudo: centro contratado pelo Patrocinador do Estudo, responsável pelos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo;

V - Certificado de Equivalência Farmacêutica: **documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Equivalência Farmacêutica**, excluindo os dados brutos;

VI - Certificado de Perfil de Dissolução Comparativo: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que **atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo,** excluindo os dados brutos;

VII - Dados Brutos: todos os registros e evidências que resultam de observações originais e das atividades de um determinado estudo. Podem incluir registros de dados, tabelas, cromatogramas, espectros, fotografias, dados manuscritos, dados eletrônicos, entre outros;

VIII - Dissolução muito rápida: **dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos;**

IX - Dissolução rápida: **dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 30 minutos**;

X - Ensaios Informativos: ensaios analíticos preconizados na monografia individual ou nos métodos gerais de compêndios oficiais ou, ainda, em normas e regulamentos aprovados/referendados pela Anvisa, para os quais não exista especificação definida, cujos resultados não devem ser utilizados para fins de comparação entre os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador no Estudo de Equivalência Farmacêutica. Para tais ensaios, o medicamento teste deve cumprir com suas próprias especificações;

XI - Estudo de Equivalência Farmacêutica: conjunto de **ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são Equivalentes Farmacêuticos;**

XII - Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa **comparando duas formulações;**

XIII - Equivalentes Farmacêuticos: são medicamentos que **possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada.** Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico;

XIV - Forma Farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem, após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração;

XV - Forma Farmacêutica de Liberação Imediata: forma farmacêutica em que a dose total da substância ativa é disponibilizada rapidamente após sua administração. Em ensaios in vitro apresenta, em geral, **dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 minutos**. Tal forma farmacêutica pode ainda apresentar tipos de dissoluções diferenciadas em rápida e muito rápida;

XVI - Forma Farmacêutica de Liberação Prolongada: forma farmacêutica que apresenta **liberação modificada em que a substância ativa é disponibilizada gradualmente da forma farmacêutica por um período de tempo prolongado;**

XVII - Forma Farmacêutica de Liberação Retardada: forma farmacêutica que apresenta **liberação modificada em que a substância ativa é liberada em um tempo diferente daquele imediatamente após a sua administração**. As preparações gastro-resistentes são consideradas forma de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar a substância ativa no fluido intestinal;

XVIII - Medicamento Comparador: medicamento submetido ao Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo para fins de mudanças pós-registro de medicamentos, conforme legislação específica, com o qual o Medicamento Teste será comparado;

XIX - Medicamento de Referência: medicamento 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;

XX - Medicamento Teste: medicamento submetido aos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo;

XXI - Método de Dissolução Discriminativo: método capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação;

XXII - Patrocinador do Estudo: pessoa jurídica, pública ou privada, que apóia financeiramente os Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, co-responsável técnica e juridicamente, juntamente com o Centro Responsável pelo Estudo, pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos;

XXIII - Protocolo de Estudo de Equivalência Farmacêutica: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que detalha a maneira como será realizado o Estudo de Equivalência Farmacêutica;

XXIV - Protocolo de Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que detalha a maneira como será realizado o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo;

XXV - Protocolo de Validação Parcial de Métodos Analíticos: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que detalha a maneira como será realizada a Validação Parcial de Métodos Analíticos;

XXVI - Relatório de Estudo de Equivalência Farmacêutica: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que **atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Equivalência Farmacêutica,** incluindo os dados brutos;

XXVII - Relatório de Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, incluindo os dados brutos;

XXVIII - Relatório de Validação Parcial de Métodos Analíticos: documento elaborado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica que atesta os resultados e conclui sobre a Validação Parcial de Métodos Analíticos, incluindo os dados brutos;

XXIX - Substância Química de Referência Farmacopéica (SQR): substância ou mistura de substâncias estabelecidas e distribuídas por farmacopéias ou instituições públicas oficiais autorizadas, possuindo alto grau de pureza e uniformidade. São planejadas para uso em ensaios químicos e físicos, nos quais suas propriedades são comparadas com as dos produtos que estão sendo analisados;

XXX - Substância Química de Referência Caracterizada (SQT): material de referência não estabelecido por farmacopéias ou instituições públicas oficiais autorizadas, devendo possuir alto grau de pureza e uniformidade. Deve ser cuidadosamente analisada em sua identificação, caracterização, impurezas e análise quantitativa; e

XXXI - Validação Parcial de Método Analítico: avaliação de alguns parâmetros de validação de métodos analíticos, quando houver transferência de metodologia do Patrocinador do Estudo para o Centro de Equivalência Farmacêutica.

O Estudo de Equivalência Farmacêutica é um **processo rigoroso e necessário para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos.** Segundo o Artigo 3º, ele deve ser **realizado seguindo três etapas essenciais:**

Centro de Equivalência Farmacêutica:

- Este estudo precisa ser conduzido por um Centro especializado e aprovado pela Anvisa. Este passo é fundamental antes de realizar o Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando for necessário para a forma farmacêutica em questão.

Comparação Simultânea:

- É crucial comparar o Medicamento Teste com o Medicamento de Referência ao mesmo tempo.

Validade dos Lotes:

- Os lotes dos medicamentos usados no estudo devem estar dentro do prazo de validade para garantir a precisão dos resultados.

O Artigo 4º traz uma **flexibilidade** interessante no estudo de medicamentos. Ele permite que o **estudo seja realizado tanto com comprimidos revestidos ou drágeas quanto com comprimidos simples, e vice-versa.** A chave aqui é que **o revestimento não deve interferir na liberação da substância ativa do medicamento.** Essa é uma informação valiosa, pois mostra como a forma do medicamento pode variar sem afetar sua eficácia, desde que certas condições sejam atendidas.

Entretanto, o Artigo 10 aborda uma **situação onde não existe uma monografia oficial para o medicamento em questão.** Neste caso, é necessário **utilizar um método analítico validado pelo Patrocinador do Estudo ou pelo Centro de Equivalência Farmacêutica**. Importante ressaltar que esse estudo ainda **precisa ser complementado pelos ensaios gerais da Farmacopeia Brasileira e outros compêndios oficiais**, mantendo o rigor e a precisão necessários.

Além disso, o Artigo 11 detalha a **necessidade de validação parcial de métodos analíticos transferidos pelo Patrocinador do Estudo**. Este passo, antes do início do Estudo de Equivalência Farmacêutica, assegura a confiabilidade e a adequação do método utilizado. A validação parcial deve cumprir com os requisitos específicos dispostos na legislação, garantindo que todos os aspectos do medicamento sejam corretamente avaliados.

O Artigo 17 traz diretrizes detalhadas para a realização do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, uma etapa crucial na avaliação farmacêutica, estabelecendo algumas regras:

Realização por Centro Habilitado:

- Deve ser feito por um Centro de Equivalência Farmacêutica habilitado pela Anvisa.
- Realizado antes do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando aplicável.

Método de Dissolução:

- Utilizar o mesmo método de dissolução empregado no Estudo de Equivalência Farmacêutica.

Uso dos Mesmos Lotes de Medicamentos:

- Empregar os mesmos lotes dos Medicamentos Teste e de Referência usados nos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.

Realização Simultânea:

- Executar o estudo simultaneamente entre Medicamento Teste e Medicamento de Referência/Comparador.

Validade dos Lotes:

- Todos os lotes utilizados devem estar dentro do prazo de validade.

O artigo 22 relata que o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo não se aplica às seguintes formas farmacêuticas:

I - pós, granulados e formas farmacêuticas efervescentes que ao serem reconstituídos tornam-se soluções;

II - semi-sólidos, excetuando-se supositórios;

III - formas farmacêuticas administradas como sprays ou aerossóis nasais ou pulmonares de liberação imediata;

IV - gases; ou

V - líquidos, exceto suspensões.

No entanto, há uma **ressalva importante no §1º** deste artigo: para as formas farmacêuticas mencionadas, **se existir uma metodologia de dissolução** descrita em compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados ou referendados pela Anvisa, então **o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo ou um ensaio complementar, a critério da Anvisa, deve ser realizado**.

Do Procedimento para Comparação de Perfis de Dissolução

O Artigo 25 estabelece os **procedimentos básicos** para **realizar a comparação de perfis de dissolução de medicamentos**. Primeiramente, é necessário **utilizar doze unidades** tanto do Medicamento Teste quanto do Medicamento de Referência/Comparador. Isso garante que haja **amostras suficientes para uma análise representativa**. Em seguida, o **fator de semelhança (F2) deve ser calculado,** utilizando a equação apresentada anteriormente. Este cálculo é fundamental para **determinar a semelhança entre os perfis de dissolução dos dois medicamentos**.

Utilização de Unidades do Medicamento:

- Empregar doze unidades do Medicamento Teste.
- Empregar doze unidades do Medicamento de Referência/Comparador.

Cálculo do Fator F2:

- Calcular o fator F2 utilizando a equação apresentada no inciso II do Art. 24.

O Artigo 26, por sua vez, define os **critérios para considerar dois perfis de dissolução como semelhantes.** Primeiro, os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador devem apresentar **tipos de dissoluções correspondentes**. Por exemplo, **se um medicamento de referência dissolve 85% em 30 minutos, o medicamento teste deve apresentar uma dissolução rápida semelhante**. Além disso, o **valor do fator F2 deve estar entre 50 a 100**. Os tempos de coleta devem ser os mesmos para ambas as formulações, e o número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até que se atinja o platô.

Tipos de Dissolução Correspondentes:

- Os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes.

· Valor do Fator de Semelhança (F2):

- O valor do fator F2 deve estar compreendido entre 50 a 100.

· Tempos de Coleta Iguais:

- Os tempos de coleta devem ser os mesmos para as duas formulações.

· Número Representativo de Pontos de Coleta:

- O número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até alcançar o platô.
- É obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco tempos de coleta.

· Uso dos Pontos para Cálculo de F2:

- Para fins de cálculo F2, utilizar, no mínimo, os três primeiros pontos, excluindo o tempo zero.
- Incluir apenas um ponto da curva após ambos os medicamentos atingirem a média de 85% de dissolução.

· Coeficientes de Variação:

- Os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%.
- Para os demais pontos, o coeficiente máximo é de 10%.

· Considerações Adicionais:

- Em casos de substâncias altamente solúveis e formulações de liberação imediata com dissolução muito rápida, o fator F2 pode perder sua relevância. Nesses casos, é importante comprovar a rápida dissolução por meio de gráficos, com coletas em tempos específicos e um coeficiente de variação no ponto de 15 minutos que não pode exceder 10%.

Das Amostras Para A Realização Dos Estudos De Equivalência Farmacêutica E De Perfil De Dissolução Comparativo

O Capítulo IV trata sobre a coleta de amostras para a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, conforme seu único Artigo, de nº 27:

Quantidade de Amostras:

- A quantidade de amostras adquiridas pelo Centro deve ser suficiente para um Estudo completo de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, além de permitir um reteste.

Prazo para Retenção dos Lotes:

- Os lotes devem ser retidos por, no mínimo, um ano após o prazo de validade do medicamento que expire por último.

Formas Farmacêuticas Estéreis:

- Para as formas farmacêuticas estéreis, é obrigatória a realização dos ensaios de esterilidade e endotoxina bacteriana ou pirogênio.
- Esses ensaios devem ser feitos tanto para o Medicamento Teste quanto para o Medicamento de Referência/Comparador.
- As amostras de retenção para esses ensaios são dispensadas para o Medicamento de Referência/Comparador.

A RDC 31/2010 apresenta um anexo detalhado que é fundamental para a validação parcial de métodos analíticos no campo farmacêutico. Este anexo **categoriza os ensaios em quatro grupos distintos, cada um definido pela sua finalidade específica.** A Tabela 1, na imagem abaixo, detalha esta classificação, organizando os ensaios de acordo com seu objetivo - desde o doseamento de ativos em medicamentos até a identificação de substâncias ativas em formulações, sem a necessidade de quantificação. Esta categorização ajuda a direcionar o foco da validação, garantindo que cada ensaio seja avaliado com critérios adequados à sua finalidade.

Tabela 1: classificação das categorias, segundo a finalidade dos ensaios:

Categoria	Ensaios
I	Ensaios cuja finalidade é o doseamento do(s) ativo(s) do(s) medicamento(s) em estudo. Estão incluídos nessa categoria: doseamento (teor) e uniformidade de doses unitárias.
II	Ensaios para quantificação de substâncias químicas presentes em menor quantidade nos medicamentos testados. Estão incluídos nessa categoria: quantificação de impurezas e substâncias relacionadas.
III	Testes de desempenho (por exemplo: dissolução, perfil de dissolução, liberação do ativo).
IV	Ensaios de identificação da substância ativa em uma formulação, não sendo necessária sua quantificação.

Além disso, também especifica, por meio da Tabela 2 no mesmo anexo, os **parâmetros necessários para a validação parcial de cada categoria de ensaio**. Esses parâmetros incluem aspectos como especificidade, linearidade, intervalo, precisão, limites de detecção e quantificação, e exatidão. Para que a metodologia de um ensaio seja considerada validada parcialmente, é essencial que todos os parâmetros relevantes para a sua categoria sejam cuidadosamente avaliados e atendidos. Essa abordagem assegura que os métodos analíticos sejam aplicados de maneira rigorosa e padronizada, essencial para a obtenção de resultados precisos e confiáveis nos estudos farmacêuticos.

Tabela 2: parâmetros necessários para a validação parcial do método analítico, segundo a categoria do ensaio:

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo ou Semi - Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim*	Não	Não	Sim	Sim*
Linearidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intervalo	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Precisão Repetibilidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intermediária	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	Não	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	Não	Não
Exatidão	Sim	Sim	Não	Sim	Não

* O Centro deve solicitar o placebo ou adquirir cópia da documentação referente a esse parâmetro realizado pelo patrocinador na validação do método.

A RE 894/2003 estabelece as **diretrizes e os requisitos necessários** para a condução de **estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa**. Estes estudos são essenciais para determinar se um medicamento genérico é efetivamente equivalente ao seu medicamento de referência em termos de disponibilidade no organismo e eficácia.

A bioequivalência é um critério fundamental para a **aprovação de medicamentos genéricos**, garantindo que eles sejam tão seguros e eficazes quanto os produtos de marca já estabelecidos no mercado.

A importância da RE 894/2003 reside em sua **função de assegurar que os medicamentos produzidos sigam padrões rigorosos de qualidade.** Ao definir procedimentos claros para a realização desses estudos, a RE ajuda a garantir que os medicamentos sejam consistentemente produzidos com a qualidade necessária para sua eficácia e segurança.

É importante ressaltar que é uma RE bem curta, como se fosse um roteiro apenas. Trarei esse "roteiro" na forma de tabela, para facilitar seu estudo!

Seção do Protocolo	Descrição Resumida
Título do Projeto	Incluir nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, e fabricantes dos medicamentos teste e referência.
Identificação do Protocolo	Anotar número e data do protocolo.
Investigador Principal	Pesquisador responsável pelo controle do estudo.
Investigador Clínico	Deve ser um médico qualificado.
Responsável pela Análise Laboratorial	Gerencia a etapa analítica do estudo.
Responsável pela Análise Estatística	Especialista em estatística.
Instalações	Listar locais para cada etapa do estudo (clínica, laboratório analítico, estatística, avaliação clínica, exames laboratoriais).
Objetivo do Estudo	Meta principal do estudo.
Desenho do Estudo	Tipo de estudo, identificação dos medicamentos, posologia, local e condições dos voluntários, horários de jejum, alimentação, etc.
População do Estudo	Descrição dos voluntários, critérios de seleção, inclusão e exclusão, avaliações clínicas e laboratoriais, restrições e proibições.
Reações Adversas e Emergências	Procedimentos para lidar com reações adversas e emergências.
Considerações Éticas	Adesão às normas de pesquisa em seres humanos do CNS/MS.
Método Analítico	Descrição do método e protocolo de validação.
Tratamento Estatístico	Análise estatística dos dados.
Critérios de Aceitação dos Desvios	Como lidar com desvios do protocolo.

Apêndices	Inclui formulários de amostras de retenção, inventário de medicamentos, consentimento, registro de eventos adversos, listas de randomização, etc.

Estudos de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência

Coruja, vou começar com algumas definições cruciais da RDC 742/2022, um documento fundamental na regulamentação de medicamentos. Vamos a um resumo dessas definições:

Termo	Definição da RDC 742/2022
Analito	Composto químico específico a ser mensurado em uma matriz biológica.
Biodisponibilidade (BD)	Velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial.
Biodisponibilidade Relativa (BDR)	Comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental.
Bioequivalência (BE)	Demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.
Equivalentes Farmacêuticos	Medicamentos com a mesma forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma substância ativa, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira ou outros padrões de qualidade.
Estudo de Equivalência Farmacêutica	Conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos.
Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que atua como ingrediente ativo, exercendo atividade farmacológica ou outro efeito no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença.
Medicamento Comparador	Medicamento com o qual o produto teste será comparado.

Medicamento de Índice Terapêutico Estreito	Medicamento que apresenta estreita margem de segurança, com concentração terapêutica próxima à concentração tóxica.
Medicamento de Referência	Produto inovador registrado na ANVISA e comercializado no Brasil, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente.
Medicamento Teste	Medicamento submetido ao estudo de BD/BE ou estudo farmacocinético de produtos biológicos que é comparado a um medicamento comparador.

Medicamentos em estudo

Analisando os artigos 5º, 6º e 7º da RDC 742/2022, observamos regras importantes para a preparação e execução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE). O Artigo 5º especifica que é fundamental que **a diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e comparador, para aqueles de mesma concentração, não ultrapasse 5,00%.** Além disso, se o **estudo de equivalência farmacêutica não for aplicável**, devem ser apresentados **laudos de controle de qualidade para cada medicamento utilizado no estudo**.

O Artigo 58 proíbe a exclusão de participantes que concluíram a etapa clínica e bioanalítica conforme o protocolo, a menos que haja violação dos critérios estabelecidos no protocolo.

O número de participantes, conforme o Artigo 60, deve garantir poder estatístico suficiente para a rejeição da hipótese de não bioequivalência, com um **mínimo de doze participantes**. O cálculo do número de participantes, de acordo com o Artigo 61, deve considerar variáveis como coeficiente de variação, nível de significância, poder estatístico desejado e intervalo de confiança.

Os principais pontos da RESOLUÇÃO-RDC Nº 186 incluem:

Obrigatoriedade de Notificação:

1. As empresas fabricantes, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias de manipulação devem notificar a ANVISA sobre qualquer droga ou insumo farmacêutico que apresente um desvio de qualidade comprovado.

Base para Comprovação de Desvio de Qualidade:

1. A comprovação do desvio de qualidade deve ser baseada em resultados de ensaios, que podem ser realizados pela própria empresa ou por um terceiro contratado. Estes ensaios devem observar os compêndios oficiais e a legislação vigente.

Especificações do Fabricante:

1. Na ausência de compêndios oficiais, as empresas podem utilizar as especificações do fabricante, que devem ser baseadas no desenvolvimento de metodologia analítica específica.

Procedimento de Notificação:

1. A notificação deve ser feita por meio do preenchimento do formulário específico fornecido pela ANVISA e enviado para o e-mail indicado.

Prazo para Notificação:

1. As empresas têm o prazo de 48 horas após a emissão do laudo comprovando o desvio de qualidade para notificar a ANVISA.

Verificações Durante Inspeções:

1. As autoridades sanitárias são responsáveis por verificar o cumprimento desta resolução, bem como das Boas Práticas de Manipulação, Fabricação, Distribuição ou Fracionamento durante as inspeções.

A RDC 406/2020 impõe aos Detentores de Registro de Medicamento a **responsabilidade total pelas ações de Farmacovigilância relacionadas aos seus produtos, assegurando a segurança e**

eficácia dos medicamentos. Eles devem fornecer todas as informações solicitadas pelas autoridades sanitárias dentro de prazos específicos, e há possibilidade de pedir prorrogações ou enviar informações parciais se necessário.

> Cada detentor deve **nomear um Responsável pela Farmacovigilância (RFV), que deve estar baseado no Brasil e disponível para contato em qualquer momento**. Este profissional é encarregado de **gerenciar o sistema de Farmacovigilância e interagir com as autoridades sanitárias,** tendo autoridade suficiente para realizar mudanças no sistema e contribuir para os Planos de Gerenciamento de Risco e Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco.

Sistema de Farmacovigilância

A RDC 406/2020 estabelece que **os Detentores de Registro de Medicamento devem implementar um Sistema de Farmacovigilância adequado às suas necessidades**. Este sistema deve estar localizado no Brasil, mas pode ter elementos desenvolvidos em outros países, desde que a capacidade operativa de monitoramento e identificação de problemas relacionados aos produtos no território nacional não seja comprometida.

> O Sistema de Farmacovigilância deve **garantir a coleta e processamento de informações sobre Eventos Adversos, cumprir os requisitos regulatórios, estar em constante aperfeiçoamento através de autoinspeções, atender prontamente às solicitações das autoridades sanitárias, e manter a confidencialidade dos relatos recebidos**. Além disso, deve considerar todos os aspectos de segurança dos medicamentos, incluindo aspectos fabris relacionados à Garantia da Qualidade e ao Controle de Qualidade.

Operação do sistema de Farmacovigilância

Na operação do Sistema de Farmacovigilância, segundo a RDC 406/2020, os Detentores de Registro de Medicamento têm responsabilidades específicas:

Registro e Submissão de Notificações de Segurança de Casos Individuais:

1. Devem registrar informações de segurança de casos individuais em seu banco de dados de Farmacovigilância. Isso inclui suspeitas de reações adversas, inefetividade terapêutica, interações medicamentosas, superdose, abuso de medicamentos, erros de medicação, uso off label, exposição durante a gravidez/lactação, eventos adversos por desvio de qualidade e outras situações relevantes.

Notificações de Eventos Adversos Graves:

1. Devem notificar todos os eventos adversos graves, tanto esperados quanto inesperados, que ocorram no Brasil, em até 15 dias após receberem a informação. Isso inclui casos de inefetividade terapêutica que representem risco à vida, relacionados a vacinas e contraceptivos. Devem também buscar informações adicionais sobre esses eventos e enviar relatórios de seguimento conforme necessário.

Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco:

1. Devem elaborar esses relatórios para revisar e avaliar o perfil de segurança de seus produtos, incluindo todas as notificações de eventos adversos recebidas.

Avaliação da Relação Benefício-Risco:

1. Devem manter uma rotina de avaliação da relação benefício-risco de seus produtos e informar imediatamente à Anvisa quaisquer alterações significativas.

Plano de Gerenciamento de Risco:

1. Devem elaborar um plano específico para cada medicamento, que detalhe as ações de rotina de farmacovigilância e as ações adicionais propostas para minimizar riscos. Esse plano deve ser atualizado conforme novos dados sobre a segurança e o uso do medicamento sejam obtidos.

Plano de Minimização de Risco:

1. Quando houver riscos identificados importantes, riscos potenciais importantes ou informações críticas faltantes, devem elaborar um plano de minimização de risco, que também deve ser apresentado à Anvisa.

ESSA LEI TODO MUNDO CONHECE:
PIRATARIA É CRIME.

Mas é sempre bom revisar o porquê e como você pode ser prejudicado com essa prática.

1.

Professor investe seu tempo para elaborar os cursos e o site os coloca à venda.

2.

Pirata divulga ilicitamente (grupos de rateio), utilizando-se do anonimato, nomes falsos ou laranjas (geralmente o pirata se anuncia como formador de "grupos solidários" de rateio que não visam lucro).

3.

Pirata cria alunos fake praticando falsidade ideológica, comprando cursos do site em nome de pessoas aleatórias (usando nome, CPF, endereço e telefone de terceiros sem autorização).

4.

Pirata compra, muitas vezes, clonando cartões de crédito (por vezes o sistema anti-fraude não consegue identificar o golpe a tempo).

5.

Pirata fere os Termos de Uso, adultera as aulas e retira a identificação dos arquivos PDF (justamente porque a atividade é ilegal e ele não quer que seus fakes sejam identificados).

6.

Pirata revende as aulas protegidas por direitos autorais, praticando concorrência desleal e em flagrante desrespeito à Lei de Direitos Autorais (Lei 9.610/98).

7.

Concurseiro(a) desinformado participa de rateio, achando que nada disso está acontecendo e esperando se tornar servidor público para exigir o cumprimento das leis.

8.

O professor que elaborou o curso não ganha nada, o site não recebe nada, e a pessoa que praticou todos os ilícitos anteriores (pirata) fica com o lucro.

Deixando de lado esse mar de sujeira, aproveitamos para agradecer a todos que adquirem os cursos honestamente e permitem que o site continue existindo.