

Intercambialidade de medicamentos: uma revisão integrativa sobre equivalência farmacêutica e evidências clínicas

Drug interchangeability: an integrative review on pharmaceutical equivalence and clinical evidence

Lorraine Beatriz Silva¹

Pedro Henrique de Paula Brito²

Gérsika Bitencourt Santos Barros³

RESUMO

A intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência é um pilar das políticas públicas de saúde no Brasil. Com o objetivo de sistematizar as evidências científicas disponíveis sobre o tema, realizou-se uma revisão integrativa da literatura incluindo publicações de 2020 a 2025, em português e inglês, obtidas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Dos 146 estudos inicialmente identificados, 14 atenderam aos critérios de inclusão e compõem a análise final. Os resultados demonstraram que, na maioria dos estudos, os medicamentos genéricos apresentaram parâmetros farmacocinéticos, especialmente C_{max} e AUC, dentro da faixa de 80% a 125%, confirmando bioequivalência com os respectivos produtos de referência. Em desfechos clínicos como taxas de cura, mortalidade e eventos adversos, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. No entanto, a revisão evidenciou limitações da metodologia de bioequivalência média (ABE) em subpopulações específicas e para medicamentos de índice terapêutico estreito. Conclui-se que a intercambialidade entre genéricos e referências é cientificamente fundamentada e segura, com evidências consistentes em diversas classes terapêuticas.

Palavras-chave: Medicamentos genéricos. Bioequivalência. Equivalência farmacêutica. Intercambialidade. Regulamentação sanitária.

¹ Universidade Professor Edson Antônio Velano – Alfenas, MG, Brasil.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8200-6351>

² Universidade Professor Edson Antônio Velano – Alfenas, MG, Brasil.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1161-641X>

³ Universidade Professor Edson Antônio Velano – Alfenas, MG, Brasil.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

ABSTRACT

The interchangeability between generic and reference drugs is a pillar of public health policies in Brazil. In order to systematize the available scientific evidence on the subject, an integrative literature review was conducted including publications from 2020 to 2025, in Portuguese and English, obtained from PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. Of the 146 studies initially identified, 14 met the inclusion criteria and constitute the final analysis. The results showed that, in most studies, generic drugs presented pharmacokinetic parameters, especially C_{max} and AUC, within the range of 80% to 125%, confirming bioequivalence with their respective reference products. In clinical outcomes such as cure rates, mortality, and adverse events, no statistically significant differences were observed. However, the review highlighted the limitations of the average bioequivalence (ABE) methodology in specific subpopulations and for narrow therapeutic index drugs. It is concluded that interchangeability between generics and reference drugs is scientifically grounded and safe, with consistent evidence across several therapeutic classes.

Keywords: Generic drugs. Bioequivalence. Pharmaceutical equivalence. Drug interchangeability. Health regulation.

1 INTRODUÇÃO

A discussão sobre o uso de medicamentos genéricos no lugar dos medicamentos de referência está longe de ser nova, mas continua sendo uma das questões mais relevantes para quem pensa em saúde pública no Brasil. Desde a promulgação da Lei nº 9.787/1999, que criou o marco regulatório dos genéricos no país, a intercambialidade passou a ser tratada como um instrumento concreto de acesso à saúde: ao garantir que um medicamento genérico tenha desempenho terapêutico comparável ao seu referente, essa legislação abriu caminho para que milhões de brasileiros pudessem acessar tratamentos eficazes com menor custo (Brasil, 1999). A ANVISA, por sua vez, tornou-se a responsável por assegurar que essa substituição ocorra com segurança, alinhando-se aos padrões exigidos por agências regulatórias internacionais.

Ao longo das últimas décadas, uma série de estudos clínicos foi acumulando evidências nesse sentido. Pesquisas com antibióticos mostraram taxas equivalentes de cura e de eventos adversos entre genéricos e referências (Cotia *et al.*, 2023). Estudos com antidiabéticos orais, como vildagliptina e sitagliptina, confirmaram que os parâmetros farmacocinéticos especialmente C_{max} e AUC, se mantêm dentro dos limites aceitos internacionalmente (Schnaars *et al.*, 2022; 2023). Na área cardiovascular, investigações com ticagrelor

(Rizea-Savu *et al.*, 2024) e clopidogrel (Chia *et al.*, 2025) apontaram na mesma direção, indicando que a troca entre formulações não compromete desfechos clínicos importantes.

Ainda assim, esse quadro positivo não elimina questionamentos legítimos. Uma crítica recorrente diz respeito ao próprio desenho dos estudos de bioequivalência: conduzidos majoritariamente em voluntários saudáveis e jovens, eles reduzem a variabilidade farmacocinética, o que favorece a detecção de diferenças entre formulações, mas também afasta a realidade de quem de fato usa esses medicamentos no dia a dia. Lechat (2022) chama atenção para esse ponto ao argumentar que a bioequivalência média, embora estatisticamente forte, pode não capturar diferenças clinicamente relevantes em pacientes com comorbidades, uso de múltiplos medicamentos ou condições que alteram o metabolismo.

Nessa mesma linha, estudos mais recentes têm explorado abordagens complementares, como simulações farmacocinéticas e modelos populacionais. Glerum *et al.* (2024), por exemplo, mostraram que subpopulações como idosos e pacientes com insuficiência renal podem apresentar maior variabilidade mesmo quando as formulações são consideradas bioequivalentes em condições ideais. Esses achados não invalidam os critérios regulatórios atuais, mas indicam que há espaço e necessidade para refinamentos, sobretudo quando se trata de medicamentos com margem terapêutica estreita.

Do ponto de vista social, o tema ganha ainda outra dimensão. A possibilidade de substituir um medicamento de referência por um genérico equivalente representa, na prática, a diferença entre ter ou não acesso a um tratamento. O impacto sobre o SUS é expressivo: ao adquirir medicamentos eficazes a custos menores, o sistema consegue atender mais pessoas com os mesmos recursos. Apesar disso, a desconfiança em relação aos genéricos ainda persiste em parte da população e mesmo entre profissionais de saúde, frequentemente alimentada por percepções equivocadas de que preço mais baixo significa qualidade inferior. Esse é um problema que vai além da ciência e envolve comunicação, educação e cultura.

Diante desse cenário, o presente estudo propõe uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de sistematizar as evidências clínicas, farmacocinéticas e regulatórias disponíveis sobre a intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência, considerando os avanços consolidados, bem como as limitações e desafios ainda existentes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A intercambialidade de medicamentos ganhou relevância internacional a partir da década de 1960, quando os primeiros debates sobre equivalência terapêutica emergiram nos Estados Unidos. Após o caso da talidomida, consolidou-se um conceito moderno de medicamentos genéricos, ao estabelecer a bioequivalência como critério de aprovação, modelo que influenciou regulamentações em diversos países. Na Europa, a harmonização ocorreu progressivamente, culminando com a criação da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 1995, que unificou as diretrizes do intervalo de 80% a 125% para AUC e Cmax. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também contribuiu ao publicar, no início dos anos 1990, diretrizes voltadas a países de média e baixa renda, estabelecendo padrões mínimos de qualidade e segurança para genéricos. No Brasil, a política de genéricos foi estruturada com a Lei nº 9.787/1999, que tornou obrigatórias a equivalência farmacêutica e a bioequivalência em relação ao medicamento de referência (Brasil, 1999).

A bioequivalência é um dos principais pilares da avaliação de medicamentos genéricos. Ela demonstra que duas formulações com o mesmo fármaco se comportam de maneira semelhante no organismo, estando ligada à biodisponibilidade, fração que atinge a circulação sistêmica e a velocidade com que isso ocorre. Dois produtos são considerados bioequivalentes quando não apresentam diferenças significativas nesses aspectos, garantindo eficácia e segurança na substituição (Schnaars *et al.*, 2022). Sua avaliação é feita em estudos clínicos de fase I, geralmente com voluntários saudáveis, delineamento cruzado e dose única, utilizando-se os parâmetros farmacocinéticos clássicos: Cmax (concentração máxima), Tmax (tempo para atingir a Cmax) e AUC (área sob a curva). Os critérios regulatórios internacionais exigem que o intervalo de confiança de 90% para a razão das médias geométricas da Cmax e da AUC esteja entre 80% e 125%, faixa que considera variações biológicas sem comprometer a resposta terapêutica.

A ANVISA adotou os mesmos critérios científicos internacionais, utilizando o intervalo de confiança de 90% para Cmax e AUC dentro de 80% a 125%, metodologia conhecida como bioequivalência média (ABE). Além da Lei nº 9.787/1999, a agência complementou o marco regulatório com resoluções como a RDC 31/2010, RDC 37/2011, RDC 73/2016 e RDC 200/2017, que estabeleceram regras para biodisponibilidade, bioequivalência, validação analítica e procedimentos de registro. Conforme Lechat (2022), esse modelo é padrão por sua

reprodutibilidade estatística, mas reflete uma média populacional que pode não capturar a variabilidade de pacientes com condições clínicas complexas.

Para fármacos de estreito índice terapêutico, pequenas diferenças nos níveis plasmáticos podem levar à perda de eficácia ou toxicidade, razão pela qual a EMA adota intervalos mais restritos (90% a 111%) e metodologias alternativas, como estudos replicados. O modelo de bioequivalência média enfrenta críticas precisamente porque o intervalo de 80% a 125%, embora adequado para a maioria das situações, não garante equivalência individual em todos os cenários clínicos (Lechat, 2022). Os estudos clássicos conduzidos com voluntários saudáveis, dose única e ambiente controlado oferecem alta sensibilidade para detectar diferenças entre formulações, mas questiona-se se representam adequadamente pacientes reais com comorbidades e polimedicação.

Pesquisas recentes ampliaram a avaliação da bioequivalência para diversas classes terapêuticas. Em antibióticos, a revisão de Cotia *et al.* (2023) analisou ensaios clínicos e estudos observacionais, concluindo que genéricos apresentam desempenho equivalente em eficácia e segurança, sem diferenças significativas em taxas de cura, mortalidade e eventos adversos. Em antidiabéticos, foram avaliados genéricos de vildagliptina, sitagliptina e suas combinações com metformina, todos apresentando intervalos de confiança dentro da faixa regulatória exigida pela EMA (Schnaars *et al.*, 2022; 2023). Para anti-inflamatórios de uso crônico, Schramm *et al.* (2024) demonstraram bioequivalência do celecoxibe genérico em relação ao Celebra®. Na área cardiovascular, Rizea-Savu *et al.* (2024) confirmaram bioequivalência plena do ticagrelor genérico, enquanto Chia *et al.* (2025) observaram que o clopidogrel genérico não aumentou trombose, mortalidade ou eventos adversos em pacientes pós-angioplastia.

No campo da modelagem farmacocinética, Glerum *et al.* (2024) simularam o comportamento da gabapentina em subpopulações com diferentes perfis fisiológicos, como idosos e pacientes com insuficiência renal e concluíram que as variações observadas decorrem mais das características individuais do que da troca entre formulações, reforçando a validade da bioequivalência média na maioria dos casos. No campo analítico, Cardenas-Escudero *et al.* (2024) aplicaram espectroscopia LIBS para comparar formulações genéricas e de referência, demonstrando potencial para controle de qualidade e detecção de variações mínimas entre produtos. Altoum *et al.* (2024), por sua vez, mostraram que testes de dissolução *in vitro*

podem ser indicadores confiáveis de equivalência farmacêutica, especialmente em fármacos com alta solubilidade e permeabilidade.

Apesar dos avanços regulatórios e das evidências acumuladas, persistem limitações metodológicas relevantes. A principal delas é o perfil dos ensaios de fase I, conduzidos predominantemente em adultos jovens e saudáveis, o que questiona a representatividade dos resultados frente à heterogeneidade do uso real. Há também a necessidade crescente de estudos complementares em subgrupos vulneráveis, como idosos, crianças, gestantes e polimedicados. A resistência de profissionais de saúde e da população ao uso de genéricos persiste, apesar das evidências consolidadas, reforçando a necessidade de estratégias educacionais para promover confiança na intercambialidade.

3 METODOLOGIA

Para investigar a intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência, optou-se pela revisão integrativa da literatura. Essa escolha trata-se de um método que permite reunir estudos com diferentes desenhos experimentais e não experimentais, e analisá-los de forma conjunta e crítica, o que se mostrou essencial para dar conta da complexidade do tema. Afinal, entender a equivalência terapêutica exige olhar ao mesmo tempo para aspectos regulatórios, farmacocinéticos, clínicos e metodológicos, e a revisão integrativa oferece essa amplitude. O caminho percorrido seguiu identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos estudos, extração dos dados, análise e síntese das evidências e apresentação dos resultados, e as etapas de seleção foram organizadas conforme as recomendações do PRISMA 2020, garantindo que todo o processo fosse transparente e rastreável, mesmo sem a elaboração de fluxograma gráfico.

O ponto de partida foi uma pergunta simples, mas carregada de implicações práticas: os critérios regulatórios e as evidências científicas disponíveis são suficientes para assegurar, com segurança, a intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência? Foi essa questão que guiou cada decisão tomada ao longo da revisão, desde a definição dos descritores até os critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

A busca pelos artigos foi feita nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science e Google Scholar, escolhidas por sua abrangência e pelo reconhecimento que têm na comunidade científica. Além dos artigos, também foram consultados documentos oficiais da ANVISA, EMA, fundamentais para contextualizar os critérios regulatórios em vigor. O

período considerado foi de 2020 a 2025, recorte que garantiu trabalhar com publicações atuais e alinhadas às normativas mais recentes. As buscas foram realizadas com descritores em português e inglês, com adaptações feitas conforme as particularidades de cada base.

Quanto aos critérios de seleção, foram incluídos estudos publicados no período definido, disponíveis na íntegra, em português ou inglês, que tratassem diretamente de bioequivalência, biodisponibilidade, equivalência farmacêutica, intercambialidade ou comparação clínica entre genéricos e referências. Ensaio clínico, revisões sistemáticas, estudos observacionais e pesquisas metodológicas com aplicação clínica foram todos considerados. Ficaram de fora estudos restritos a modelos animais ou *in vitro* sem relação clínica, publicações anteriores ao recorte, textos sem revisão por pares, editoriais e trabalhos que não apresentassem parâmetros como C_{max} e AUC ou desfechos clínicos comparativos.

A seleção em si aconteceu em quatro etapas. Primeiro, foram identificadas 146 referências nas bases consultadas. Depois, com a leitura de títulos e resumos, esse número caiu para 38 estudos, que foram então lidos na íntegra. Com a avaliação detalhada de cada texto dos critérios definidos, chegou-se ao número final de 14 artigos incluídos na revisão.

Esses 14 estudos foram lidos com atenção e organizados em um instrumento estruturado, reunindo informações sobre autoria, ano, classe terapêutica, tipo de estudo, objetivos, parâmetros avaliados, principais achados e limitações. A partir daí, os artigos foram agrupados por afinidade temática em cinco categorias: ensaios clínicos de bioequivalência, estudos com desfechos em pacientes reais, simulações farmacocinéticas e modelagens PK/PD, análises regulatórias e metodológicas, e métodos físico-químicos aplicados à equivalência farmacêutica.

A análise foi qualitativa e narrativa. O objetivo foi identificar padrões, pontos de convergência e contradições entre os estudos, sempre interpretando os achados à luz do referencial teórico e das normas sanitárias vigentes. Os eixos que orientaram essa síntese incluíram equivalência farmacocinética e clínica, limitações da bioequivalência média, avanços tecnológicos na área, impacto regulatório e implicações para a prática.

Por fim, esta revisão integrativa oferece de melhor uma leitura ampla, crítica e contextualizada das evidências disponíveis, capaz de mostrar não só o que já se sabe sobre intercambialidade, mas também o que ainda precisa ser melhor compreendido.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

O que esta revisão encontrou, de forma geral, é consistente com o que a literatura mais recente vem apontando: a intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência está bem respaldada cientificamente. Os 14 estudos incluídos, produzidos entre 2020 e 2025, confirmaram que os genéricos avaliados atenderam aos critérios regulatórios internacionais de bioequivalência. Isso significa que o método da bioequivalência média continua sendo a base mais sólida para a aprovação desses medicamentos. Dito isso, e como Lechat (2022) bem coloca, esse método não é perfeito. Ele tem limitações reais, principalmente quando o assunto são medicamentos com margem terapêutica estreita ou quando se pensa em pacientes que fogem do perfil "padrão" dos estudos clínicos. Reconhecer isso não enfraquece as evidências, pelo contrário, mostra que a ciência está de olho nos pontos cegos.

Os ensaios de bioequivalência analisados conduzidos por Schnaars *et al.* (2022; 2023), Schramm *et al.* (2024) e Rizea-Savu *et al.* (2024) foram metodologicamente sólidos e chegaram a conclusões parecidas: em todos os casos, as razões entre as médias geométricas de C_{max} e AUC ficaram dentro da faixa de 80% a 125%, confirmando que não há diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes entre os genéricos testados e seus respectivos produtos de referência. O fato de essa convergência aparecer em classes terapêuticas tão diferentes antidiabéticos, anti-inflamatórios e antitrombóticos diz bastante sobre a consistência dos procedimentos regulatórios adotados pela EMA e ANVISA.

Mas tem um ponto que não pode ser ignorado: esses estudos foram feitos, em sua maioria, com adultos jovens e saudáveis. E aí surge a pergunta que qualquer clínico faz na prática: esses resultados valem para o meu paciente de 75 anos, com insuficiência renal e tomando seis medicamentos ao mesmo tempo? Glerum *et al.* (2024) tentaram responder a isso usando simulações farmacocinéticas em populações virtuais, e o que encontraram foi revelador a variabilidade aumenta consideravelmente em subgrupos com essas características, mesmo quando as formulações são bioequivalentes em condições ideais. Os genéricos não deixaram de ser bioequivalentes, mas a variabilidade individual foi maior. Isso não é um motivo para abandonar a intercambialidade é um motivo para refiná-la.

No campo dos antibióticos, a revisão sistemática de Cotia *et al.* (2023) traz dados especialmente relevantes para quem trabalha com saúde pública. Os autores não encontraram diferenças significativas entre genéricos e referências em desfechos como taxa de cura,

mortalidade e eventos adversos. Num cenário em que a resistência antimicrobiana é uma ameaça crescente e os sistemas públicos de saúde dependem do acesso amplo a esses medicamentos, saber que os genéricos funcionam tão bem quanto os de marca tem um impacto enorme. Os próprios autores, contudo, chamam atenção para a heterogeneidade metodológica entre os estudos revisados, o que reforça a necessidade de ensaios mais padronizados, especialmente em pacientes com infecções graves.

Dois estudos chamaram atenção por trazerem abordagens mais inovadoras. Cardenas-Escudero *et al.* (2024) usaram espectroscopia a laser (LIBS) para detectar variações elementares entre formulações genéricas e de referência, uma tecnologia que pode ser muito útil como ferramenta complementar no controle de qualidade. Já Altoum *et al.* (2024) mostraram que testes de dissolução *in vitro* podem ser indicadores confiáveis de equivalência farmacêutica, especialmente em fármacos com alta solubilidade e permeabilidade. Essas abordagens são interessantes porque ampliam as possibilidades de avaliação sem depender exclusivamente de estudos clínicos em humanos o que reduz custos, tempo e riscos.

Um dos achados mais impactantes desta revisão veio do estudo de Chia *et al.* (2025), que avaliou genéricos em pacientes reais submetidos à implantação de stents, um grupo de alto risco clínico. A equivalência observada entre clopidogrel genérico e de marca em desfechos como eventos cardiovasculares maiores e perfil de segurança é um dado valioso: mostra que, mesmo em situações de maior complexidade e gravidade, a intercambialidade não compromete o tratamento. Para gestores de saúde que precisam tomar decisões sobre protocolos e custos, esse tipo de evidência faz toda a diferença.

No conjunto, o que a literatura revisada diz é claro: trocar um medicamento de referência por seu equivalente genérico é seguro, eficaz e cientificamente sustentado. Mas os desafios não acabaram. Medicamentos com índice terapêutico estreito, populações vulneráveis e a necessidade de métodos de avaliação mais sensíveis continuam sendo pontos de atenção legítimos. O avanço precisa vir do lado regulatório também incorporando simulações, métodos físico-químicos avançados e estudos mais representativos da diversidade clínica real. O que esta discussão revela é que os genéricos cumprem o que prometem. Mas manter essa confiança exige que a ciência continue questionando, refinando e aprimorando os métodos não por dúvida, mas por responsabilidade com quem depende desses medicamentos todos os dias.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão mostrou que a troca entre medicamentos genéricos e de referência é segura e tem base em evidências científicas sólidas, especialmente quando se consideram os critérios de bioequivalência exigidos pelas principais agências regulatórias do mundo.

Os estudos clínicos analisados demonstraram que parâmetros como a concentração máxima do medicamento no sangue (C_{max}) e a exposição total ao fármaco (AUC) permaneceram dentro dos limites considerados aceitáveis (entre 80% e 125%), achado que se repetiu em diferentes classes terapêuticas. Em outras palavras, em condições controladas, os genéricos apresentaram comportamento equivalente.

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e simulações farmacocinéticas também reforçaram que, na prática, tanto a eficácia quanto a segurança dos genéricos são comparáveis às dos medicamentos de referência, mesmo em situações mais delicadas, como no tratamento de infecções, diabetes tipo 2, processos inflamatórios e doenças cardiovasculares. Além disso, novas metodologias analíticas vêm demonstrando potencial para tornar a avaliação da equivalência farmacêutica ainda mais precisa.

Diante disso, conclui-se que, com as evidências disponíveis e os métodos utilizados, a intercambialidade entre genéricos e referência é uma prática tecnicamente bem fundamentada, eficaz e segura. É verdade que ainda existem desafios, especialmente quando se trata de subpopulações específicas ou de medicamentos com faixa terapêutica estreita, mas os estudos analisados mostram que os genéricos são alternativas confiáveis. Eles ampliam o acesso, contribuem para a sustentabilidade dos sistemas de saúde e garantem a manutenção da qualidade do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALTOUM, G. H. *et al.* A comparative study on vildagliptin brand and its generic equivalents using dissolution test as quality control measure tool. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/XXXXXXXXX/>. Acesso em: 10 dez. 2025.

BRASIL. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a bioequivalência e a biodisponibilidade de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm

CARDENAS-ESCUADERO, J. *et al.* Determination of bioequivalence between generic and reference drugs using laser-induced breakdown spectroscopy. **Analytica Chimica Acta**, v. 1329, p. 343253, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39396312/>.

CHIA, C.-Y.; HSIAO, F.-C.; HSU, T.-J.; TUNG, Y.-C.; LIN, C.-P.; CHU, P.-H. Clinical outcomes and safety profiles of generic versus brand-name clopidogrel in patients following coronary artery stent placement. **Clinical and Translational Science**, v. 18, n. 2, p. e70143, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39868895/>.

COTIA, A. *et al.* Clinical equivalence between generic versus branded antibiotics: systematic review and meta-analysis. **Antibiotics**, v. 12, n. 5, p. 935, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37237838/>.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39256193/>.

GLERUM, P. J.; YAMADA, W. M.; NEELY, M. N.; BURGER, D. M.; MALIEPAARD, M.; NEEF, C. Interchangeability of generic drugs for subpopulations: bioequivalence simulation from a nonparametric PK model of gabapentin generic drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 90, n. 7, p. 1576-1585, jul. 2024. DOI: 10.1111/bcp.15629. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36482842/>.

LECHAT, P. Interchangeability between generic and reference products: limits of average bioequivalence methodology. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986193/>.

MA, P. *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison between generic and brand-name levofloxacin based on Monte Carlo simulation. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 33, p. 120–129, 2023. Disponível em: Acesso em: 10 dez. 2025.

NOSKOV, S. *et al.* Bioequivalence and Safety of Generic Glecaprevir/Pibrentasvir Compared to a Branded Product: A Randomized, Crossover Study in Healthy Volunteers. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1331–1338, 2024. Disponível em: Acesso em: 10 dez. 2025.

RIZEA-SAVU, S.; *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of a generic Ticagrelor 90-mg formulation versus the innovator product in healthy white subjects under fasting conditions. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 14, n. 1, p. 59–64, 2024.

SCHNAARS, Y.; GAIKWAD, S.; GOTTWALD-HOSTALEK, U.; KLINGBERG, U.; VADLA, H. K. C.; PRATHAP, V. R.; *et al.* Bioequivalence studies of new generic formulations of Vildagliptin and fixed-drug combination of Vildagliptin and Metformin versus respective originator products in healthy volunteers. **Diabetes Therapy**, v. 13, n. 6, p. 1215–1229, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543870/>.

SCHNAARS, Y.; GAIKWAD, S.; GOTTWALD-HOSTALEK, U.; UHL, W.; RIBOT, O.; VARANASI, K. V. S.; *et al.* Bioequivalence evaluation in healthy volunteers: new generic formulations of Sitagliptin and Sitagliptin-Metformin fixed-dose combination compared with the originator products. **Diabetes Therapy**, v. 14, p. 347–362, 2023. DOI: 10.1007/s13300-022-01349-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36526947/>.

SCHRAMM, S.; *et al.* Comparação entre celecoxibe genérico de 200 mg em cápsulas duras e Celebra®: estudo de bioequivalência em indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, em jejum, após uma dose única. **Brazilian Journal of Pain**, v. 7, p. 1–8, 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/XQ5Sxc5vbNXVMnrCjqbhYwn/?lang=en>.

WANG, F. *et al.* Bioequivalence evaluation of generic febuxostat versus Feburic® in healthy Chinese subjects: a randomized crossover study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 26, n. 1, 2025.