

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

PATRICIA MAGALHÃES DE OLIVEIRA MACHADO

**ESTUDO SOBRE NOTIFICAÇÕES DE INEFICÁCIA TERAPÊUTICA E
REAÇÕES ADVERSAS COMPARANDO MEDICAMENTOS
GENÉRICOS, SIMILARES E REFERÊNCIA**

Rio de Janeiro
2018

Patricia Magalhães de Oliveira Machado

**ESTUDO SOBRE NOTIFICAÇÕES DE INEFICÁCIA TERAPÊUTICA E REAÇÕES
ADVERSAS COMPARANDO MEDICAMENTOS GENÉRICOS, SIMILARES E
REFERÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz –FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Dr. Thiago Frances Guimarães

Rio de Janeiro

2018

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

M149e Machado, Patricia Magalhães de Oliveira

Estudo sobre notificações de ineficácia e reações adversas comparando medicamentos genéricos, similares e referência. / Patricia Magalhães de Oliveira Machado. – Rio de Janeiro, 2018.

ix, 45 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Thiago Frances Guimarães.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2018.

Bibliografia: f. 40-45

1. Medicamentos Genéricos. 2. Equivalência Farmacêutica. 3. Farmacovigilância. I. Título.

CDD 615.1

Patricia Magalhães de Oliveira Machado

**ESTUDO SOBRE NOTIFICAÇÕES DE INEFICÁCIA TERAPÊUTICA E REAÇÕES
ADVERSAS COMPARANDO MEDICAMENTOS GENÉRICOS, SIMILARES E
REFERÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz –FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Thiago Frances Guimarães
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Dr. Karen Medeiros Gonçalves
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

M.Sc. Maíra Assis da Costa
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2018

RESUMO

O medicamento genérico foi instituído no Brasil com o objetivo de aumentar o acesso da população a medicamentos de qualidade, controlar o preço dos medicamentos de marca e promover a inserção e desenvolvimento de indústrias farmacêuticas nacionais no país. Para que um medicamento seja registrado como genérico é necessário que seja intercambiável com o referênciã correspondente. A intercambiabilidade, por sua vez, é assegurada pela equivalência terapêutica e esta é atribuída a um medicamento genérico ou similar quando este é equivalente farmacêutico (mesmo perfil de dissolução *in vitro*) e bioequivalente (mesmo perfil farmacocinético) a seu medicamento referênciã, no caso de similares o termo utilizado é biodisponibilidade relativa. Entretanto, apesar de o medicamento genérico ser um equivalente terapêutico do referênciã correspondente, era observado resistênciã da classe médica à utilização do mesmo e as justificativas iam desde ineficácia à reação adversa ao medicamento. Com base nisso, este trabalho buscou avaliar a frequência de notificações de suspeita de ineficácia e reações adversas a medicamentos genéricos, similares e referênciã no Sistema Nacional de Farmacovigilância. Para isso, um estudo descritivo da frequência e tipo de notificações de classes específicas foi realizado através do acesso ao banco de dados do sistema de notificação de eventos adversos NOTIVISA. Para determinação da frequência de notificações de suspeita de ineficácia foram selecionadas todas as notificações relacionadas no campo de descrição do evento adverso. Para a determinação da frequência de notificações de suspeita de reação adversa a medicamentos genéricos, similares e referênciã, foi necessário padronizar os nomes comerciais e fabricantes de genéricos a serem utilizados no estudo e selecionar as notificações relativas a cada nome comercial e a denominação ATC do princípio-ativo no banco de dados para posterior quantificação no número de notificações para cada um dos medicamentos. Quanto à análise de registros de ineficácia entre os três tipos de medicamentos, o banco de dados mostrou-se inadequado a este objetivo, visto que não fornece ferramentas que indiquem se a notificação foi originada do uso de genérico, similar ou referênciã ou que indiquem a forma farmacêutica do medicamento, mas apesar disso, a contribuição considerável de 25% de reações adversas que geraram respostas com as três piores gravidades (óbito, ameaça à vida e hospitalização) alerta para a importância da Farmacovigilância como medida de controle e fiscalização dos eventos relacionados ao uso de medicamentos.

Palavras-chave: Medicamentos genéricos. Equivalência farmacêutica. Farmacovigilância.

ABSTRACT

The generic drug was established in Brazil to increase the population's access to quality drugs, control the price of branded drugs and promote the insertion and development of national pharmaceutical industries in the country. For a drug to be registered as generic it must be interchangeable with the corresponding reference. Interchangeability, on the other hand, is ensured by therapeutic equivalence and is attributed to a generic or similar medicinal product when it is a pharmaceutical equivalent (same in vitro dissolution profile) and bioequivalent (same pharmacokinetic profile) as its reference medicinal product in the case of the term used is relative bioavailability. However, although the generic drug is a therapeutic equivalent of the corresponding reference, resistance of the medical class to the use of the drug was observed and the justifications ranged from ineffectiveness to adverse drug reaction. Based on this, this study sought to evaluate the frequency of reports of suspected ineffectiveness and adverse reactions to generic, similar and reference medicines in the National Pharmacovigilance System. For this, a descriptive study of the frequency and type of notifications of specific classes was made through access to the database of the NOTIVISA adverse event reporting system. In order to determine the frequency of reports of suspected ineffectiveness, all the notifications related to the adverse event description field were selected. To determine the frequency of reports of suspected adverse reactions to generic, similar and reference medicines, it was necessary to standardize the generic names and manufacturers to be used in the study and select the notifications for each trade name and the ATC name of the principle in the database for further quantification in the number of notifications for each of the medicines. Regarding the analysis of ineffective records between the three types of medicines, the database proved to be inadequate for this purpose, since it does not provide tools that indicate whether the notification originated from the use of generic, similar or reference or that indicate the although the considerable contribution of 25% of adverse reactions that generated responses with the three worst severities (death, life threatening and hospitalization) warned of the importance of Pharmacovigilance as a measure of control and monitoring of related events to the use of medicines.

Keywords: Generic drugs. Pharmaceutical equivalence. Pharmacovigilance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fases e duração do processo de Pesquisa e Desenvolvimento de um medicamento.....	14
Figura 2: Frequência de Ineficácia por Gravidade da RAM.....	31
Figura 3: Frequência de notificações de RAM – Varfarina.....	33
Figura 4: Frequência de notificações de Ineficácia/ Inefetividade Terapêutica para a varfarina entre referência, genéricos e similares e entre seus fabricantes.....	34
Figura 5: Distribuição das Reações Adversas ao Medicamento por gravidade entre os medicamentos referência, similares e genéricos da varfarina.....	35
Figura 6: Frequência de notificações de RAM – Enalapril.....	36
Figura 7: Distribuição das Reações Adversas ao Medicamento por gravidade entre os medicamentos referência, similares e genéricos do enalapril.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	21
Quadro 2: Classificação – Gravidade das RAM segundo NOTIVISA	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área Sob a Curva
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Code
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade
CBPFC	Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade
CDC	Comissão de Defesa do Consumidor
C _{Máx}	Concentração Máxima
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DOU	Diário Oficial da União
FDA	Food and Drug Administration
IC	Intervalo de Confiança
IN	Instrução Normativa
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
NOTIVISA	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
pH	Potencial Hidrogeniônico
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
VIGIPOS	Vigilância Pós – Comercialização

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Medicamento Referência.....	13
1.2 Genéricos: aspectos legais.....	14
1.2.1 Equivalência Farmacêutica.....	16
1.2.2 Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa.....	17
1.2.3 Equivalência Terapêutica.....	18
1.3 Similares: aspectos legais.....	19
1.4 Bioisenção.....	20
1.5 Registro e Pós – Registro de Genéricos e Similares.....	22
1.6 Farmacovigilância e NOTIVISA.....	24
2. OBJETIVO.....	27
2.1 Objetivo Geral.....	27
2.2 Objetivos Específicos.....	27
3. METODOLOGIA.....	28
3.1 Análise das notificações de ineficácia/inefetividade terapêutica.....	28
3.2 Obtenção das Notificações de Medicamentos do Banco de Dados.....	29
3.3 Determinação da Frequência de Notificações.....	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
4.1 Análise geral de casos de ineficácia registrados no NOTIVISA.....	31
4.2 Varfarina.....	32
4.3 Enalapril.....	36
5. CONCLUSÕES.....	39
REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

O medicamento genérico foi criado no Brasil através da Lei 9.787 em 1999 com o objetivo de aumentar o acesso da população a medicamentos seguros e de qualidade, controlar os preços dos produtos de marca e promover o desenvolvimento de indústrias farmacêuticas brasileiras (ISSE, 2011). Até então, o mercado era dominado por indústrias estrangeiras, detentoras de capacidade técnica, intelectual e financeira para investir fortemente no desenvolvimento de novos fármacos e formulações, enquanto que laboratórios brasileiros desenvolviam produtos a partir de outros já registrados, diferenciando-se destes quanto à comprovação de qualidade (NISHIJIMA, 2003).

Deve-se salientar ainda que no período entre 1971 - quando o país decidiu não reconhecer patentes de medicamentos - e 1996 - quando aprovou a Lei de Propriedade Industrial - havia dois tipos de medicamentos: os inovadores ou referência (produtos de marca conhecidos no mercado) e os similares (produto semelhante ao inovador comercializado no país ou ao inovador sob proteção de patente em outro país), mas não havia controle institucional de qualidade comprovando a equivalência de um similar com seu referência correspondente. O único controle aplicado a todos os similares foi a comprovação de que o princípio-ativo era o mesmo de seu referência, emitida na forma de certificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a partir de 1976 (ARAÚJO, 2010).

O fato de não haver regulação de equivalência entre estes medicamentos, causou desconfiança da população quanto à troca de um produto de marca e conhecido no mercado por um produto similar, ocasionando - aliado a fatores econômicos do Brasil nesta época - o aumento dos preços dos medicamentos líderes de mercado, acima do preço de monopólio, e uma participação simbólica, segundo Bernardo e Romano (apud NISHIJIMA, 2003), de 3% do faturamento total do setor por parte dos medicamentos similares. Frente ao descontrole dos preços e a ineficácia de medidas implementadas até este momento pelo governo, surge a necessidade de aprovar a Lei de Medicamentos Genéricos, já adotada em outros países desenvolvidos.

De acordo com a referida lei, o medicamento genérico é um produto semelhante a seu medicamento de referência, sendo com este intercambiável. Portanto, para que tenha seu registro aprovado, deve comprovar ser um equivalente farmacêutico (por testes *in vitro*) e bioequivalente (por testes *in vivo*) ao produto referência ou inovador, além de possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação da empresa/linha de produção do medicamento em questão e Controle de Qualidade (CBPFC), garantindo, ao menos tecnicamente, que

reproduzirá a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial de gerar efeitos adversos do respectivo referência. Isto porque, a resposta clínica de um medicamento é definida pela concentração do fármaco em seu sítio de ação e, logo, na concentração sanguínea, assim, a definição do comportamento farmacocinético de um fármaco, como biodisponibilidade e concentração máxima em medicamentos distintos é teoricamente capaz de predizer se estes terão a mesma eficácia e segurança (BUENO, 2005).

O problema, no entanto, está nos fatores que podem alterar a farmacocinética de um medicamento: características físico-químicas do fármaco, natureza dos excipientes da formulação e tecnologia de fabricação. Todos eles, individualmente ou em conjunto, podem alterar a desintegração e dissolução do fármaco e, em sequência, a biodisponibilidade do mesmo. Medicamentos já disponíveis para serem absorvidos, como soluções, ou administrados diretamente na circulação sanguínea, estão isentos de tais influências, o que não se aplica a sólidos orais, forma farmacêutica que perpassa por todas as etapas farmacocinéticas, caracterizando-se como aquela de maior complexidade (STORPIRTIS, 2004). Também livres destas interferências estão alguns medicamentos isentos de testes de bioequivalência, com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (ANVISA, 2011).

Apesar das exigências requeridas para a aprovação de um medicamento genérico, ainda hoje há muita discussão em torno da qualidade do mesmo. Contudo, estudos realizados por Bogherini (2003), Corrao e col (2014) Gauzit e Lakdhari (2011), Kesselheim e col. (2008) demonstraram equivalência clínica e mais recentemente no Brasil, pelo pedido de Audiência Pública para discutir sobre os efeitos e aspectos fiscais de medicamentos genéricos e similares, fundamentado no grande volume de denúncias sobre a eficácia dos genéricos, segundo o presidente da Comissão de Defesa do Consumidor (CDC) (REQ232/2014 - CDC, DEP SÉRGIO BRITO).

Diante de toda a discussão e desconfiança na eficácia de medicamentos genéricos, a Farmacovigilância torna-se a fonte e a ferramenta fundamental de informações acerca dos riscos associados ao uso de medicamentos, por refletir em forma de notificações as experiências negativas decorrentes de seu uso. Por este motivo, foi utilizado neste trabalho, em parceria com a ANVISA, o banco de dados do sistema de notificação de eventos adversos, NOTIVISA a fim de, através dos dados coletados, definir a frequência diferencial de relatos de reações adversas ou de ineficácia entre referência, similar e genérico.

1.1 Medicamento Referência

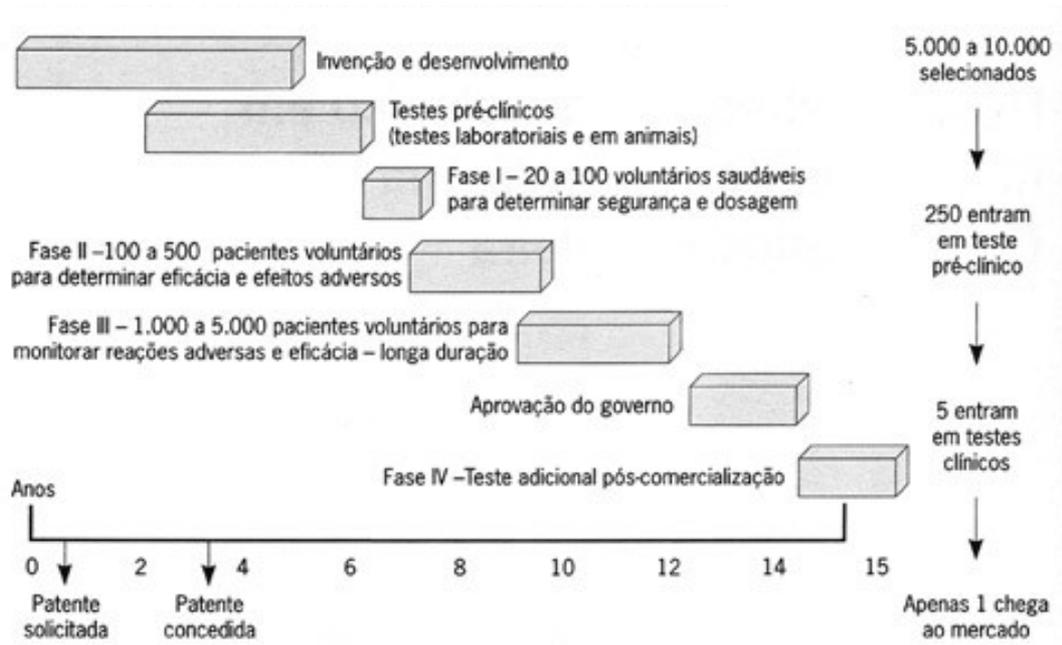
É definido pela Lei 9787 de 1999 como um produto inovador comercializado no país e registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, após comprovação científica de eficácia, segurança e qualidade junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. O medicamento inovador, como qualquer outro produto suscetível de ser patenteado, é desenvolvido para fornecer algo novo. Essa novidade é conferida, em geral, pelo fármaco, mas também pode ser atribuída: a um novo alvo terapêutico ou mecanismo de ação no tratamento de uma determinada doença; a uma nova indicação terapêutica para um fármaco já existente, dependendo da complexidade da descoberta; ou a um princípio ativo novo de mecanismo semelhante ou igual aos fármacos já utilizados para uma indicação terapêutica, os chamados *me-too* (MOREIRA, 2010).

Justamente por ser um produto novo, o medicamento inovador é desenvolvido com base em testes pré-clínicos e clínicos a fim de avaliar sua segurança e eficácia, passando, desta forma, por todas as etapas (Figura 1). A etapa de descoberta do fármaco em conjunto com a de desenvolvimento do medicamento e testes pré-clínicos da formulação é a que exige elevado investimento de capital e conhecimento técnico-científico, sendo também a etapa crucial ao sucesso do medicamento nas fases posteriores (BONAMICE, 2009).

Todo o capital empregado é repassado à população sob altos preços, retornando a empresa produtora por meio do monopólio do medicamento por vinte anos, contados a partir da data de depósito da patente (medicamentos enquadram-se no perfil de patente de inovação) junto ao órgão responsável, o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), no Brasil (JANNUZZI, 2007).

Entretanto, embora o medicamento inovador detentor da patente seja normalmente eleito como medicamento referência, caso ele não esteja disponível no comércio local ou não cumpra, após o fim da patente, os requisitos exigidos pela ANVISA na RDC 35 de 2012, que dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências, esta mesma instituição poderá indicar outro produto com eficácia garantida como referência.

Figura 1: Fases e duração do processo de Pesquisa e Desenvolvimento de um medicamento.



Fonte: Pharmaceutical Research & Manufacturers of America (PhRMA), 2007.

1.2 Genéricos: aspectos legais

Conforme estabelecido pela Lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999 (Lei dos Genéricos), o genérico é um medicamento semelhante e intercambiável com um produto de referência ou inovador, normalmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI).

Somente em casos extremos, nos quais as empresas detentoras das patentes não conseguem suprir o mercado - por não fabricar ou se negar a licenciá-lo - há a possibilidade de produção de genéricos ainda durante a proteção patentária - por meio de licença compulsória - garantindo o fornecimento de produtos essenciais ao mercado (ARAÚJO, 2010). Esse foi o caso do Efavirenz, o medicamento mais custo-efetivo para o tratamento da Aids, consumido por 40% dos portadores do vírus da Aids no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, o Brasil decretou, pela primeira vez, o licenciamento compulsório de um medicamento antirretroviral. Em 4 de maio de 2007, o Presidente da República assinou o decreto 6 108/2007, que oficializou o licenciamento compulsório do efavirenz para uso público não-

comercial. O dispositivo tinha validade de 5 anos e poderia ser renovado por mais 5 (RODRIGUES, 2009).

De qualquer forma, o medicamento genérico é desenvolvido a partir da formulação do referência correspondente, excluindo a necessidade de pesquisa e desenvolvimento do fármaco e do próprio medicamento, o que reduz grande parte do custo do mesmo e possibilita a entrada de empresas nacionais ao mercado. Uma complementação a redução do custo foi garantida pela ausência de investimento pesado em marketing e propaganda como ocorria com os medicamentos de marca, atividades que correspondem a quarenta por cento dos gastos com produção de um medicamento e que ficaram, nos primórdios da Política de Medicamentos Genéricos, sob responsabilidade do governo, que teve que investir em propagandas elucidativas quanto à sua identificação e segurança, excluir do mercado os chamados pseudogenéricos (medicamentos similares comercializados com o nome do princípio ativo como nome comercial antes da Lei dos Genéricos) que não cumpriram a exigência de adequação de nome e estabelecer um mecanismo que facilitasse a identificação dos mesmos (NISHIJIMA, 2003). Este mecanismo foi praticado pela RDC 71, de 22 de dezembro de 2009, que estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Para a rotulagem de genéricos determina que estes devem ser identificados com uma faixa amarela contendo a letra G em azul em suas embalagens externas.

Quanto à prescrição, os produtos genéricos são considerados intercambiáveis no balcão da farmácia, a menos que o prescritor (médico ou dentista) explicitamente requisi-te a não substituição. A intercambialidade no processo decisório dos prescritores é influenciada pela efetividade (resultado em condições reais), e não pela diferença em eficácia (resultado em condições controladas), considerando critérios que aumentam a adesão ao tratamento, como toxicidade relativa; conveniência de via de administração e intervalo entre doses para o paciente; custo e experiência de emprego (RUMEL, 2006).

O desenvolvimento de um medicamento genérico conta somente com a etapa pré-clínica, na qual o fabricante deve definir a formulação do produto de maneira que cumpra com as mesmas especificações *in vitro* do medicamento de referência (STORPIRTIS, 2004). Estas especificações foram inicialmente definidas através da Lei dos Genéricos como Equivalência Farmacêutica e, posteriormente, regulamentadas pela RDC 391 de 1999, que aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos e acrescenta mais critérios para bioequivalência e outros.

1.2.1 Equivalência Farmacêutica

A RDC 391 de 1999, criada pela ANVISA em cumprimento ao artigo 2º da Lei 9.787 de 1999, estabelece o regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos no Brasil através de cinco guias técnicos e uma lista de medicamentos referência (primeira lista a ser publicada). Esta resolução define um equivalente farmacêutico como o medicamento que contém o mesmo fármaco (mesmo sal, base ou éster da molécula terapeuticamente ativa), na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, devendo para isso cumprir com os padrões de qualidade relativos à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

No Brasil, conforme RDC 31 de 2010, que dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo, a comprovação de equivalência farmacêutica deve ser realizada em centros habilitados pela ANVISA previamente à realização do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando aplicável à forma farmacêutica, comparando, simultaneamente, Medicamento Teste e Medicamento Referência de lotes dentro do prazo de validade, posteriormente utilizados, se for o caso, no Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.

Quanto à etapa analítica do estudo, o medicamento teste e referência devem cumprir com os requisitos de sua monografia individual e serem complementados com ensaios descritos em métodos gerais relativos à forma farmacêutica em análise, todos descritos em Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou em outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos aprovados pela ANVISA. Quando não houver monografia individual descrita em um destes documentos, deve-se utilizar método analítico validado pelo patrocinador do estudo ou pelo Centro de Equivalência Farmacêutica, contudo, em ambos os casos, deve haver complementação dos dados com ensaios gerais referentes a forma farmacêutica e todos os métodos empregados devem ser reproduzidos de um único compêndio oficial. Neste último caso, quando não houver todos os ensaios necessários a comprovação de equivalência farmacêutica em um único compêndio, poderá ser utilizado ensaios de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos aprovados pela ANVISA desde que sejam devidamente validados.

São considerados ensaios informativos: aspecto, densidade, viscosidade, peso médio ou volume médio. Entretanto, a variação de peso ou volume médio não são considerados

ensaios informativos bem como aqueles que possuem especificações descritas em compêndios oficiais ou que são importantes a determinação de qualidade, segurança e eficácia.

Na ausência de método de dissolução descrito em qualquer documento oficial citado anteriormente, o patrocinador do estudo torna-se responsável pelo relatório de desenvolvimento e validação do método de dissolução que será empregado, conforme preconizado em guias nacionais e internacionais, e que deve conter dados que demonstrem que o método é discriminativo, mas o Centro de Equivalência Farmacêutica também deverá proceder com uma validação parcial do método. O relatório deve conter no mínimo as seguintes informações: avaliação quantitativa da solubilidade da substância ativa em concentrações crescentes num volume fixo de três meios com diferentes pH, mas dentro da faixa do pH fisiológico, sob temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$; demonstração de que o meio de dissolução é o mais adequado à substância ativa na forma farmacêutica em estudo. A demonstração requer a investigação de curvas de dissolução na faixa de pH fisiológico sob temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$; demonstração e justificativa da escolha do valor de Q (quantidade de substância ativa dissolvida expressa como porcentagem do valor rotulado da dose unitária).

Para as formas farmacêuticas não-isentas do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, recomenda-se que a diferença de teor da substância ativa entre os Medicamentos Teste e de Referência não seja superior a 5%, já para as formas farmacêuticas isentas esta diferença pode ser superior a 5%, desde que ambos medicamentos estejam dentro da especificação do método analítico adotado.

1.2.2 Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa

Além de ter equivalência farmacêutica comprovada, um medicamento bioequivalente não deve apresentar diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade ao ser administrado na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais. A resolução publicada sobre este assunto, Resolução 1.170 de 2006, que determina a publicação do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos, afirma que o estudo de bioequivalência é compreendido por três etapas: clínica, analítica e estatística, respectivamente.

- A etapa clínica visa quantificar o fármaco ou o metabólito, mas preferencialmente o fármaco no estado inalterado, na circulação sanguínea ou na urina. Os voluntários recebem o medicamento teste e referência em momentos distintos (períodos). Este período deve

compreender no mínimo sete meias – vidas de eliminação do fármaco ou metabólito para que não haja interferência nos resultados do medicamento que será testado em seguida. Quanto aos voluntários, devem pesar nem mais e nem menos que 15% do peso considerado normal para homens e mulheres, considerando altura e estrutura física e recomenda-se que não sejam fumantes e que não tenham histórico de abuso de álcool e drogas.

- Na etapa analítica o método empregado para quantificação deve ser detalhadamente descrito e validado.
- Na etapa estatística os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos pelas curvas de concentração versus tempo. Na análise estatística um Intervalo de Confiança (IC) de 90% deve ser construído. Ao fim da análise, considera-se o medicamento como bioequivalente se os valores extremos do IC de 90% forem maiores que 80% e menores que 125%.

1.2.3 Equivalência Terapêutica

O conceito de alternativa farmacêutica definido na RDC 391/99 foi pouco tempo depois suprimido pela inclusão do termo equivalência terapêutica pela RDC 10 de 2 de janeiro de 2001 e atualizada pela RDC 16 de 2 de março de 2007, que aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. Ela define como equivalente terapêutico dois medicamentos equivalentes farmacêuticos e bioequivalentes, portanto, um medicamento que tenha sua eficácia e segurança comprovadas por testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência com relação a um medicamento referência, é um equivalente terapêutico do mesmo, o que aliado ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC) fornece as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e o medicamento referência correspondente.

Nesse contexto, embora se saiba que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, é fundamental ressaltar que diferenças nas características físicas, químicas ou físico - químicas do fármaco ou de excipientes e diferenças em seus processos de fabricação ou de fabricação do próprio medicamento, podem alterar a estabilidade da formulação e/ou o perfil farmacocinético do medicamento, afetando sua biodisponibilidade, o que no caso do genérico compromete sua bioequivalência e conseqüentemente sua intercambialidade (STORPIRTIS, 1999 apud STORPIRTIS, 2004, p01).

1.3 Similares: aspectos legais

A Lei 9787 de 1999 regulamenta ainda o medicamento similar como aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica. Portanto, até a publicação da Resolução 133 de 2003, que dispõe sobre o Registro de Medicamentos Similares, não havia exigência de comprovação de equivalência entre este e seu referência correspondente. A partir desta resolução, para que um medicamento seja registrado como similar é necessário que apresente laudo comprobatório de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa. Entende-se por biodisponibilidade relativa a razão da extensão e velocidade de absorção entre um medicamento teste e um medicamento referência, utilizando os valores de ASC e $CM_{\text{Máx}}$ em função do tempo na comparação. O estudo de biodisponibilidade relativa é regulamentado pela mesma resolução do estudo de bioequivalência (RDC 1.170/2006), sendo ambos analisados e comprovados da mesma forma. As denominações distintas foram adotadas pela ANVISA porque o termo bioequivalência já era consagrado e internacionalmente relacionado a medicamentos genéricos, logo, foi necessário criar outro termo de igual valor para diferenciar os similares existentes dos genéricos intercambiáveis (RDC 133/2003).

Logo em seguida, através da RDC 134 do mesmo ano, que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados, foi definida a prioridade de adequação de medicamentos já registrados como similares através de um cronograma, elaborado considerando-se o conceito de risco sanitário (cronograma de adequação).

Atualmente, os medicamentos similares no mercado brasileiro possuem registros de acordo com legislação. O similar que passar no teste de biodisponibilidade relativa poderá ser considerado bioequivalente ao respectivo medicamento de referência (ARAÚJO, 2010) e ser desde de 1º de janeiro de 2015, se constante na lista de medicamentos intercambiáveis da ANVISA, substituto do medicamento referência, conforme RDC 58 aprovada em 2014, que dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência.

Desta forma, a principal diferença entre genéricos e similares é a ausência de marca, pois, como citado no parágrafo acima, a partir da RDC 134 de 2003 estes também devem passar por comprovação de equivalência terapêutica, estando até 2014 todos os medicamentos comercializados adequados a esta exigência e, por este motivo, equiparados ao genérico, inclusive no que concerne ao desenvolvimento farmacotécnico e aos fatores que podem afetar a biodisponibilidade.

1.4 Bioisenção

O SCB proposto em 1995 foi primeiramente adotado pelo FDA cinco anos depois e pelo Brasil somente em 2011, quando aprovou a primeira Resolução – RDC 37 de 2011, que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências - permitindo e regulamentando o pedido de bioisenção e a primeira Instrução Normativa contendo os fármacos candidatos a pedidos de bioisenção. Esta RDC define os critérios e procedimentos a serem seguidos para a substituição do teste de bioequivalência por testes de perfil de dissolução, para medicamentos sólidos orais de liberação imediata e rápida dissolução *in vitro* formulados com excipientes que não apresentam impacto sobre a biodisponibilidade.

Segundo a RDC 37 de 2011, a bioisenção é basicamente a aceitação regulatória de estudos *in vitro* em lugar dos estudos *in vivo* para comprovação de bioequivalência, ou seja, é a comprovação de equivalência terapêutica com base somente na comprovação de equivalência farmacêutica, sem a necessidade de estudos de bioequivalência. Ficam isentos, portanto, medicamentos que estão prontamente disponíveis para serem absorvidos ou diretamente administrados na circulação sanguínea. Esta resolução lista como medicamentos isentos de testes de bioequivalência:

- soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo) que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador;

- pós para reconstituição que resultem em soluções aquosas orais ou parenterais;

- medicamentos de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos, que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador.

Contudo, simultaneamente a publicação da RDC 37 de 2011 houve também a aceitação de bioisenção fundamentada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) através da Instrução Normativa nº 04 de 2011, que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências. Este sistema, inicialmente proposto por Amidon e colaboradores em 1995,

classifica um fármaco de acordo com sua solubilidade e permeabilidade em quatro classes, conforme quadro 1.

Quadro 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Classe I	Classe II
Elevada Solubilidade	Baixa Solubilidade
Elevada Permeabilidade	Elevada Permeabilidade
Classe III	Classe IV
Elevada Solubilidade	Baixa Solubilidade
Baixa Permeabilidade	Baixa Permeabilidade

Fonte: Adaptada de Amidon e colaboradores, 1995.

Estes autores partem da premissa de que a solubilidade e a permeabilidade gastrintestinal são características específicas do fármaco e propõem que se pode prever, com um maior grau de assertividade, que variáveis como formulação, presença de alimentos e esquema de dosagens influenciarão a absorção oral do fármaco de forma diferente dependendo da classificação proposta.

Como abordado no início deste trabalho, a absorção oral de um medicamento e, desta forma, sua biodisponibilidade, é dependente da solubilidade aquosa e permeabilidade gastrintestinal, sendo afetado principalmente pela degradação e dissolução do mesmo. Estes fatores são determinados por características do fármaco em si; da formulação e, portanto, de seus excipientes, forma farmacêutica e processo de fabricação; e por características do indivíduo sejam elas fisiológicas, genéticas ou patológicas.

Excluindo-se as características do indivíduo, a combinação do SCB com a dissolução do medicamento tem “o propósito de fornecer uma ferramenta regulatória que substitua determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, o que reduziria a exposição de voluntários sadios aos fármacos candidatos ao teste de bioequivalência e os custos e tempo necessários aos processos de desenvolvimento de produtos farmacêuticos” (BONAMICE, 2009).

Assim, como apontado por Dressman (1998) e Kassin (2003) (apud SOUZA, 2007) o “SCB pode auxiliar na previsão da absorção *in vivo* e identificar se a biodisponibilidade de determinado produto farmacêutico é sensível a alterações do processo produtivo, dos constituintes da formulação ou da concentração do fármaco”.

1.5 Registro e Pós – Registro de Genéricos e Similares

Houve basicamente duas resoluções regulamentadoras de medicamentos similares e duas de medicamentos genéricos, em 2003 e 2007. A mais recente dispõe sobre os requisitos e procedimentos a serem adotados pelas empresas no momento do registro e renovação, e sobre os centros de estudo de equivalência farmacêutica e de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, habilitados e certificados, respectivamente, pela ANVISA.

De acordo com a RDC 16/2007, que aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos, no momento de registro de um medicamento genérico, são requeridos diversos documentos que comprovem a autenticidade e qualidade da empresa, como a Autorização de Funcionamento e o CBPFC, e que descrevam em detalhes toda a etapa de produção, formulação e controle em processo. Serão necessários ainda, relatórios de controle de qualidade de matérias primas e laudo analítico do fármaco emitido por seu fabricante. Para os fármacos, serão aceitos no máximo três fabricantes e para todos eles deverão ser apresentados os dados gerais da empresa fabricante e informações acerca da síntese, métodos analíticos adotados, quantificação e limites dos principais contaminantes, teores dos estereoisômeros (para fármacos que apresentam quiralidade), metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos do fármaco. Com relação à equivalência terapêutica, todos os testes são realizados comparando-se o medicamento requerente do registro com o respectivo referência comercializado no país, podendo-se utilizar, na ausência deste, medicamento referência importado. Para comprovação, os seguintes documentos são requeridos: relatório e certificado de equivalência farmacêutica, emitido por centro de estudo de equivalência farmacêutica habilitado pela ANVISA, e de bioequivalência, emitido por centro de estudo de bioequivalência certificado pela ANVISA.

Para os medicamentos similares regulamentados pela RDC 17/2007, que aprovar o regulamento técnico, para registro de medicamento similar, as medidas antecedentes ao registro, bem como os documentos necessários ao mesmo, são idênticas aos necessários para registro de medicamento genérico. A única diferença é que para similares não há limite de três fabricantes fornecedores do fármaco. Como medida pós-registro, tanto genérico quanto similar devem apresentar Relatório semestral de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossuppressores, nas formas farmacêuticas não isentas do estudo de bioequivalência, fornecido pela empresa detentora do registro.

Já para a renovação do registro, ambos devem apresentar cópia do CBPFC atualizado emitido pela ANVISA para a linha de produção na qual o medicamento objeto de renovação de registro é fabricado, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC; listagem de todas as alterações, inclusões e/ou notificações pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia da publicação do DOU ou, na ausência, cópia do protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s); para medicamentos importados, ambos devem apresentar cópia do CBPFC atualizado emitido pela ANVISA para a linha de produção da empresa responsável pela etapa de embalagem, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária, mas somente para genéricos é exigido Cópia dos laudos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico de três lotes importados realizados pelo importador no Brasil, enquanto que para similares pode ser apresentado somente o comprovante do pedido de inspeção sanitária, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante; Relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica.

Quanto à necessidade de estudos de equivalência terapêutica para renovação do registro, tanto o genérico quanto o similar não necessitam de novos testes de bioequivalência, salvo algumas exceções para os medicamentos genéricos:

- Quando o registro for concedido com base em estudo de bioequivalência com medicamento de referência não comercializado no País o teste de bioequivalência deve ocorrer com o medicamento de referência comercializado no País;
- Quando houver evidência clínica de que o medicamento genérico não apresenta equivalência terapêutica em relação ao medicamento de referência;
- Quando houver evidência documentada de que o medicamento genérico não é bioequivalente em relação ao medicamento de referência;
- Quando houver risco de agravo à saúde;
- Quando houver alterações, inclusões e/ou notificações pós-registro no medicamento que justifiquem nova comprovação de intercambialidade.

Para similares, portanto, não há necessidade de realizar novos testes de biodisponibilidade relativa, mesmo quando para o registro foi utilizado como referência um medicamento não comercializado no país, além disso, não há risco de cancelamento do registro. Isto mostra que genéricos são mais regulados que similares e, portanto, deveriam ser, inclusive, mais confiáveis que estes.

Atualmente, quanto às alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro, de acordo com a RDC 73, de 7 de abril de 2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

Até 31 de janeiro de 2017, estava facultado às empresas o protocolo de novas petições de mudanças pós-registro nos termos da RDC nº 48, de 06 de outubro 2009, que dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências, e da Instrução Normativa nº 11, de 06 de outubro de 2009, que dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 48 de 6 de outubro de 2009, ou da RDC nº 73, de 07 de abril de 2016, de acordo com as normas da RDC 121, de 4 de novembro de 2016, que altera a RDC nº 73, de 2016.

1.6 Farmacovigilância e NOTIVISA

A Farmacovigilância é a vigilância pós-comercialização de medicamentos, criada para detectar, avaliar, compreender e prevenir os riscos de efeitos nocivos decorrentes do uso de medicamentos. Surgiu em meados da década de 60 impulsionada por respostas indesejáveis após uso de medicamentos, com contribuição marcante do trágico episódio da talidomida (MORO, 2017). Até este momento, não havia coleta sistemática de notificações de eventos adversos aos medicamentos, estes casos eram comumente reportados a revistas médicas (GOMES; REIS, 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), reação adversa a medicamento (RAM), é “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade” (OPAS, 2011).

Os critérios para definição de gravidade da reação adversa foram determinados pela OMS, que definiu como reação adversa grave aquela que pode resultar em morte, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, anomalia congênita, incapacidade persistente ou significativa e efeito clinicamente importante. Qualquer reação adversa que não se enquadre nestas é considerada não grave. Além disso, reações adversas

graves e reações não descritas ou pouco conhecidas merecem atenção especial e constituem o principal interesse da farmacovigilância. (FIGUEIREDO, 2005).

Em todos os sistemas ou programas de farmacovigilância, são fundamentais: a fonte ou fontes de informação sobre as reações adversas (entrada de dados), o procedimento de análise desta informação e a comunicação dos resultados aos interessados (GOMES; REIS, 2011). Os dados utilizados na farmacovigilância são colhidos de duas formas: através de notificações espontâneas, que ocorrem por meio do preenchimento de um formulário de notificação (fornecido pela ANVISA) por profissionais de saúde, ou através de notificações ativas, que ocorrem na forma de revisões dos prontuários e entrevistas com pacientes e/ou prescritores (OLIVEIRA, 2013).

No Brasil, as notificações espontâneas de suspeitas de eventos adversos, inefetividade terapêutica (redução ou falta do efeito clínico esperado do medicamento) e queixas técnicas (notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relativo a aspectos técnicos ou legais) relacionadas com os produtos sob vigilância sanitária, podem ser registradas em um sistema informatizado na plataforma web, o NOTIVISA. Podem utilizar e alimentar o sistema, após cadastro de acordo com a categoria do notificante, os profissionais de serviços de diversos órgãos sanitários e instituições de saúde, tais como: hospitais, clínicas, hemocentros, laboratórios, Centros de Integração e Apoio ao Trabalhador (CIAT), ANVISA, Vigilâncias Sanitárias estaduais e municipais, Secretarias de Estado e Municipais de Saúde e Laboratórios de Saúde Pública (LACEN). Universidades e centros de pesquisa, e profissionais que atuam em drogarias, farmácias, empresas detentoras de registro de produtos sob vigilância sanitária (fabricantes, importadores e distribuidores) e profissionais de saúde liberais (sem vínculo com empresas ou instituições) também podem notificar (OLIVEIRA, 2013).

Ao notificar uma reação adversa ou ineficácia terapêutica é necessário informar dados que permitam identificar de forma padronizada a RAM e sua gravidade, o princípio ativo, e o nome e fabricante do medicamento notificado. Informações adicionais relativas à hospitalização, ao paciente e aos possíveis interferentes do caso reportado, também são necessárias para a investigação pormenorizada do avaliador da instituição de vigilância sanitária competente.

O NOTIVISA, portanto, é utilizado como ferramenta de controle pós-uso (VIGIPOS) por órgãos estaduais e municipais de vigilância sanitária que poderão: obter informação necessária para a retroalimentação dos processos de revalidação de registros de produtos e certificação de Boas Práticas de Fabricação de Produtos, publicar alertas, retirar produtos do

mercado e inspecionar empresas, assim como estabelecer procedimentos do setor regulador para redução de risco sanitário nas investigações de agravos .

Neste contexto, o banco de dados do NOTIVISA do período de 2008 a 2013, cedido pela ANVISA ao Observatório em Saúde da UFRJ, mostra – se útil como possível instrumento de investigação a suspeita de inequivalência dos medicamentos genéricos. Para isso, a partir dele, foram analisadas todas as notificações de ineficácia/inefetividade terapêutica e as notificações referentes a dois medicamentos, escolhidos como exemplos de estudo, varfarina (baixo índice terapêutico) e enalapril (amplo índice terapêutico).

A concentração terapêutica situa-se entre as concentrações geradoras de efeito mínimo eficaz (limite mínimo) e efeito tóxico (concentração máxima tolerada, limite máximo). A relação entre as concentrações terapêuticas e tóxicas é chamada índice terapêutico do fármaco. Medicamentos com amplo índice terapêutico apresentam uma ampla faixa de concentração que leva ao efeito requerido, pois, as concentrações potencialmente tóxicas excedem nitidamente as terapêuticas, esta faixa de concentração é denominada janela terapêutica. Muitos fármacos apresentam uma estreita janela terapêutica, por apresentarem uma pequena diferença entre as concentrações terapêuticas e tóxicas. (PORTAL EDUCAÇÃO, 2018). A varfarina foi escolhida dentre os fármacos de baixo índice terapêutico e o enalapril dentre os de amplo índice terapêutico porque se apresentam em uma única forma farmacêutica (comprimidos), são constantes da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e amplamente utilizados ao tratamento de distúrbios da coagulação e hipertensão, respectivamente. Além disso, foi escolhido um fármaco de amplo índice terapêutico e um de baixo índice terapêutico para uma análise comparativa de notificações, por haver maior possibilidade de notificações de reações adversas ou inefetividade para estes medicamentos, visto que apresentam estreita margem de segurança (a dose terapêutica é próxima da tóxica).

A necessidade de o fármaco escolhido para o estudo se apresentar somente na forma farmacêutica sólida se deve ao fato de não haver discriminação da forma farmacêutica do produto notificado, então a claritromicina, por exemplo, que também possui estudos de equivalência e seria uma boa candidata ao estudo, não pode ser utilizada porque possui diversas apresentações (solução injetável, suspensão oral, comprimido de liberação imediata e de liberação prolongada) e algumas delas produzidas por um mesmo fabricante impossibilitando a triagem da forma farmacêutica.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a frequência de notificações de suspeita de ineficácia e reações adversas a medicamentos genéricos, similares e referência no NOTIVISA.

2.2 Objetivos Específicos:

- Determinar a frequência total de notificações de suspeita de ineficácia registradas no banco NOTIVISA quanto à gravidade da reação adversa para genérico, similar e referência.
- Determinar a frequência de notificações de suspeita de reação adversa a medicamentos relacionada aos fármacos varfarina e enalapril com foco em sua ocorrência com medicamentos genéricos, similares e referência.

3. METODOLOGIA

Para obtenção dos dados do banco, foi necessária, inicialmente, a contextualização com as variáveis de exportação do NOTIVISA (códigos ou abreviações das informações requeridas pelo sistema) através de uma tabela concedida com o mesmo pela ANVISA. O passo seguinte foi determinar os parâmetros a serem utilizados em todas as análises.

Foi possível constatar que uma única notificação pode conter mais de uma entrada (ou registro), diferentes entre si, ou quanto ao evento propriamente dito (Descrição WHO ART do evento) ou quanto a sua gravidade, portanto, a notificação decorrente do uso de um medicamento por determinado indivíduo pode gerar mais de um registro. Neste último caso, durante a análise das notificações de ineficácia, foi observado que havia muitos dados em duplicata devido à notificação de diferentes gravidades para um mesmo produto e um mesmo desfecho (ineficácia), o que é compreensível considerando-se a situação clínica do paciente, que pode estar, por exemplo, hospitalizado ou em estado crítico e, desta forma a não efetividade do medicamento pode gerar efeitos clínicos importantes e que ponham em risco a vida do paciente ou prolongue a hospitalização.

3.1 Análise das notificações de ineficácia/inefetividade terapêutica:

Os casos de ineficácia foram registrados nos campos relativos ao Código e Descrição WHO – ART do evento de diferentes maneiras: inefetividade de medicamento, ineficácia, inefetividade inesperada do medicamento, inefetividade da droga, medicamento inefetivo e inefetividade, mas todos foram contabilizados unicamente como notificação de ineficácia. Dentro deste grupo foram selecionadas as notificações de acordo com o Código de Gravidade da RAM, definida conforme o quadro abaixo:

Quadro 2: Classificação – Gravidade das RAM segundo NOTIVISA

Código da Gravidade	Descrição da Gravidade
1	Óbito
2	Ameaça a vida
3	Motivou ou prolongou a hospitalização
4	Anomalia Congênita
5	Incapacidade persistente ou significativa
6	Efeitos clinicamente importantes
7	Nenhuma das anteriores (Não Grave)

3.2 Obtenção das Notificações de Medicamentos do Banco de Dados:

Após pesquisa prévia na Lista de Medicamentos Genéricos já Registrados na ANVISA, atualizada até o Diário Oficial da União de 30/06/2017, e na Lista de Preço de Medicamentos emitida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em parceria com a ANVISA, foram obtidos o nome do medicamento referência, os nomes dos medicamentos similares e os fabricantes dos medicamentos genéricos. Os nomes comerciais e fabricantes constantes destas listas foram definidos como padrões, portanto, qualquer outro nome comercial ou fabricante será automaticamente excluído do estudo.

Para a obtenção das notificações, os dados relativos ao princípio ativo e ao nome comercial do medicamento suspeito foram selecionados no banco de dados e copiados para uma outra planilha Excel[®], onde foram analisadas.

- Varfarina:

No banco de dados, foi necessário selecionar todas as denominações do princípio ativo contidas neste campo de diferentes formas - varfarina sódica, varfarina, VARFARINA e varfarina 5mg - e todas as denominações de nome comercial – Warfarin[®], Coumadin[®], Marevan[®], Marfarin[®], inclusive o termo genérico varfarina ou varfarina sódica – excluindo depois todos os termos já contemplados na pesquisa pelo nome do princípio ativo para descartar as entradas que já foram obtidas, de forma a obter todos os registros relacionados a este princípio ativo, mas sem repetição de dados.

- Maleato de Enalapril

As seguintes denominações de princípio ativo foram selecionadas no banco de dados: ENALAPRIL, enalapril 10 mg, ENALAPRIL E DIURÉTICOS, enalaprilato e maleato de enalapril. Já para as denominações de nome comercial foram selecionados os seguintes termos: Renapril[®], Pressomede[®], Sanvapress[®], Venalapril[®], Renopril[®], Pyltec[®], Enalamed[®], Cardionato[®], Eupressin[®], Glioten[®], Pressel[®], Enalabal[®], Hipertin[®], Renitec[®], Enalprin[®], Enaprotec[®], Flossotec[®], Vasopril[®], Pressotec[®], Renipress[®], Angiopril[®], Malena[®], Enatec[®], Renalapril[®], Enaplex[®], Enalpress[®], Enalprin[®], Enalabal[®], Pressel[®] e Enalatec[®], inclusive o termo genérico enalapril e maleato de enalapril, excluindo depois todos os termos já contemplados na primeira seleção para descartar as entradas que já foram obtidas pela pesquisa no campo relativo ao princípio ativo, de forma a obter todos os registros relacionados ao mesmo.

3.3 Determinação da Frequência de Notificações:

A partir desta triagem foi possível determinar a frequência de notificações para os três tipos de medicamentos - referência, similar e genérico - separando-os, inclusive, de acordo com o laboratório fabricante, identificados neste trabalho por meio de variáveis para preservação dos mesmos.

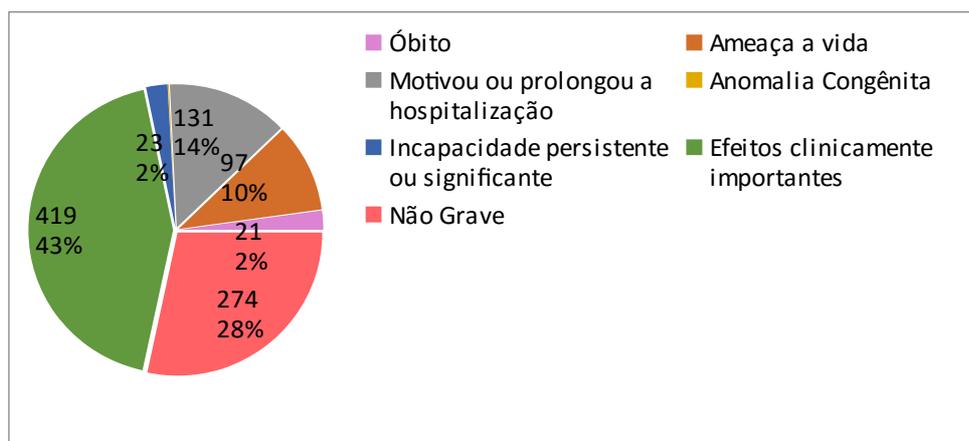
No campo de preenchimento do nome comercial do produto foram selecionados e quantificados os registros para medicamento referência, similares e genéricos. A identificação dos medicamentos genéricos foi realizada selecionando-se a denominação genérica no campo do nome comercial do produto e então o fabricante no campo relativo a razão social. Em cada seleção era separado no campo descrição WHO-ART do evento as notificações de ineficácia e no campo relativo à gravidade do evento as notificações para cada categoria de gravidade das reações adversas a medicamentos. Os registros para medicamentos de marca em que não havia preenchimento dos campos relativos ao fabricante, mas continham o nome comercial também foram incluídos, por considerar que o notificador não teria motivo plausível para identificar um medicamento genérico com nome comercial ou trocar os nomes dos medicamentos de marca.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise geral de casos de ineficácia registrados no NOTIVISA

Houve 966 registros de ineficácia terapêutica em todo o banco NOTIVISA e todos estes dados foram então analisados quanto à gravidade do evento adverso (Figura 2).

Figura 2: Frequência de Ineficácia por Gravidade da RAM.



Percebe-se neste gráfico que as notificações de ineficácia que geraram respostas de gravidades 1, 2 e 3 correspondem a 26% das notificações e que as que geraram desfechos mais brandos, de gravidade 6 e 7, correspondem a mais de 70%.

A quantificação de notificações de ineficácia de todos os princípios ativos distinguindo genéricos, similares e referência não pôde ser realizada por não haver um campo específico para esse tipo de identificação; não ser possível identificar ou filtrar pela forma farmacêutica, para limitar-se às notificações que serão de fato avaliadas; e por não ser possível utilizar o fabricante como critério, visto que uma empresa pode fabricar mais de um tipo de medicamento para o mesmo princípio ativo, ou seja, pode produzir o similar e o genérico de um dado princípio ativo.

Se fosse possível delimitar os três tipos de medicamentos no banco de dados utilizado o resultado obtido para relatos de ineficácia (Figura 2) seria de extrema relevância ao controle em saúde, visto que uma parcela representativa deles prolongou a hospitalização ou foi uma ameaça a vida (14% e 10% respectivamente).

Considerando-se somente os fatores relacionados ao medicamento, sabe-se que embora todas as alterações no processo de produção e controle de um medicamento devam ser documentadas e notificadas a ANVISA, que determina se a inclusão ou alteração necessitará de novos testes de qualidade, e neste caso não considerando a equivalência por referir também

ao referência, não é impossível que ocorram sem serem notificadas. E podem ser provenientes de alterações no processo do fornecedor de matéria-prima gerando produtos de degradação, intermediários ou alterações físico-químicas não detectáveis por ensaios padrão ao controle de qualidade da indústria, ou alterações no processo de fabricação do próprio medicamento. Exemplos de casos como estes podem ocorrer e quando são detectados são também devidamente punidos pela ANVISA. Foi o que ocorreu em fevereiro de 2015 com um produto antibiótico da EMS fabricado desde 2013 por ter sido constatado a alteração na síntese de um dos insumos farmacêuticos e a utilização de um excipiente diferente do aprovado pela ANVISA. Neste caso, passaram-se dois anos de comercialização do medicamento até que a falha fosse percebida e pode ter resultado em ineficácia ou em reações adversas ao medicamento (JORNAL EXTRA, 2015).

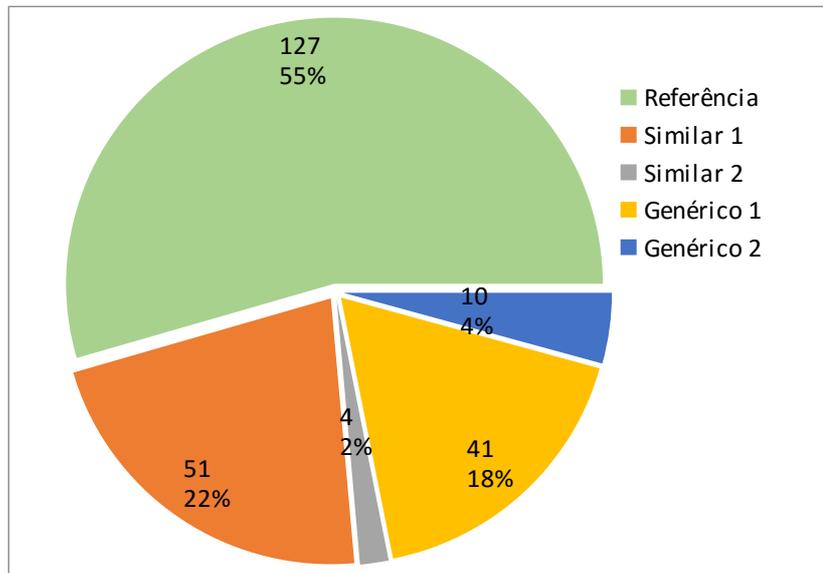
4.2 Varfarina

Apesar da existência de Manuais Informativos, disponíveis no site da ANVISA, para orientar o correto preenchimento do formulário de notificação, durante a análise do banco de dados foram observadas falhas de preenchimento que comprometeram o aproveitamento das informações contidas nele.

O número de entradas do banco de dados que foi excluído da análise foi calculado após busca de medicamentos sem preenchimento: do nome comercial do medicamento suspeito e razão social do fabricante; de razão social não pertencente à lista de nomes comerciais padronizados; medicamentos de nome comercial não constante na lista padrão de nomes comerciais; medicamentos preenchidos com o termo genérico no campo de nome comercial e sem informação da razão social do fabricante. Sem a presença de ao menos um desses dados é impossível definir se o medicamento é genérico, similar ou referência e por este motivo, será demonstrado em todos os resultados o percentual de entradas do banco de dados não incluídas na análise.

Foram encontradas 355 notificações para a varfarina, das quais 120 (33,8%) foram descartadas. Já para a frequência de notificações, mais da metade foi atribuída aos medicamentos referência, havendo também diferença para similares e genéricos entre os fabricantes (Figura 3).

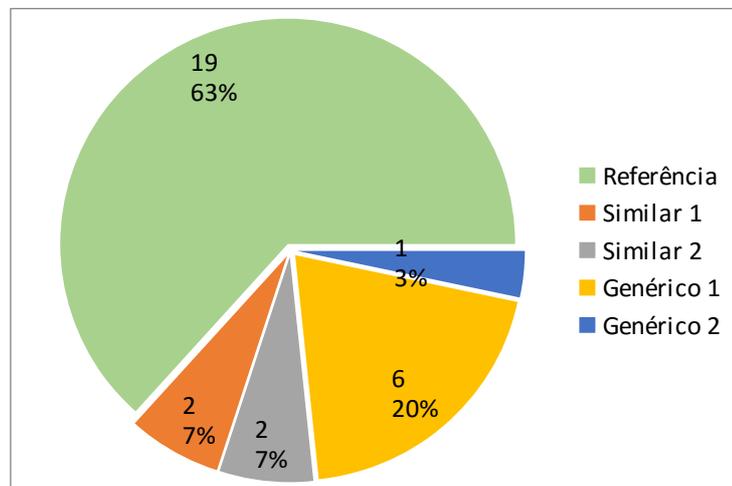
Figura 3: Frequência de notificações de RAM – Varfarina



A varfarina, um fármaco de baixo índice terapêutico e, portanto, de grande potencial em causar efeitos adversos ou ser ineficaz, não possui muitos laboratórios produtores e apresenta grande variação nos preços entre eles, segundo a Lista de Preço de Medicamentos emitida pela CMED: o medicamento referência de 5 mg contendo 30 comprimidos pode ser comercializado com preço máximo ao consumidor e taxa de 19% de ICMS por R\$20,21, um dos similares, entretanto, pode ser comercializado por R\$36,97 enquanto que o outro similar por R\$18,60, dentre os genéricos os preços são semelhantes, R\$13,06 para um fabricante e R\$11,36 para outro. Por não haver dados comprobatórios de consumo no setor público e privado, não é possível relacionar a maior frequência de notificações para o referência com um maior consumo do mesmo. Mas como o preço do medicamento é um dos fatores determinantes, a escolha de medicamentos genéricos, tanto pela população como pela saúde pública em seus processos de licitação, seria esperado haver maior notificação para medicamentos genéricos. Apesar disso, o medicamento mais caro dentre os cinco citados foi o que apresentou a segunda maior frequência de notificações.

Quanto à ineficácia terapêutica, 63% das notificações foram provenientes do uso de medicamentos referência. Os genéricos, neste caso, contribuíram juntos para quase 25% das notificações de ineficácia, havendo nenhuma diferença entre os dois fabricantes de similares, o que não ocorreu com os genéricos, já que um fabricante foi responsável por 20% das notificações e o outro por somente 3% (Figura 4).

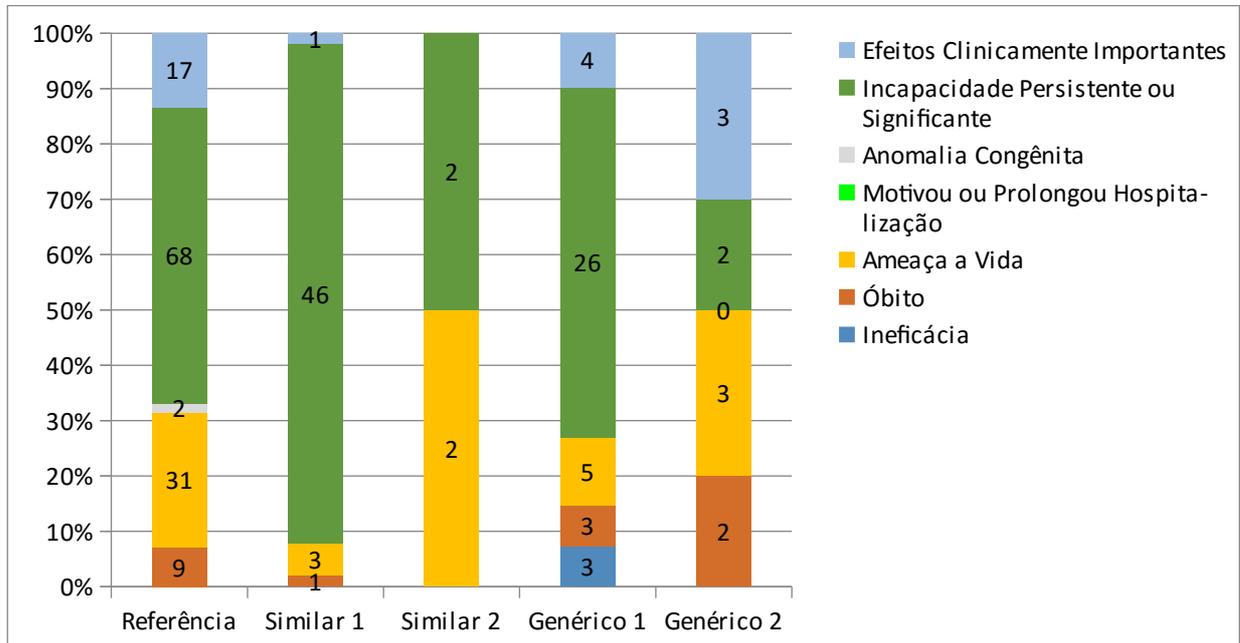
Figura 4: Frequência de notificações de Ineficácia/ Inefetividade Terapêutica para a varfarina entre referência, genéricos e similares e entre seus fabricantes.



Comparando-se os cinco medicamentos quanto à gravidade (Figura 5), percebe-se uma distribuição proporcional entre estes para as RAM de gravidade 6 e 7, e uma contribuição significativa de RAM de gravidade 3 nas notificações do medicamento referência. Neste último caso, para algumas das notificações, principalmente aquelas decorrentes de ineficácia, houve emissão de alerta de monitorização e análise de lotes de retenção (reproduziram resultados satisfatórios) por parte da entidade de fiscalização competente (informações do banco de dados).

A ampla faixa de aprovação de bioequivalência permite que mesmo entre os medicamentos aprovados haja variação de sua biodisponibilidade, seja entre tipos de medicamentos (referência, similar e genérico), seja entre marcas de medicamentos, podendo gerar efeitos e respostas, de fato, diferentes entre si. A aprovação de um genérico por teste de bioequivalência só comprova intercambialidade entre este genérico específico da empresa X com o medicamento de referência. A realização do mesmo teste entre dois genéricos não garante que seja verificada bioequivalência (RUMEL, 2006). Portanto, não é aconselhável iniciar um tratamento com um tipo de medicamento (referência, similar ou genérico) ou um determinado produto e depois trocá-lo, pois a resposta e a tolerância ou toxicidade poderão não ser as mesmas, exigindo novo período de adaptação e ajuste ou colocando o paciente em risco. Este mesmo raciocínio deve ser seguido principalmente no uso de fármacos de baixo índice terapêutico e psicoativos, como demonstrado em estudos com carbamazepina e ácido valpróico pela recorrência de crises convulsivas e epiléticas, e com diazepam pelas diferenças farmacocinéticas ao medicamento de marca (BARACHO, 2008).

Figura 5: Distribuição das Reações Adversas ao Medicamento por gravidade entre os medicamentos referência, similares e genéricos da varfarina.



Os profissionais da saúde devem estar atentos para esse fato, pois a prescrição por nome genérico não garante a continuidade do tratamento com o mesmo produto, o que torna crucial que os responsáveis por compras em hospitais públicos, obrigados a comprar lotes de medicamentos pelo menor preço, avisem ao corpo clínico da troca de empresa fornecedora e mantenham um estoque estratégico para pacientes com doenças crônicas que apresentem problemas que possam ser atribuídos à troca do medicamento ou que façam uso de medicamentos de baixo índice terapêutico (medida relevante em hospitais psiquiátricos) (RUMEL, 2006).

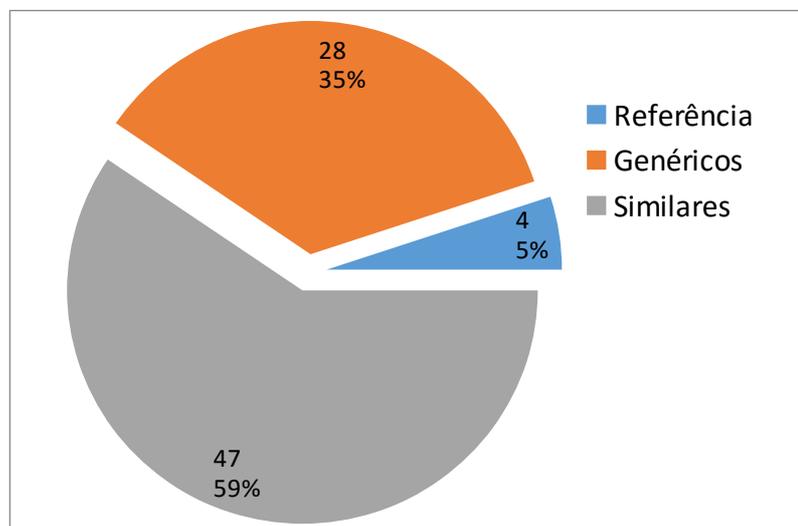
Apesar da existência de alguns estudos indicativos de bioinequivalência entre genéricos e referência, sabe-se que a variação da resposta interindividual é marcada por diversos fatores que podem ser decorrentes do fármaco, da formulação, do processo de fabricação e da própria variabilidade genética. Foi pensando na variabilidade interindividual que o *Health Canada* (Ministério da Saúde Canadense) decidiu reduzir a margem de variação aceitável entre os parâmetros a serem comparados nos estudos de bioequivalência de medicamentos de baixo índice terapêutico para 90% a 110% (WELAGE, 2001). Contudo, membros da *Canadian Society for Pharmaceutical Sciences*, sugerem testes desses medicamentos sob condições clínicas e não em jovens saudáveis, como usualmente ocorre nos

testes de biodisponibilidade relativa, para avaliar com maior precisão as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas das formulações (PALYLYC-COLWELL, 1998).

4.3 Enalapril

Foram encontrados, no total, 128 registros, dos quais 49 foram descartados da análise - dentre estes, 2 foram de Captopril® com descrição ATC de enalapril. O percentual de dados excluídos da análise para o enalapril, portanto, foi de 38,28%, dos quais 61,2% não continham identificação do produto tanto no campo do nome do produto quanto no campo de identificação do fabricante e 16,6% eram genéricos sem preenchimento da razão social do fabricante. Quanto às notificações de RAM pode-se observar a maior contribuição dos medicamentos similares (Figura 6) em contraste com a elevada frequência de registros encontrada para o referência da varfarina, mas também uma distribuição heterogênea entre os fabricantes, havendo maior quantidade de registros para o genérico 2 e similares 1 e 2 (Figura 7).

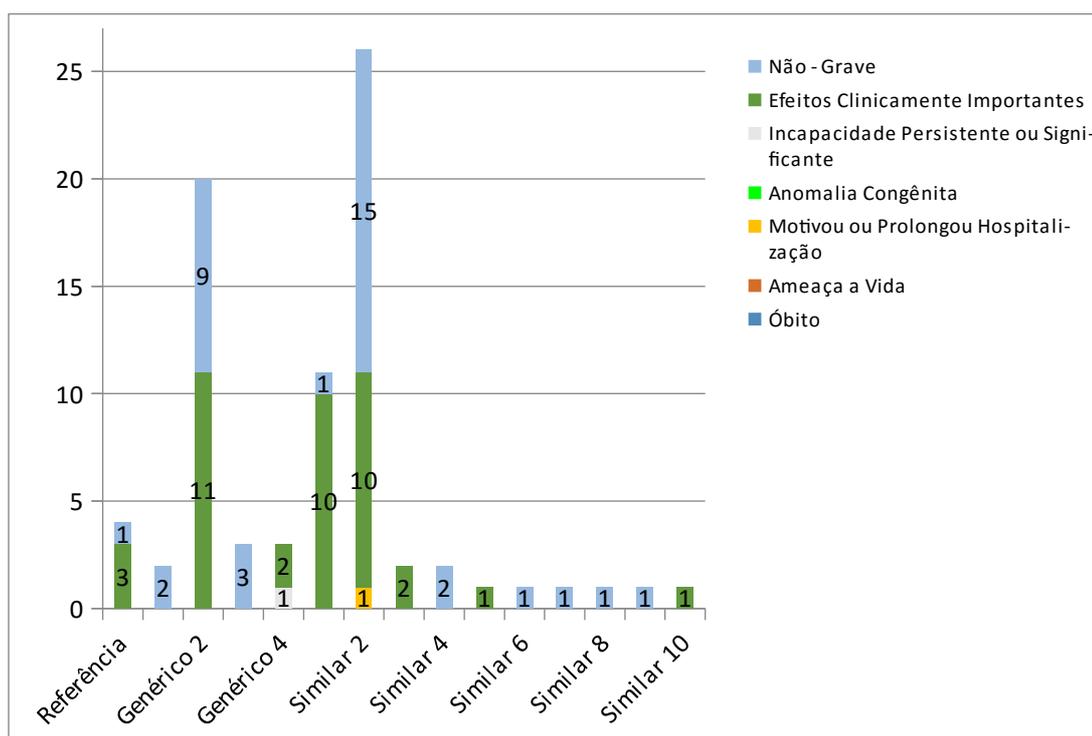
Figura 6: Frequência de notificações de RAM – Enalapril



Neste contexto, foi de grande importância os estudos de Helfer e colaboradores (2012) e Blatt e colaboradores (2012) em que são mostrados a disponibilidade e preço de medicamentos para doenças crônicas e a capacidade de identificação e aceitação de medicamentos genéricos pela população do município de Tubarão em Santa Catarina. Em seu estudo, Helfer (2012) mostra que não foram encontrados medicamentos referência no setor público de saúde de seis cidades do Rio Grande do Sul e que para os sete medicamentos

disponíveis para tratamento da hipertensão arterial sistêmica, mais de 60% foram similares frente a menos de 20% de genéricos, o que pode se refletir no menor número de notificações relacionados ao referência.

Figura 7: Distribuição das Reações Adversas ao Medicamento por gravidade entre os medicamentos referência, similares e genéricos do enalapril.



Em estudo comparando os valores de extensão de absorção (ASC_{t_0}) de alguns produtos com o maleato de enalapril, Lopes (2010) demonstrou existir diferenças significativas entre vários produtos de intervalos de confiança fora dos limites de 80% a 125%. O que também foi observado na análise da velocidade de absorção entre os produtos ($C_{Máx}$), em que diversas combinações apresentaram intervalos de confiança fora dos limites estabelecidos. Esta variação pode ser explicada pela presença bem documentada de polimorfos e quiralidade do enalapril, comercializado em sua forma enantiomericamente pura (RIO, 2009), pois como citado anteriormente, não há limite de fabricantes da matéria – prima utilizada para fabricação de medicamentos similares como ocorre com os genéricos (RDC17/2007).

Comparando-se as legislações que regulamentam o registro e renovação de medicamentos referência e similares, observa-se que o medicamento genérico possui maior limitação a quantidade de fabricantes do fármaco enquanto que o similar não possui nenhuma.

Maior exigência também é atribuída ao genérico quanto à necessidade de novos testes de bioequivalência no momento da renovação de registro, pois são reanalisados sempre que há evidências, clínicas ou documentadas, de inequivalência terapêutica com o referencial ou de risco à saúde e quando há alterações pós – registro que justifiquem novos testes. Os similares, entretanto, são novamente analisados somente neste último caso. Sabendo-se que o processo de produção, tanto das matérias-primas quanto do medicamento, não é imutável e que descobertas em torno da estabilidade de compostos químicos são constantemente publicadas, a probabilidade de ocorrerem falhas na qualidade é maior para medicamentos similares, tornando infundada a desconfiança generalizada para medicamentos genéricos, porque por mais que haja estudos que comprovem a inequivalência terapêutica para alguns fármacos, grande parte deles é realizado somente entre genérico e referencial.

Como discutido por Kesselheim (2008), a opinião desfavorável aos genéricos “não mudou ao longo de muito tempo, visto que entre os editoriais publicados entre 2000 e 2008, 6 de 14 (43%) expressaram uma visão negativa da substituição”. Porém, a prescrição de medicamentos genéricos no país aumentou 65% de 2015 a 2018. Mais baratos, esses medicamentos foram prescritos em 34% das 115 milhões de receitas médicas emitidas entre fevereiro de 2017 e fevereiro de 2018. De acordo com o presidente da Anvisa, Jarbas Barbosa, os genéricos corresponderam a mais de 70% das 4,3 bilhões unidades farmacológicas produzidas no ano de 2017 (TRIBUNA DE ITUVERAVA, 2018).

Com relação a confiança da população nos medicamentos genéricos, em pesquisa realizada com a população de Tubarão por Blatt (2012), 76,9% dos entrevistados acreditavam que estes têm o mesmo efeito que os de marca e quase 90% dos que utilizaram os genéricos afirmaram ter ficado satisfeitos com o resultado. Além disso, 76,5% aceitariam a troca pelo genérico realizada pelo farmacêutico, demonstrando que a não substituição é uma atitude tomada e estimulada principalmente pelos prescritores e profissionais de farmácias e drogarias. Isto mostra a importância da Farmacovigilância e da Assistência Farmacêutica como ferramentas de controle e garantia de qualidade contínua em medicamentos, pois permitem a detecção, identificação e notificação de desvios de qualidade e eventos adversos decorrentes do uso de medicamentos, possibilitando a análise e intervenção do órgão fiscalizador sobre um determinado medicamento ou fabricante.

5. CONCLUSÕES

Apesar de haver muitos estudos de equivalência terapêutica em outros países e de no Brasil esta preocupação e produção estar se iniciando agora, a grande maioria refere-se a medicamentos de uso crônico como hipertensão e doenças neurológicas, cobrindo uma parcela muito pequena de medicamentos disponíveis e comercializados. Além disso, não há consenso nos dados encontrados entre os diferentes estudos para um mesmo medicamento, o que aliado à imensa quantidade de medicamentos disponíveis ao comércio impede uma abordagem clara e ampla dos mesmos.

Como a partir de 2015 genéricos e similares passaram a ser medicamentos intercambiáveis com o de referência, fica claro a competitividade que se instalada a partir deste ano entre estes medicamentos, sendo os similares, mais passíveis de serem escolhidos pela população e prescritores por conta de sua propaganda. É necessário, portanto, que fique claro aos prescritores e farmacêuticos, principais multiplicadores de informações a população, os aspectos técnicos que diferenciam estes medicamentos, e que haja normas específicas de controle às possíveis fontes de agravo à qualidade de medicamentos.

Portanto, fica evidente o papel da Farmacovigilância também como reguladora ou fiscalizadora da qualidade de medicamentos genéricos, similares e referência. Neste sentido, se ela fosse ativa e corretamente empregada por todos os profissionais da saúde, continuamente, como um trabalho em conjunto, muito mais poderia ser obtido deste banco de dados e muito mais fácil seria o trabalho do órgão fiscalizador responsável no país, que não necessitaria, inclusive, justificar acusações infundadas aos medicamentos genéricos.

Considerando ainda que a propaganda farmacêutica faz-se presente e ativa em todos os estabelecimentos de saúde privados promovendo seus medicamentos e o sistema de bonificação, é aceitável supor que, na maioria dos casos, a não substituição ou a não prescrição de genéricos é uma decisão no mínimo, sujeita a este tipo de influência.

E, enfim, é importante e necessário o treinamento e a capacitação dos profissionais da saúde quanto à utilização do NOTIVISA, explorando, também, a relevância deste sistema para o controle e qualidade em saúde. Existem órgãos de controle, como o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), responsáveis pela análise de amostras provenientes de denúncias e fiscalizações de rotina, mas obviamente, não são capazes de analisar em quantidade significativa todos os produtos comercializados. Por este motivo, é necessário que todos os profissionais em saúde participem ativamente e em conjunto com o farmacêutico em medidas de controle e qualidade dos medicamentos. Como expectativa fica a

necessidade de trabalhos que consigam relacionar o consumo e as notificações de RAM para um determinado medicamento e a esperança de melhorias no Sistema de Notificação de Medicamentos e nos próprios notificadores.

REFERÊNCIAS

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. **A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability.** Pharm. Res., v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANVISA. IN 04 de 03 de agosto de 2011. **Dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/int0004_03_08_2011.html> Acessado em: 25 de janeiro de 2018.

ANVISA. IN 11 de 06 de outubro de 2009. **Dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 48 de 6 de outubro de 2009.** Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=77986>>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ANVISA. RDC 10, de 9 de março de 2010. **Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ANVISA. RDC 16 de 2 de março de 2007. **Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html>. Acessado em: 23 de agosto de 2014.

ANVISA. RDC 17 de 2 de março de 2007. **Aprova o Regulamento Técnico para registro de Medicamento Similar.** Disponível em: <<http://bibliofarma.com/rdc-no-17-de-02-de-marco-de-2007/>>. Acessado em: 23 de agosto de 2014.

ANVISA. RDC 31, de 11 de agosto de 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8>. Acessado em: 25 de janeiro de 2018.

ANVISA. RDC 35, de 15 de junho de 2012. **Dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3231220/RDC+35-2012+%28Norma+que+est%C3%A1+sendo+alterada%29.pdf/3396fe46-05b5-43a1-8592-4f97be4eb9b3>>. Acessado em: 25 de janeiro de 2018.

ANVISA. RDC 37 de 3 de agosto de 2011. **Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.** Disponível em: <http://www.sindifar.org.br/wp-content/uploads/2013/01/www.sindifar.org.br_files_legislacoes_Bioequival%C3%Aancia%20farmac%C3%AAutica_RDC%20n%C2%B0%2037%20-%20Bioisen%C3%A7%C3%A3o.pdf>. Acessado em: 25 de agosto de 2014.

ANVISA. RDC 48, de 6 de outubro de 2009. **Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências.** Disponível em: <<http://bibliofarma.com/rdc-no-48-de-6-de-outubro-de-2009/>>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ANVISA. RDC 58, 10 de outubro de 2014. **Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência.** Diário Oficial da União, n. 197, Seção 1, p. 659-660.

ANVISA. RDC 71 de 22 de dezembro de 2009. **Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0071_22_12_2009.pdf/84755241-6284-48f9-a446-ec9d34841622>. Acessado em: 25 de janeiro de 2018.

ANVISA. RDC 73, de 7 de abril de 2016. **Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.** Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc73.pdf>>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ANVISA. RDC 121, de 4 de novembro de 2016. **Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 07 de abril de 2016.** Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=56&data=07/11/2016>>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ANVISA. RDC 133 de 29 de maio de 2003. **Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências.** Disponível em: <http://www.lex.com.br/doc_359195_RESOLUCAO_N_133_DE_29_DE_MAIO_DE_2003.aspx>. Acessado em: 13 de julho de 2014.

ANVISA. RDC 134 de 29 de maio de 2003. **Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados.** Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_134_2003.pdf/6a92e720-cd6d-46f6-be4d-9379cee9cf15>. Acessado em: 25 de janeiro de 2018.

ANVISA. RDC 391 de 9 de agosto de 1999. **Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.** Disponível em:

<<http://www2.camara.leg.br/legin/marg/resolu/1999/resolucao-391-9-agosto-1999-371327-publicacaooriginal-1-anvs.html>>. Acessado em 13 de julho de 2014.

ANVISA. RDC 1.170, de 19 de abril de 2006. **Determina a publicação do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.** Disponível em:

<http://www.lex.com.br/doc_839912_RESOLUCAO_1170_DE_19_DE_ABRIL_DE_2006.aspx>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE KT, KATO KC, SILVEIRA GS, MACIEL NR, SPÓSITO PA, et al. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação.** Rev Panam Salud Publica. 2010; 28(6):480–92.

BARACHO, N.C.V.; ARRUDA, G. D. S.; ALVES, L. J.; CARNEIRO, M. F. S.; SIQUEIRA, M. T. G.; ARANGO, H. G.; REIS, J. M. **Bioequivalence study of four different trademarks of enalapril maleate in spontaneously hypertensive rats.** Acta Cirúrgica Brasileira, v.23, n.2, 2008.

BLATT, C.R.; TRAUTHMAN, S. C.; SCHMIDT, E. H.; MARCHESAN, S.; SILVA, L. M.; MARTINS, J. L. **Conhecimento popular e utilização dos medicamentos genéricos na população do município de Tubarão, SC.** Ciência & Saúde Coletiva, v.17 n.1, p.79-87, 2012.

BONAMICE, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções.** São Paulo, 2009. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas. USP, 2009.

BORGHERINI, G. **The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs.** Clinical Therapeutics, v.25, n. 6, 2003.

BRASIL. Lei n. 9787, 10 de fevereiro de 1999. **Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.** Disponível em:

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9787.htm>. Acessado em 9 de julho de 2014.

BUENO, M. M. **Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil.** São Paulo, 2005. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2005.

CORRAO, G; SORANNA, D.; MERLINO, L.; MANCIA, G. **Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study.** Eur. J. Clin. Inv., v.44, n.10, 2014.

FIGUEIREDO, P.M.; COSTA, A.A.; CRUZ, F.C.S.; MELO, J.R.R.; NOGUEIRA, M.S.; GÓES, T.P.A. **Reações Adversas a Medicamentos.** Rev. Fármacos e Medicamentos, São Paulo, v. 34, n. 6, p. 32-9, 2005.

GAUZIT, R; LAKDHARI, M. **Generic antibiotic drugs: Is effectiveness guaranteed?** Médecine et maladies infectieuses, v.42, 141–148, 2012.

GOMES, M. J. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Atheneu, 2011.

HELFER, A.P.; CAMARGO, A. L.; TAVARES, N. U. L.; KAVANOS, P.; BERTOLDI, A. D. **Capacidade aquisitiva e disponibilidade de medicamentos para doenças crônicas no setor público.** Rev. Panamericana Salud Publica, v.31, n.3, 225–32, 2012.

ISSE, K. F. **A Indústria Farmacêutica Nacional e a Importância dos Genéricos no seu Desenvolvimento.** Porto Alegre, 2011. Dissertação (Mestrado em Economia) - Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

JANNUZZI, A.H.L. **Proteção Patentária de Medicamentos no Brasil: Avaliação dos Depósitos de Patente de Invenção sob a Vigência da Nova Lei de Propriedade Industrial (9.279/96).** Rio de Janeiro, 2007. Dissertação (Mestrado) - Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca, 2007.

JORNAL EXTRA. Disponível em: <<https://m.extra.globo.com/noticias/economia/anvisa-proibe-venda-de-amoxicilina-rifamicina-da-marca-ems-15249388.html>> Acessado em: 15 de março de 2018.

KESSELHEIM, A. S.; MISONO, A. S.; LEE, J. L.; STEDMAN, M. R.; BROOKHART, A.; CHOUCRY, N. K.; SHRANK, W. H. **Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.** National Institute of Health, v.300, Dez. 2008.

LOPES, R.A.; NEVES, F.A.R. **Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril.** J.Bras. de Nef.; v.32, n.2, p.173-181, 2010.

MOREIRA, P. **Patenteabilidade de Inovações Farmacêuticas Incrementais no Brasil: Aceitá-las ou Proibi-las?.** Rev. da Associação Brasileira de Propriedade Intelectual, n. 108, p. 51-59, Set/Out 2010.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. **A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro. v.24, n.3, jul.-set. 2017, p.603-622.

NISHIJIMA, M. **Análise Econômica dos Medicamentos Genéricos no Brasil.** São Paulo, 2003. Tese (Doutorado em Economia) - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade, Universidade de São Paulo, 2003.

OLIVEIRA, J.R.; XAVIER, R.M.F.; SANTOS JÚNIOR, A.F. **Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 22, n. 4, p. 671-678, 2013.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2011. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas.** Washington, D.C.: OPAS, © 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico N° 5).

PALYLYC-COLWELL, E.; JAMALI, F.; DRYDEN, W.; FRIESEN, E.; KOVEN, S. et al. **Bioequivalence and Interchangeability of Narrow Therapeutic Range Drugs. Canadian Society for Pharmaceutical Sciences Discussion.** Jour. Pharmaceutical. Science, v.1, n.1, p.2-7, 1998.

PORTAL EDUCAÇÃO. **Índice Terapêutico.** Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/farmacia/indice-terapeutico/12481>>. Acessado em: 15 de março de 2018.

REQ232/2014, Comissão de Defesa do Consumidor. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=608012>>. Acesso em: 14 de setembro de 2014.

RIO, A. S. **Avaliação das Denúncias de Ineficácia Terapêutica de Medicamentos com Resultados Satisfatórios Realizados no INCQS no Período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2008.** Monografia submetida como requisito ao título de Especialista pelo Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro. INCQS, FIOCRUZ, 2009.

RODRIGUES WCV, SOLER O. **Licença compulsória do efavirenz no Brasil em 2007: contextualização.** Rev Panam Salud Publica. 2009;26(6):553–9.

RUMEL, D; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.A.M. **Intercambialidade de Medicamentos: Abordagem Clínica e o Ponto de Vista do Consumidor.** Rev. de Saúde Pública, v.40, 2006.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. **Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção.** Rev. Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 4, out./dez., 2007.

STORPIRTIS, S; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. E. M. **A Equivalência Farmacêutica no Contexto da Intercambialidade Entre Medicamentos Genéricos e de Referência: Bases Técnicas e Científicas.** Infarma, v.16, n. 9, p.51-56, 2004.

TRIBUNA DE ITUVERAVA. Disponível em: <<http://www.tribunadeituverava.com.br/edicao-3291-prescricao-de-genericos-aumenta-65-em-3-anos/>> Acessado em: 30 de novembro de 2018.

WELAGE, L.S.; KIRKING, D. M.; ASCIONE, F. J.; GAITHER, C. A. **Understanding the Scientific Issues Embedded in the Generic Drug Approval Process.** J. of the American Pharmacists Association, v. 40, n.6, 2001.