



# Medicamentos genéricos e similares x referência

Profa. Daniela Archanjo - Hosp. Estadual Mário Covas  
CRF 23.373

Dr. Fabiano de Almeida Costa - ICESP  
CRM-SP 172.174





## **Profa. Daniela Archanjo**

CRF 23.373

Farmacêutica Hospitalar e Clínica; Preceptora da Residência em Farmácia na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Professora de Farmácia Clínica e Hospitalar - FMABC

## **Dr. Fabiano de Almeida Costa**

CRM-SP 172.174

Residência em Oncologia Clínica pela Santa Casa de Belo Horizonte; Oncologista Clínico do Grupo de Câncer de Mama do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Centro de Oncologia Especializada (COE) de São José dos Campos

---

# Medicamento genérico: segurança e acessibilidade

## Regulamentação dos genéricos

---

Profa. Daniela Archanjo

Como uma maneira de oferecer medicamentos com qualidade e mais baratos, de forma que toda a população tenha acesso a tratamento completo e acessível, criou-se a Política Nacional de Medicamentos Genéricos, que foi implantada no país em 1999 com o objetivo também de estimular a concorrência comercial e melhorar a qualidade dos medicamentos. O processo de implementação dessa política permitiu a introdução e a discussão de conceitos nunca antes utilizados para o registro de medicamentos no país: biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica e medicamentos genéricos.<sup>1</sup>

O medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.<sup>2</sup> Os medicamentos podem ser divididos em três classes gerais: referência, genérico e similar. Medicamento de referência refere-se ao produto inovador, criado a partir de alguma nova substância sintetizada em laboratório, registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país após registro nos órgãos competentes de saúde, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.<sup>3</sup>

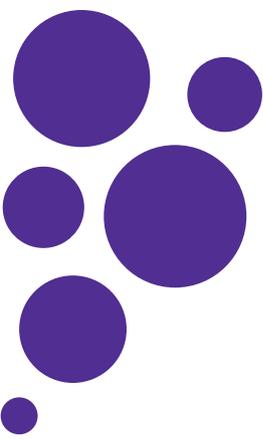
O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo – que, aliás, é o “nome” do genérico – mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, dose e indicação que o medicamento de referência e

pode com este ser intercambiável, sendo produzido após o prazo de vencimento de proteção da patente do produto de referência.

A regulamentação da Lei dos Genéricos por meio de uma Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 9787/99 possibilitou, naquele momento, a introdução de novos conceitos para o registro de um medicamento no país, como por exemplo, a equivalência farmacêutica (comprovada por ensaios *in vitro*) e a bioequivalência (comprovada por ensaios *in vivo*). Desse modo, a Lei dos Genéricos estabeleceu um novo padrão para o desenvolvimento e o registro de medicamentos no país.<sup>3</sup>

Abordaremos tópicos importantes como equivalência farmacêutica, biodisponibilidade, bioequivalência, intercambialidade, qualidade dos medicamentos, entre outros fatores que determinam qualidade e segurança no tratamento medicamentoso do paciente.

**Equivalência Farmacêutica:** Segundo a Anvisa, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapêuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Os equivalentes farmacêuticos devem cumprir as especificações atualizadas da Farmacopeia Brasileira e, na ausência dessas, devem cumprir as especificações de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, outros padrões aplicáveis de qualidade.<sup>4</sup>



## Medicamentos com ação farmacodinâmica similar são frequentemente agrupados na mesma classe terapêutica, cuja designação é útil ao aprendizado de terapêutica clínica

**Biodisponibilidade:** Segundo a Anvisa, biodisponibilidade é a medida da quantidade de medicamento, contida em uma fórmula farmacêutica, que chega à circulação sistêmica e da velocidade na qual ocorre esse processo. A biodisponibilidade pode ser calculada em relação à administração intravenosa do princípio ativo que, por definição, apresenta biodisponibilidade igual a 100% (biodisponibilidade absoluta) ou pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade entre dois produtos, administrados por via extravascular, tendo um deles como referência (biodisponibilidade relativa ou comparativa).<sup>5</sup> A biodisponibilidade de um medicamento não deve ser confundida com a fração biodisponível, a menos que se refira à biodisponibilidade absoluta. A biodisponibilidade consiste na velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo de uma determinada forma farmacêutica, como determinado pela sua curva de concentração/tempo na circulação sistêmica ou pela sua excreção na urina.<sup>6</sup>

**Bioequivalência:** Segundo a Anvisa, 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), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.<sup>5</sup>

Dois medicamentos são bioequivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e suas biodisponibilidades, após administração na mesma dose molar, são similares a tal grau que seus efeitos, com respeito à eficácia e segurança, sejam essencialmente os mesmos.<sup>7</sup>

## Lei dos Genéricos

A lei 9.787, Lei dos Genéricos, estabeleceu as bases legais para a instituição do medicamento genérico no Brasil, visando assegurar a sua qualidade, segurança e eficácia, garantindo assim sua intercambialidade com o produto de referência.<sup>8</sup>

Nessa legislação são apresentados os conceitos de denominação comum brasileira (DCB), denominação comum internacional (DCI), biodisponibilidade, bioequivalência, medicamento similar, genérico e de referência e produto farmacêutico intercambiável. A partir dela foram adotadas resoluções visando ao detalhamento técnico, o que correspondeu a um processo importante para a evolução e a consolidação da regulamentação sobre medicamentos genéricos no país.<sup>9</sup>

## Intercambialidade

A intercambialidade inclui a escolha de um medicamento entre dois ou mais para os mesmos fins terapêuticos ou profiláticos.

Assim como já acontece com os genéricos, os farmacêuticos de todo o país podem fazer a intercambialidade dos medicamentos de referência pelos chamados similares equivalentes. Para que a troca seja feita, a Anvisa alerta que tanto consumidores quanto farmacêuticos precisam exigir consulta à lista oficial de intercambialidade. As trocas devem seguir à risca a tabela, já que cada medicamento de referência terá o similar correspondente. A agência reafirma que a intercambialidade só está autorizada entre os produtos de referência e seus respectivos similares ou genéricos, nunca de um genérico para um similar.<sup>10</sup>

## Legislação sanitária e dados

Os dados são da terceira edição do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico, produzido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com base em informações de 2017. A publicação traça o perfil da indústria brasileira e traz dados detalhados sobre a quantidade de produtos farmacêuticos comercializados, faturamento, tipos de medicamentos mais vendidos, principais finalidades de uso dos produtos (tratamentos) e ranking das empresas

produtoras, além de características regionais do mercado, entre outros tópicos.<sup>11</sup>

A Anvisa publicou, no dia 09/10/2014, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 56/2014, que trata sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) de medicamentos.<sup>12</sup>

A RDC impõe testes de bioequivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioisenção aos medicamentos similares que já estão no mercado atualmente e para os novos, elevando a segurança aos consumidores e garantindo eficácia no tratamento para quem optar pela intercambialidade no ato da compra nas farmácias de todo o país.<sup>12</sup>

Os similares cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade/bioequivalência tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela Anvisa poderão declarar na bula que são intercambiáveis ao medicamento de referência.<sup>12</sup>

A norma define que os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência (BD/BE) para fins de registro e pós-registro de medicamentos devem ser realizados em centros de pesquisa certificados. Os fabricantes de similares devem apresentar os mesmos testes de equivalência que os genéricos para comprovar que funcionam, no organismo, como os de referência.<sup>12</sup>

As BD/BE são um conjunto de medidas que devem ser adotadas pelos centros de pesquisa, a fim de garantir a qualidade e a conformidade dos estudos. Os estudos de BD/BE comparam os parâmetros farmacocinéticos ou farmacodinâmicos entre o medicamento-teste e o medicamento de referência ou comparador.<sup>12</sup>

## Qualidade dos genéricos

O teste de Bioequivalência é o estudo que visa comparar as biodisponibilidades relativas de dois ou mais medicamentos administrados pela mesma via extravascular.

São verificados:

- a população de voluntários que participou do estudo (faixa etária, sexo, exames clínicos laboratoriais);
- os medicamentos utilizados (fabricante, dosagem, validade);
- o responsável clínico e o local do estudo;

- os resultados obtidos na etapa analítica (doseamento do fármaco no fluido biológico) e estatística (cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e análise estatística dos valores obtidos).

Apesar da formulação e o processo de fabricação não serem idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, as diferenças não devem comprometer a bioequivalência entre os produtos. Todas as normas técnicas para a realização dos testes com os medicamentos são regulamentadas pela Anvisa, conforme Resolução-RDC nº200, de 26 de dezembro de 2017.<sup>10</sup>

A introdução do medicamento genérico no Brasil aumentou a concorrência no mercado farmacêutico, fazendo com que o medicamento de referência se esforçasse para manter suas metas de vendas. O medicamento genérico é aproximadamente 35% mais barato que o de referência, aumentando assim a acessibilidade da população ao tratamento medicamentoso de todas as classes sociais, pois eles necessitam de menor investimento para serem lançados no mercado comparados ao produto inovador.<sup>13</sup>

O mercado de genéricos no Brasil tem crescido mais que o mercado farmacêutico total, aumentando a participação dos genéricos na indústria farmacêutica nacional.<sup>14</sup>

**Apesar da formulação e o processo de fabricação não serem idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, as diferenças não devem comprometer a bioequivalência entre os produtos**

A determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas, tanto de medicamentos referência quanto de

genéricos e similares, podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública.

## Referências

1. Silva NCS, Rocha LC. Medicamentos genéricos: legislação, política e mercado. ÚNICA – cadernos acadêmicos. 2016.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Custo de tratamento. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/geneticos/cidadao/custo.htm>.
3. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada. RDC Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC\\_200\\_2017\\_COMP.pdf/3b8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf/3b8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f).
4. Marques MRC. Dissolução de medicamentos. Em: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. Pg 96 - 108.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual de boas práticas em biodisponibilidade/bioequivalência. 2002.
6. Merck. Relação representativa da concentração plasmática-tempo após uma dose oral única de uma droga hipotética. 2010.
7. Bueno MM, Storpirts S. Aspectos regulatórios e perspectivas para o registro e o pós-registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil. Em: Storpirtis S, Gonçalves, JE, Chiann C, Gai MN. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. Pg 231- 43.
8. Brasil. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que 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](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9787.htm).
9. Brasil. Resolução RDC 134/2003. Disponível em: [e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php](http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php).
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Medicamentos Genéricos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/geneticos>.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico. Brasília, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 56, de 8 de outubro de 2014. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3676755/RDC\\_56\\_2014\\_.pdf/25b118bd-4b7a-40c7-b1cd-0a8f7909c554](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3676755/RDC_56_2014_.pdf/25b118bd-4b7a-40c7-b1cd-0a8f7909c554).
13. Blatt CR, Trauthman SC, Schmidt EH, et al. Conhecimento Popular e Utilização dos Medicamentos Genéricos na População do Município de Tubarão, SC. Ciência e Saúde Coletiva. 2012;17(1):79-87.
14. Santos EC, Ferreira MA. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado Brasileiro. Nexos Econômicos – CME-UFBA. 2012;6(2).

---

# Medicamentos genéricos, similares e de referência: discussão do acesso a tratamentos de alto custo

---

Dr. Fabiano de Almeida Costa

O acesso a tratamentos de saúde compõe a base das políticas de saúde pública, e as limitações, especialmente a medicamentos, muitas vezes inviabilizam o cuidado médico ideal em determinados grupos sociais. As dificuldades de acesso se tornam mais claras e frequentes nos casos de tratamentos de alto custo, como em oncologia.<sup>1</sup>

Nas últimas três décadas, vimos um crescimento tecnológico formidável em estratégias de combate ao câncer, com inovações medicamentosas que levaram a benefícios clínicos surpreendentes. Ao mesmo tempo, ampliou-se o abismo entre os pacientes tratados com tais tecnologias e os que seguem tratamentos como no século passado.<sup>2</sup>

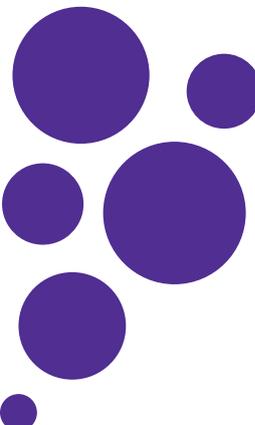
A redução dos preços estimulada pelos medicamentos genéricos e similares não foi o único benefício que ocorreu após a regulamentação de sua produção. Também houve um crescimento dessa indústria de medicamentos com o surgimento de seguimentos especializados em sua produção, e com isso maior experiência e melhor controle do genérico. O aumento da produção de medicamentos genéricos e similares aumentou ainda mais a competição no mercado, e estimulou a queda dos preços dos medicamentos de referência, aumentando o acesso como um todo para inúmeros pacientes.<sup>3,4</sup>

Boa parte das discussões em relação aos benefícios econômicos e sociais dos medicamentos genéricos provém de estudos de farmacoeconomia. Esta é uma área nova de conhecimento

que possibilita comparar recursos, riscos e benefícios em termos de características clínicas e econômicas para propor alternativas com melhores resultados.<sup>5</sup> A incorporação dos medicamentos genéricos nos Estados Unidos permitiu uma economia de mais de U\$1,6 trilhão na última década, e os estudos de farmacoeconomia que chegaram a esse valor consideram, além da economia diretamente representada pelo valor menor do medicamento, a redução de complicações clínicas pela melhor aderência dos pacientes que podem comprar os tratamentos por exemplo.<sup>6</sup>

A segurança e a confiabilidade dos medicamentos genéricos e similares são garantidas pelos testes de bioequivalência. Para iniciar sua produção, o medicamento precisa ter o mesmo princípio ativo, ser produzido para a mesma via de administração, ter a mesma condição farmacodinâmica e farmacocinética, e ser estável nessa formulação. Só então são iniciados testes de bioequivalência com o uso em pessoas e monitorização clínico-laboratorial de seus efeitos.<sup>7</sup>

Dispensar a realização de estudos clínicos com medicamentos genéricos e similares não os torna menos confiáveis, pois esses medicamentos são moléculas simples, passíveis de cópia química, e cujas avaliações de bioequivalência mostram dados suficientes para estabelecermos sua confiabilidade e segurança.<sup>8</sup> Este é o mecanismo pelo qual é possível tornar a medicação mais acessível, pois corta o principal custo da produção de uma medicação: o estudo clínico.



## A intercambialidade só é possível pela confiança nos dados de bioequivalência apresentados pelo fabricante do medicamento genérico<sup>7</sup>

Apesar de estudos clínicos não serem necessários, podemos encontrar publicações que apresentam resultados comparando desfechos clínicos. Em um estudo clínico publicado em 2019, pesquisadores de quatro grandes centros acadêmicos dos Estados Unidos apresentaram o resultado de avaliação de 8 medicamentos dos mais usados na prática diária. Foi demonstrado que, dos 16 desfechos clínicos, 12 não tiveram diferença estatisticamente significativa. **Dos 4 desfechos clínicos com diferença estatisticamente significativa, 3 foram a favor do medicamento genérico.** Suas conclusões são de que o uso de medicamentos genéricos está associado a desfechos clínicos semelhantes aos trazidos pelo uso de medicamentos de marca, como já era de se esperar.<sup>9</sup>

Um conceito importante advindo do surgimento dos medicamentos genéricos é o de intercambialidade, que implica na substituição segura do medicamento de referência pelo medicamento genérico. A intercambialidade só é possível pela confiança nos dados de bioequivalência apresentados pelo fabricante do medicamento genérico.<sup>7</sup>

## Uma nova fronteira: o biossimilar

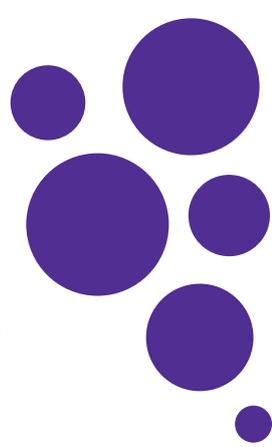
A partir da década de 1980, surgiram diversos medicamentos biológicos novos que revolucionaram o tratamento de diferentes doenças, especialmente o câncer. Essa categoria de medicamentos é especial pela sua complexidade química, impossível de ser simplesmente replicada. Em sua esteira, vieram novas discussões de acesso, pelos seus altos custos e pela impossibilidade de produzir medicamentos genéricos biológicos.

Um medicamento biossimilar não é um medicamento genérico. Para desenvolver um biossimilar, é preciso recriar uma matriz biológica de produção, e naturalmente o produto terá diferenças frente ao medicamento biológico de referência. Por essa razão, ao contrário dos medicamentos genéricos, os medicamentos biossimilares necessitam de alguns estudos clínicos.<sup>7</sup>

As discussões para estabelecer segurança e equivalência de resultados clínicos dos medicamentos biossimilares têm sido intensas (“*São mesmo necessários tantos estudos clínicos com medicamentos biossimilares? É necessário um estudo de fase III para cada uma das indicações?*”).

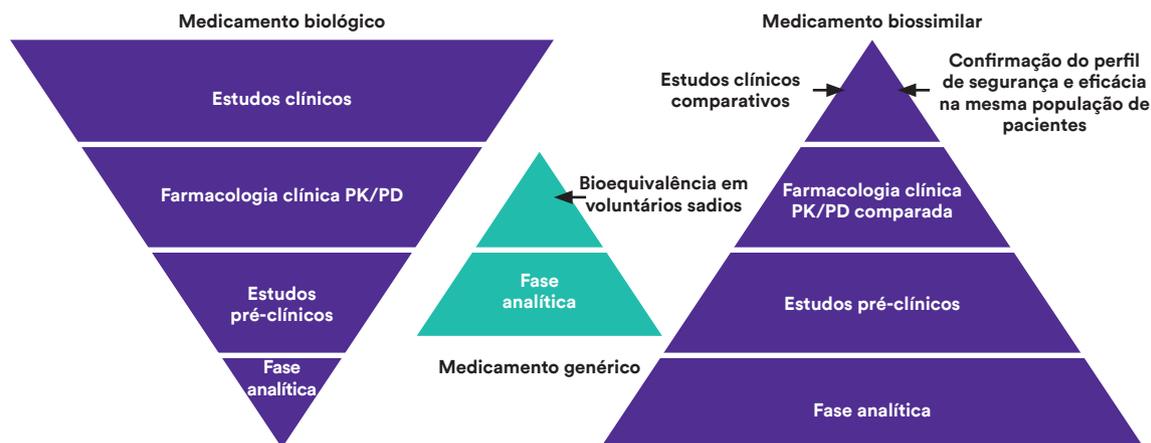
Todos esses questionamentos ainda em debate sobre os medicamentos biossimilares levaram a comunidade médica a olhar mais uma vez para os medicamentos genéricos. A preocupação quanto ao acesso invariavelmente passa pelos custos de produção, sem perder a garantia das condições clínicas do produto novo. Entretanto, hoje, com a experiência de quase 30 anos de medicamentos genéricos e similares no Brasil, entendemos que seus processos são seguros e precisam ser enxutos para garantir um maior acesso.

A produção de um medicamento biológico de referência tem o início de seu desenvolvimento limitado a estudos analíticos de moléculas específicas, mas se torna mais dispendiosa na fase em que demanda estudos clínicos para análise de segurança, indicações e benefícios frente ao tratamento padrão. O desenvolvimento de um medicamento biossimilar inverte a concentração dos esforços das pesquisas, sendo necessário maior esforço em fases analíticas e pré-clínica. A comparação com a sequência necessária para o medicamento genérico mostra-nos quão mais rápida e barata pode ser sua produção, sem entretanto perder em segurança e eficácia (Figura 1).<sup>10</sup>



## Hoje, com a experiência de quase 30 anos de medicamentos genéricos e similares no Brasil, entendemos que seus processos são seguros e precisam ser enxutos para garantir um maior acesso

## Fluxo de desenvolvimento de medicamentos



PK: farmacocinética; PD: farmacodinâmica.

Elaborada a partir de Food and Drug Administration - FDA;<sup>10</sup> Schneider CK et al., 2012;<sup>11</sup> Meani DA, 2018;<sup>12</sup> Rugo H, 2018<sup>13</sup> e Pivot X, 2018.<sup>14</sup>

**Figura 1.** Nível de evidência necessária para o desenvolvimento de um medicamento genérico, biológico e biossimilar.

## Referências

- Nishijima M, Biasoto G Jr., Lagroteria E. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em um mercado regulado. *Economia e Sociedade*, Campinas, 2014;23;1(50):155-86.
- Venkatesan P. Pricing increases for cancer drugs sparks investigation. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):e372.
- Levêque D. Generic drugs in oncology. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):e63.
- Hill A, Reed C, Gotham D, et al. Estimated generic prices of cancer medicines deemed cost-ineffective in England: a cost estimation analysis. *BMJ Open.* 2017 Jan 20;7(1):e011965.
- Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, et al. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2005;10(Suppl):287-96.
- Gagne JJ, Sarpatwari A, Desai RJ. Role of Authorized Generics in Postapproval Surveillance of Generic Drug Products. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):313-5.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Medicamentos Genéricos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2019.
- Yang YT, Nagai S, Chen BK, et al. Generic oncology drugs: are they all safe? *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):e493-e501.
- Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002763.
- FDA. Abbreviated New Drug Application (ANDA). Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2019.
- Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, et al. *Nat Biotechnol.* 2012;30:1179-85.
- Meani DA. The industry perspective. Apresentado em *Biosimilars in Cancer Care: Challenges and opportunities for Health Professionals and Patients*. Barcelona, Espanha. 2018.
- Rugo H. Clinical impact of biosimilar in clinical practice. Apresentado em *Biosimilars in Cancer Care: Challenges and opportunities for Health Professionals and Patients*. Barcelona, Espanha. 2018.
- Pivot X. Overview on clinical trials with biosimilars. Apresentado em *Biosimilars in Cancer Care: Challenges and opportunities for Health Professionals and Patients*. Barcelona, Espanha. 2018.



©2019 Grupo Planmark Ltda. – Todos os direitos reservados. [www.grupoplanmark.com.br](http://www.grupoplanmark.com.br)  
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição do Grupo Planmark Ltda. OS 7998 - mai19



**BOZORED® borteozomibe pó liofilizado 3,5 mg/F/A**

**APRESENTAÇÕES:** pó liofilizado em embalagem com 1 F/A de 3,5 mg de borteozomibe. **USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO. USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** cada F/A de pó liofilizado contém 3,5 mg de borteozomibe como éster boronato de manitol. Excipiente: manitol. Para uso intravenoso: após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de borteozomibe. Para uso subcutâneo: após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de borteozomibe. **INDICAÇÕES:** o BOZORED® é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo: - que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, o BOZORED® é utilizado em combinação com melfalan e prednisona. - que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoéticas. Nesses pacientes, o BOZORED® é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida. - que receberam pelo menos um tratamento anterior. - o retratamento com BOZORED® pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com BOZORED®. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses. **CONTRAINDICAÇÕES:** o BOZORED® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao borteozomibe, boro ou manitol. **Gravidez (Categoria D).** Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com BOZORED®. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** o BOZORED® deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico. Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de borteozomibe pela via intratecal. BOZORED® deve ser administrado somente pelas vias intravenosa e subcutânea. O borteozomibe NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL. Em geral, o perfil de segurança de pacientes tratados com borteozomibe em monoterapia foi similar ao observado em pacientes tratados com borteozomibe combinado com melfalan e prednisona. O tratamento com borteozomibe causa neuropatia periférica que é predominantemente sensorial. Entretanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia sensorial periférica. Pacientes com sintomas pré-existent (dormência, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos) e/ou sinais de neuropatia periférica podem apresentar piora da neuropatia periférica (incluindo grau  $\geq 3$ ) durante o tratamento com borteozomibe. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia, hipostesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou fraqueza. Conforme estudos realizados, pacientes com neuropatia periférica pré-existente ou com alto risco de neuropatia periférica se beneficiam com o uso de borteozomibe subcutâneo. Como agente único para o tratamento de mieloma múltiplo, a incidência de hipotensão (postural, ortostática e hipotensão inespecífica) foi de 11 a 12%. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de síncope, pacientes recebendo medicamentos sabidamente associados com hipotensão e pacientes desidratados. A conduta na hipotensão ortostática/postural deve incluir ajuste da medicação anti-hipertensiva, hidratação e administração de mineralocorticoides e/ou simpatomiméticos. Desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e/ou início de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo têm sido relatados, pacientes com fatores de risco ou com doença cardíaca pré-existente devem ser cuidadosamente monitorados. Têm sido relatados casos raros de insuficiência hepática aguda em pacientes recebendo medicações concomitantes múltiplas e com sérias condições médicas de base. Outros eventos adversos relatados incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação de BOZORED®. Houve casos raros relatados de doença pulmonar infiltrante difusa aguda de etiologia desconhecida, tais como pneumonite, pneumonia intersticial, infiltração pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS) em pacientes recebendo borteozomibe. Alguns desses eventos têm sido fatais. Uma proporção mais elevada desses efeitos foi relatada no Japão. O resultado do hemograma completo deve ser frequentemente monitorado durante o tratamento com borteozomibe. O borteozomibe está associado com trombocitopenia e neutropenia. A contagem de plaquetas deve ser monitorada antes de cada dose de BOZORED®. O tratamento deve ser interrompido quando a contagem de plaquetas for < 25.000/mL. Existem relatos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral associadas com borteozomibe. Transfusão e cuidados de suporte devem ser considerados. Na ocorrência de um evento pulmonar ou na piora de sintomas pulmonares já existentes, uma rápida avaliação diagnóstica deve ser realizada e os pacientes tratados apropriadamente. O tratamento com borteozomibe pode causar náusea, diarreia, constipação e vômito que exigem, algumas vezes, uso de anti-hêméticos e medicamentos anti-diarreicos. A reposição de líquidos e eletrólitos deve ser realizada para evitar a desidratação. Uma vez que alguns pacientes em tratamento com borteozomibe podem apresentar vômito e/ou diarreia, os pacientes devem ser orientados como proceder para evitar a desidratação. Os pacientes devem ser instruídos para procurar o médico se apresentarem sintomas de vertigem, tontura ou desmaios. Uma vez que BOZORED® é um agente citotóxico e pode matar células malignas rapidamente, as complicações da síndrome da lise tumoral podem ocorrer. Os pacientes sob risco de síndrome da lise tumoral são aqueles com carga tumoral alta antes do tratamento. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e as precauções apropriadas devem ser tomadas. O borteozomibe é metabolizado pelas enzimas hepáticas e sua exposição é aumentada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Esses pacientes devem ser tratados com doses iniciais reduzidas de BOZORED® e monitorados com relação à toxicidade. Foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em pacientes recebendo borteozomibe. SEPR é um distúrbio raro, reversível, que pode se apresentar com convulsões, hipertensão, cefaleia, letargia, confusão mental, cegueira, entre outros distúrbios visuais e neurológicos. Exames de imagem do cérebro, preferencialmente RMN (Ressonância Magnética Nuclear) são usados para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com SEPR em desenvolvimento, descontinue borteozomibe. A segurança em reiniciar o tratamento com borteozomibe em pacientes com histórico de SEPR não é conhecida. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com borteozomibe. O borteozomibe pode ter um potencial efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina. Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com BOZORED®. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O médico deverá ser informado imediatamente em caso de suspeita de gravidez.** Se BOZORED® for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto. Às pacientes devem ser orientadas sobre o uso de medidas contraceptivas eficazes e para evitar a amamentação durante o tratamento com BOZORED®. Não existem dados sobre a excreção de borteozomibe no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes devido à borteozomibe, às mulheres devem ser alertadas para não amamentar durante o tratamento com BOZORED®. Uma vez que borteozomibe pode estar associado à fadiga, tontura, síncope ou visão turva, os pacientes devem ser orientados para não dirigir veículos ou operar máquinas se houver ocorrência de qualquer destes sintomas. Não foram observadas diferenças gerais em segurança e efetividade entre pacientes com idade  $\geq 65$  anos e pacientes mais novos recebendo borteozomibe: nos pacientes estudados com mieloma múltiplo, entretanto, uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais velhos não pode ser afastada. A segurança e a eficácia de borteozomibe em crianças não foram estabelecidas para mieloma múltiplo. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os pacientes devem ser monitorados quando ocorrer administração concomitante de borteozomibe com potentes inibidores do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir), estudos demonstraram aumento na média de AUC de borteozomibe 35%. O uso concomitante de borteozomibe com indutores potentes do CYP3A4 não é recomendado, já que a eficácia pode ser reduzida. Exemplos de indutores do CYP3A4 são rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva-de-São-João. Pacientes que estão recebendo tratamento concomitante com borteozomibe e fármacos inibidores ou indutores da enzima 3A4 do citocromo P450 devem ser monitorados de perto no que se refere a sinais de toxicidade ou eficácia reduzida. Durante os estudos clínicos, foram relatadas hipoglicemia e hiperglicemia em pacientes diabéticos recebendo hipoglicemiantes orais. Pacientes em tratamento com agentes anti-diabéticos orais e que recebem borteozomibe podem necessitar monitoramento da glicemia e ajuste da dose da medicação anti-diabética. Os pacientes devem ser orientados sobre o uso de medicações concomitantes que podem estar associadas à neuropatia periférica, tais como amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína ou estatinas ou com redução da pressão arterial. **Interações com exames de laboratório:** não são conhecidas. **REAÇÕES ADVERSAS: reação incomum (>1/1000 e <1/100):** distúrbios gastrointestinais: obstrução intestinal. **Reação rara (>1/10.000 e <1/10.000):** distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada; Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco; Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral; Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica, neuropatia óptica, cegueira, calázio/blefarite; Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, pancreatite aguda; Infecções e infestações: meningococcalite herpética, choque séptico; Distúrbios do sistema imunológico: angioedema; Distúrbios do sistema nervoso: encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de encefalopatia posterior reversível; Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, hipertensão pulmonar; Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatose neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet). **Reação muito rara (<1/10.000, incluindo relatos isolados):** distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva. Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática. Distúrbios do sangue e do sistema linfático: microangiopatia trombótica. Casos muito raros de infecção pelo vírus John Cunningham (JC) com causalidade desconhecida, resultando em LMP (Leucoencefalopatia multifocal progressiva) e morte foram relatados em pacientes tratados com borteozomibe. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** o BOZORED® pode ser administrado por ambas as vias IV ou SC. O conteúdo de cada F/A deve ser reconstituído apenas com solução salina normal (0,9%) de acordo com as seguintes instruções: após a reconstituição, a concentração de borteozomibe por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL). **Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado.** Via de administração IV - 3,5 mL do diluente, concentração final após reconstituição 1,0 mg/mL; Via subcutânea - 1,4 mL do diluente, concentração final após reconstituição 2,5 mg/mL. Quando administrado em injeção intravenosa, BOZORED® é injetado em bolus (3-5 segundos), através de cateter intravenoso periférico ou central, seguido por lavagem com solução de cloreto de sódio 0,9%. Para administração subcutânea, a solução reconstituída é injetada na coxa (direita ou esquerda) ou abdome (esquerdo ou direito). Os locais de injeção devem ser alternados para injeções sucessivas. Novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior, e nunca em áreas em que o local esteja sensível, ferido, vermelho ou rígido. **O BOZORED® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.** A dose recomendada de BOZORED® para mieloma múltiplo recidivado é de 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8, e 11), seguida por um período de repouso de 10 dias (dias 12 a 21). Este período de 3 semanas é considerado como um ciclo de tratamento. Para extensão do tratamento além de 8 ciclos, o BOZORED® pode ser administrado no esquema padrão ou no esquema de manutenção de uma vez por semana por 4 semanas (dias 1, 8, 15 e 22), seguido por um período de repouso de 13 dias (dias 23 a 35). Deve ser observado intervalo de pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas. O tratamento com BOZORED® deve ser interrompido ao início de qualquer evidência de toxicidade não hematológica de grau 3 ou hematológica de grau 4, excluindo neuropatia. Após a remissão dos sintomas de toxicidade, o tratamento com BOZORED® pode ser reiniciado com dose 25% menor (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose reduzida para 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dose; 1,0 mg/m<sup>2</sup> dose reduzida para 0,7 mg/m<sup>2</sup>/dose). Mieloma múltiplo não tratado previamente - Pacientes não elegíveis a transplante de células-tronco a dose recomendada em combinação com melfalan e prednisona é administrado em combinação com melfalan e prednisona, por 9 ciclos de 6 semanas de tratamento. Nos ciclos 1 a 4, BOZORED® é administrado 2 (duas) vezes por semana (dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32). Nos ciclos 5 a 9, BOZORED® é administrado uma vez por semana (dias 1, 8, 22 e 29). Para pacientes que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a transplante de células-tronco hematopoéticas: - Terapia combinada com dexametasona. BOZORED® é administrado por injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 17 dias nos dias 12 a 28. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com BOZORED®. Deve decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de BOZORED®. A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos dias 1, 2, 3, 4 e dias 8, 9, 10, 11 dos ciclos de tratamento com BOZORED®. A talidomida é administrada por via oral na dose de 50 mg por dia nos dias 1 a 14, se tolerado, a dose é aumentada para 100 mg nos dias 15 a 28, e posteriormente pode ser aumentada para 200 mg por dia. Para pacientes com insuficiência renal a administração do medicamento deve ser feita após o procedimento de diálise por poder reduzir a concentração de borteozomibe. Pacientes com insuficiência hepática leve não requerem ajuste de dose inicial e devem ser tratados de acordo com a posologia recomendada de BOZORED®. **Paciente com insuficiência hepática moderada ou grave deve iniciar o tratamento com BOZORED® utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por injeção durante o primeiro ciclo e subsequentes aumentos graduais da dose para 1,0 mg/m<sup>2</sup> ou reduções de dose para 0,5 mg/m<sup>2</sup> podem ser considerados, com base na tolerância do paciente.** Os médicos devem considerar o uso de profilaxia antiviral em pacientes que forem tratados com borteozomibe, uma vez que estudos demonstram incidência de reativação de herpes zoster. **Retratamento de mieloma múltiplo:** pacientes que haviam respondido previamente ao tratamento com borteozomibe (isolado ou em combinação) e que apresentaram recaída podem iniciar o retratamento com a última dose tolerada. **SUPERDOSE:** estudos de farmacologia relacionados à segurança cardiovascular em macacos e cães mostraram que doses intravenosas aproximadamente duas a três vezes a dose clínica recomendada em uma base de mg/m<sup>2</sup> estão associadas ao aumento na frequência cardíaca, redução na contratilidade, hipotensão e óbito. A redução na contratilidade cardíaca e a hipotensão responderam à intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou hipertensores. Em estudos com cães, um pequeno aumento no intervalo QT corrigido foi observado na dose letal. Em pacientes, superdose maior que duas vezes a dose recomendada tem sido associada com início agudo de hipotensão sintomática e trombocitopenia com evolução fatal. Não há antídoto específico conhecido para superdose com borteozomibe. Em um evento de superdose, os sinais vitais do paciente devem ser monitorados e os cuidados de suporte apropriados devem ser fornecidos para manter a pressão sanguínea (como fluidos, agentes pressores e/ou inotrópicos) e a temperatura corpórea.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. DIZERES LEGAIS:** MS - 1.5143.0027.001-9 - Farmacêutico Responsável: Fabiola F. Rorato CRF SP: 38.718. **Fabricado por:** Dr. Reddy's Laboratories Ltd. FTO Unit VII, Plot No. P.1 to P.9, Phase - III - VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District, 530 046, Andhra Pradesh, Índia. **Importado por:** Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís, São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ: 03.978.166/0001-76. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS.** SAC 0800.77.07.990. carebrasil@drreddys.com. BO mini V03 - 04/2019.

**CONTRAINDICAÇÕES:** O BOZORED® É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO BORTEOZOMIBE, BORO OU MANITOL. **GRAVIDEZ (CATEGORIA D).** MULHERES EM IDADE FÉRTIL DEVEM EVITAR A GRAVIDEZ DURANTE O TRATAMENTO COM BOZORED®. **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** OS PACIENTES DEVEM SER MONITORADOS QUANDO OCORRER ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE BORTEOZOMIBE COM POTENTES INIBIDORES DO CYP3A4 (EX: CETOCONAZOL E RITONAVIR). O USO CONCOMITANTE DE BORTEOZOMIBE COM INDUTORES POTENTES DO CYP3A4 NÃO É RECOMENDADO, JÁ QUE A EFICÁCIA PODE SER REDUZIDA. EXEMPLOS DE INDUTORES DO CYP3A4 SÃO RIFAMPICINA, CARBAMAZEPINA, FENITOÍNA, FENOBARBITAL E ERVA-DE-SÃO-JOÃO. PACIENTES QUE ESTÃO RECEBENDO TRATAMENTO CONCOMITANTE COM BORTEOZOMIBE E FÁRMACOS INIBIDORES OU INDUTORES DA ENZIMA 3A4 DO CITOCROMO P450 DEVEM SER MONITORADOS DE PERTO NO QUE SE REFERE A SINAIS DE TOXICIDADE OU EFICÁCIA REDUZIDA. PACIENTES EM TRATAMENTO COM AGENTES ANTI-DIABÉTICOS ORAIS E QUE RECEBEM BORTEOZOMIBE PODEM NECESSITAR MONITORAMENTO DA GLICÊMIA E AJUSTE DA DOSE DA MEDICAÇÃO ANTI-DIABÉTICA. OS PACIENTES DEVEM SER ORIENTADOS SOBRE O USO DE MEDICAÇÕES CONCOMITANTES QUE PODEM ESTAR ASSOCIADAS À NEUROPATIA PERIFÉRICA, TAIS COMO AMIODARONA, ANTIVIRAIS, ISONIAZIDA, NITROFURANTOÍNA OU ESTATINAS, OU COM REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL.

Referências:  
1. BOZORED® (borteozomibe). Bula do produto.  
2. Dr. Reddy's. Data on file.  
3. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Medicamentos - Certificado de Equivalência Farmacêutica Borteozomibe x Velcade. 15 maio de 2013.

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jardim São Luís  
CEP: 05802-140 - São Paulo/SP - Brasil  
www.drreddys.com

SAC 0800.77.07.990  
carebrasil@drreddys.com



# BOZORED®

bortezomibe 3,5 mg



O bortezemibe de marca com acessibilidade para o tratamento de **Mieloma Múltiplo<sup>1</sup>**

DRLO10 – Maio/2019



## É POSSÍVEL REDUZIR CUSTOS

Os processos de fabricação da Dr. Reddy's são verticalmente integrados e a produção própria de IFAs permite reduzir significativamente o custo final do medicamento.<sup>2</sup>



## MANTER A QUALIDADE

Para garantir a qualidade, a Dr. Reddy's constitui o controle de qualidade com o processo de produção desde a concepção do medicamento, além de possuir Centros de Pesquisa e Desenvolvimento e instalações de produção aprovadas pelo FDA dos EUA e outros órgãos regulatórios do mundo.<sup>2</sup>



## GARANTIR ACESSO AOS PACIENTES

Ao oferecer medicamentos com custo acessível, a Dr. Reddy's assegura que pacientes no mundo recebam o tratamento que precisam.<sup>2</sup>

## QUALIDADE CERTIFICADA

As instalações são validadas por várias das principais autoridades regulatórias mundiais<sup>2</sup>

9 instalações de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) na Índia, no México e no Reino Unido.<sup>2</sup>

15 instalações de formulações na Índia, nos EUA, no Reino Unido e na China.<sup>2</sup>

10 instalações de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) na Índia, no Reino Unido, nos EUA e na Holanda.<sup>2</sup>

## EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Comprovada em vários países<sup>3</sup>



África do Sul



Austrália



Estados Unidos



Brasil

Good  
Health  
Can't  
Wait.

Dr.Reddy's