



A documentação relativa ao fármaco deverá ser apresentada em papel timbrado da empresa produtora.

3.12. Inclusão no tamanho do lote
Este item trata de aumento do tamanho de um lote já registrado, restringindo-se a modificação à capacidade dos equipamentos utilizados, cujos princípios de funcionamento e processo de fabricação se mantêm.

A empresa deverá notificar, na forma de ofício, as alterações em que o tamanho do lote é modificado em até dez vezes em relação ao lote já registrado.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

3.12.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

3.12.2. cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC;

3.12.3. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.12.4. justificativa técnica referente à solicitação;

3.12.5. dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto;

3.12.6. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Os resultados do estudo de estabilidade de longa duração deverão ser relatados anualmente;

3.12.7. para suspensões, apresentar resultados de testes relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes;

3.12.8. relatório técnico e avaliação do perfil de dissolução realizado conforme as condições farmacopéicas, com retirada de alíquotas do meio em tempos adequados até o platô ser alcançado, quando se tratar de forma farmacéutica sólida. O perfil de dissolução obtido deverá ser semelhante ao perfil proveniente da formulação não alterada.

4. Notificações pós-registro

4.1. Suspensão temporária de fabricação

A suspensão temporária de fabricação deverá ser notificada à ANVISA com, no mínimo, 180 dias de antecedência da paralisação de fabricação, exceto em situações emergenciais, de um produto registrado, não implicando o cancelamento do seu registro.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

4.1.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

4.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

4.1.3. justificativa referente à solicitação.

4.2. Reativação da fabricação de medicamento

A reativação da fabricação de medicamento deverá ser notificada à ANVISA da retomada da fabricação de um produto registrado.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

4.2.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

4.2.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

4.2.3. justificativa referente à solicitação.

5. Cancelamento pós-registro

5.1. Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido.

O cancelamento de registro parcial a pedido consiste no cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

5.1.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

5.1.2. justificativa referente à solicitação.

5.2. Cancelamento de registro do medicamento.

O cancelamento de registro total a pedido consiste no cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

5.2.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

5.2.2. justificativa referente à solicitação.

RESOLUÇÃO-RE Nº 894, DE 29 DE MAIO DE 2003

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria nº 238, de 31 de março de 2003,

considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,

considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 6 de março de 2003, resolve:

Art.1º Determinar a publicação do "Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência" anexo.

Art. 2º Fica revogada a Resolução RE nº 479, de 19 de março de 2002.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA

1. Título do projeto (deve conter o nome do fármaco, a dosagem, a forma farmacéutica e o nome dos fabricantes dos medicamentos teste e referência).

2. Número e data do protocolo.

3. Investigador principal (pesquisador responsável).

4. Investigador clínico (deve ser obrigatoriamente um profissional médico).

5. Responsável pela etapa analítica.

6. Responsável pela etapa estatística.

7. Instalações (nome e endereço):

7.1. Etapa clínica;

7.2. etapa analítica;

7.3. etapa estatística;

7.4. avaliação clínica;

7.5. exames clínicos laboratoriais.

8. Objetivo do estudo.

9. Delineamento do estudo:

9.1. tipo;

9.2. identificação dos medicamentos teste e referência: nome do fármaco, nome da marca (quando for o caso), forma farmacéutica, dose por unidade, nome e endereço do fabricante, número do lote, data de fabricação e prazo de validade (quando disponíveis);

9.3. posologia: dose, horário e volume de líquido para administração;

9.4. local e forma de confinamento dos voluntários;

9.5. horários de jejum e de alimentação;

9.6. cronograma de coleta das amostras;

9.7. procedimentos para manipulação das amostras.

10. População do estudo:

10.1. descrição detalhada (sexo, idade, peso, altura);

10.2. seleção de voluntários;

10.3. avaliação clínica (história médica e exame físico);

10.4. exames clínicos laboratoriais: eletrocardiograma, exames hematológicos, bioquímicos (incluindo provas de função hepática e renal), sorológicos (Hepatite B, Hepatite C, HIV), beta HCG (para as mulheres) e urina tipo I;

10.5. critérios de inclusão;

10.6. critérios de exclusão;

10.7. restrições e proibições: antes, durante e após o estudo;

10.8. critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo.

11. Reações adversas (incluindo método de classificação) e procedimentos de emergência.

12. Considerações éticas:

12.1. princípios básicos - devem seguir as resoluções vigentes do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde (CNS/MS), que regulamentam as normas de pesquisa em seres humanos.

13. Método analítico:

13.1. descrição;

13.2. protocolo de validação.

14. Tratamento estatístico:

14.1. apresentar desenho de estudo, conforme o "GUIA PARA PLANEJAMENTO E EXECUÇÃO DA ETAPA ESTATÍSTICA DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA";

14.2. justificar o tamanho da amostra no estudo;

14.3. definição do intervalo de aceitação dos parâmetros farmacocinéticos a serem testados no estudo, de acordo com o "GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA";

14.4. especificar o método de detecção de outlier.

15. Critérios de aceitação dos desvios de protocolo (por exemplo: desvios dos tempos de coleta, etc.).

16. Apêndices:

16.1. formulário para amostras de retenção (deve-se informar o número de unidades dos medicamentos teste e referência que deverão ser retidas, suficientes para repetir o ensaio. Essas amostras devem ser armazenadas em condições adequadas para preservar as características originais dos produtos até o vencimento de sua validade);

16.2. formulário para inventário dos medicamentos utilizados no estudo (deve-se informar o número de unidades dos medicamentos teste e referência utilizadas no ensaio, bem como qualquer perda ocorrida);

16.3. modelo de termo de consentimento livre e esclarecido;

16.4. formulário de registro de eventos adversos;

16.5. lista de randomização.

OBS.: Todas as páginas do documento devem conter: nome do centro, número do protocolo e numeração seqüencial.

RESOLUÇÃO-RE Nº 895, DE 29 DE MAIO DE 2003

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria nº 238, de 31 de março de 2003,

considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000.

considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 6 de março de 2003, resolve:

Art.1º Determinar a publicação do "Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA

1. Considerações gerais.

1.1. Todas as páginas do relatório devem conter: nome do centro, código de identificação do estudo e numeração seqüencial.

1.2. O relatório deve ser protocolado em duas cópias acompanhadas de disquete ou CD-ROM contendo planilhas em MS-Excel dos resultados dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , C_{max} e T_{max} , calculados individualmente e valores individuais das concentrações plasmáticas do fármaco, separados por produto, para todas as fases do estudo (tabela modelo anexo I);

2. Informações gerais.

2.1. Folha de rosto:

2.1.1. código de identificação do estudo;

2.1.2. título: nome do fármaco, dose por unidade, forma farmacéutica e nome dos fabricantes dos medicamentos teste e referência;

2.1.3. nome do investigador principal;

2.1.4. nome e endereço do centro de bioequivalência responsável pelo projeto;

2.1.5. data.

2.2. Folha de assinaturas:

2.2.1. código de identificação do estudo;

2.2.2. título, conforme item 2.1.2;

2.2.3. nome e endereço do centro de bioequivalência responsável pelo projeto;

2.2.4. assinaturas datadas acompanhadas do nome, título/formação e função no estudo,

2.2.5. do investigador principal e dos responsáveis pelas etapas clínica, analítica e estatística.

2.3. Sumário:

2.3.1. título, conforme item 2.1.2;

2.3.2. patrocinador: nome e endereço;

2.3.3. investigador principal;

2.3.4. local(is): nome e endereço do(s) local(is) de realização das etapas clínica, analítica e estatística;

2.3.5. laboratório de análises clínicas: nome e endereço;

2.3.6. objetivo;

2.3.7. desenho;

2.3.8 voluntários: descrição, sexo, número inicial e final;

2.3.9 medicamentos:

2.3.9.1. teste: nome da marca (se aplicável), nome genérico, dose por unidade, forma farmacéutica, número do lote, data de fabricação, prazo de validade, nome e endereço do fabricante;

2.3.9.2. referência: nome da marca, dose por unidade, forma farmacéutica, número do lote, data de fabricação, prazo de validade, nome e endereço do fabricante;

2.3.10. posologia: dose, horário e volume de líquido para administração;

2.3.11 confinamento dos voluntários: data e hora de entrada e saída em cada período;

2.3.12 Administração dos medicamentos: data e hora do início e final em cada período;

2.3.13 período de "washout";

2.3.14 horários de jejum e alimentação;

2.3.15 cronograma de coleta das amostras;

2.3.16 procedimentos para manipulação das amostras: coleta, separação e armazenamento do material biológico;

2.3.17 desistência/retirada de voluntários em cada período;

2.3.18 método bioanalítico:

2.3.18.1. técnica bioanalítica;

2.3.18.2. detecção;

2.3.18.3. padrão interno;

2.3.18.4. matriz biológica;

2.3.18.5. anticoagulante;

2.3.18.6. tipo de extração;

2.3.18.7. faixa de linearidade;

2.3.18.8. parâmetro de quantificação;

2.3.18.9. parâmetro de detecção;

2.3.19. datas de início e final da etapa analítica;

2.3.20. análise estatística: breve resumo da metodologia utilizada, com identificação dos programas empregados;

2.3.21. resumo dos desvios de protocolo;

2.3.22. eventos adversos: resumo (exemplo: quantidade de eventos, classificação, número de voluntários envolvidos, relacionados ou não ao medicamento, conseqüências para o projeto, etc.);

2.3.23. resultados: tabela contendo a razão das médias geométricas (ou diferença das médias aritméticas), intervalos de confiança (IC), coeficientes de variação (CV) intra-sujeito e poder do teste, referentes aos parâmetros C_{max} e ASC_{0-t} dos produtos teste e referência;

2.3.24. discussão e conclusão;

2.3.25. data e assinatura do investigador principal.

2.4. Anexos:
2.4.1. protocolo do estudo e seus respectivos anexos, de acordo com o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA;
2.4.2. parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa;
2.4.3. currículos vitae abreviados do investigador principal e dos responsáveis pelas etapas clínica, analítica e estatística.

3. Relatório clínico.
3.1. Folha de rosto:
3.1.1. código de identificação do estudo;
3.1.2. título, conforme item 2.1.2;
3.1.3. o termo: relatório clínico;
3.1.4. nome e endereço do centro de bioequivalência da etapa clínica.
3.2. Índice de conteúdo.
3.3. Folha de assinaturas.
Deve conter: assinaturas datadas acompanhadas do nome, título/formação e função no estudo, do investigador principal e dos responsáveis pela etapa clínica.
3.4. Glossário.
3.5. Introdução.
Informações sobre o fármaco, tais como: histórico, síntese, dados físicos e químicos, farmacocinética, farmacodinâmica, mecanismo de ação, interações, uso terapêutico, dados de bioequivalência, etc.
3.6. Objetivo.
3.7. Desenho.
3.8. Lista de randomização.
3.9. Medicamentos:
3.9.1. teste: nome da marca (se aplicável), nome genérico, dose por unidade, forma farmacêutica, número do lote, data de fabricação, prazo de validade, nome e endereço do fabricante;
3.9.2. referência: nome da marca, dose por unidade, forma farmacêutica, número do lote, data de fabricação, prazo de validade, nome e endereço do fabricante;
3.9.3. certificados analíticos dos medicamentos;
3.9.4. amostras de retenção dos medicamentos do estudo;
3.9.5. inventário dos medicamentos do estudo.
3.10. População do estudo:
3.10.1. dados individuais (sexo, idade, peso, altura, índice de massa corpórea): tabela com os dados e com estatística descritiva de todos os voluntários.
3.10.2. seleção:
3.10.2.1. avaliação clínica (história médica e exame físico): tabelas com dados individuais;
3.10.2.2. exames clínicos laboratoriais: tabelas com resultados individuais;
3.10.2.3. critérios de inclusão;
3.10.2.4. critérios de exclusão.
3.10.3. restrições e proibições: antes, durante e após o estudo;
3.10.4. critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo;
3.10.5. relato dos casos de retirada ou desistência.
3.11. Confinamento dos voluntários:
3.11.1. local: descrição detalhada;
3.11.2. forma: relato das condições, restrições, exercícios, etc.;
3.11.3. períodos: data e hora de entrada e saída em cada período.
3.12. Horários de jejum e de alimentação.
3.13. Dieta padronizada e ingestão de líquidos.
3.14. Administração dos medicamentos:
3.14.1. posologia: dose, horário e volume de líquido para administração;
3.14.2. período de "washout";
3.14.3. tabela com datas e horários de administração para todos os indivíduos.
3.15. Cronograma de coleta das amostras.
Tabela relacionando os tempos previstos e os reais de coleta das amostras para todos os voluntários.
3.16. Sinais vitais.
Podem ser apresentados em forma de tabela.
3.17. Coleta, manipulação, armazenagem e transporte das amostras.

3.18. Eventos adversos e procedimentos de emergência.
Relato detalhado dos casos, voluntários envolvidos, classificação, relação ou não com o fármaco, data, hora, duração, medidas adotadas, uso de medicação, etc.
3.19. Procedimentos operacionais padrão (POP) da etapa clínica: instruções aos voluntários, identificação das amostras, procedimentos para coleta de sangue, procedimentos para administração dos medicamentos, além de outros.
3.20. Desvios de protocolo e seus respectivos graus de impacto nos resultados clínicos e farmacocinéticos.
4. Relatório analítico.
4.1. Folha de rosto:
4.1.1. código de identificação do estudo;
4.1.2. título, conforme item 2.1.2;
4.1.3. o termo: relatório analítico;
4.1.4. nome e endereço do centro de bioequivalência da etapa analítica.
4.2. Índice de conteúdo.
4.3. Folha de assinaturas.
Deve conter: assinaturas datadas acompanhadas do nome, título/formação e função no estudo, do investigador principal e dos responsáveis pela etapa analítica.
4.4. Glossário.
4.5. Método bioanalítico:
4.5.1. técnica bioanalítica;
4.5.2. detecção;
4.5.3. padrão interno;
4.5.4. matriz biológica;
4.5.5. anticoagulante;
4.5.6. tipo de extração;
4.5.7. faixa de linearidade;
4.5.8. parâmetro de quantificação;
4.5.9. parâmetro de detecção.
4.6. Padrões de referência: identificação, número de lote, validade, nome e endereço do fabricante.
4.7. Preparação dos padrões de calibração, controles de qualidade e padrão de diluição.
Relatar o cumprimento ou desvios do POP, data de preparação, condições de estocagem (se aplicável), testes realizados, etc.
4.8. Recebimento, rotulagem e armazenagem das amostras.
4.9. Cálculo de concentração das amostras.
4.10. Desvios de protocolo e seus respectivos graus de impacto nos resultados do estudo, incluindo justificativas de perda de amostras.
4.11. Tabelas:
4.11.1. concentrações plasmáticas individuais dos produtos teste e referência;
4.11.2. sumário do ensaio das amostras: listagem por voluntário, identificação da corrida analítica, reanálises, identificação da corrida de reanálise, valores da primeira análise e das reanálises, valor reportado e critério de decisão;
4.11.3. curvas de calibração: identificação, data e hora inicial e final, amostras do estudo, coeficientes (linear, angular e de correlação);
4.11.4. curvas de calibração: valores quantificados dos padrões de calibração com respectivos percentuais de desvios nominais;
4.11.5. validação das corridas: valores quantificados dos controles de qualidade com respectivos percentuais de desvios nominais;
4.11.6. reanálise de amostras: causas, quantidade e percentual por cada causa em relação ao total de amostras do estudo;
4.11.7. reintegração: identificação da amostra e corrida, valor inicial e reintegrado, razão da reintegração e método usado.
4.12. Anexos:
4.12.1. validação do método: relatório dos ensaios preconizados no GUIA DE VALIDAÇÃO DO MÉTODO BIOANALÍTICO;
4.12.2. certificados de análises dos padrões do analito e padrão interno;
4.12.3. POP's:
4.12.3.1. do método analítico: deve descrever a metodologia detalhadamente, abordando os seguintes tópicos, entre outros: reagentes; materiais; equipamentos; instrumentação cromatográfica; tratamento das amostras (inclui todos os procedimentos aos quais as amostras são submetidas); condições cromatográficas (fase móvel, coluna, velocidade do fluxo, temperatura da coluna, temperatura do auto-injetor, volume de injeção, tempos de retenção do analito e

padrão interno (no caso de espectrometria de massas, especificar os íons monitorados), detector, etc.); parâmetros de detecção; parâmetros de integração; parâmetros de construção da curva de calibração;
4.12.3.2. para preparação, estocagem e critérios de aceitação das soluções-estoque, padrões de calibração, amostras de controle de qualidade, padrões de diluição e soluções de referência;
4.12.3.3. para realização dos ensaios de validação e critérios de aceitação dos resultados;
4.12.3.4. para realização e critérios de aceitação da corrida analítica;
4.12.3.5. de reanálise de amostra e reportagem das concentrações finais;
4.12.3.6. de análise cromatográfica;
4.12.3.7. de reanálise de amostra para valores anômalos;
4.12.3.8. de reintegração de dados da amostra;
4.12.3.9. outros;
4.12.4. série completa dos cromatogramas de, no mínimo, 20% dos voluntários, com dados: identificação da corrida, identificação da amostra, concentração calculada, parâmetros (analito e padrão interno), relação dos parâmetros (analito/padrão interno), tempos de retenção (analito e padrão interno), data e hora.
5. Relatório estatístico.
5.1. Folha de rosto:
5.1.1. código de identificação do estudo;
5.1.2. título, conforme item 2.1.2;
5.1.3. o termo: relatório estatístico;
5.1.4. nome e endereço do centro de bioequivalência da etapa estatística.
5.2. Índice de conteúdo.
5.3. Folha de assinaturas:
assinaturas datadas acompanhadas do nome, título/formação e função no estudo, do investigador principal e dos responsáveis pela etapa estatística.
5.4. Glossário.
5.5. Análise farmacocinética e estatística:
5.5.1. cálculo do tamanho da amostra;
5.5.2. tabela de ANOVA para os parâmetros farmacocinéticos;
5.5.3. construção do intervalo de confiança (IC) para os parâmetros C_{max} e ASC_{0-t} .
5.6. Conclusão.
5.7. Referências bibliográficas.
5.8. Tabelas:
5.8.1. concentrações plasmáticas individuais do produto teste, com identificação da seqüência de cada voluntário e os seguintes dados para cada tempo de coleta: concentração média, mínima e máxima, desvio padrão e CV (%);
5.8.2. concentrações plasmáticas individuais do produto referência, com identificação da seqüência de cada voluntário e os seguintes dados para cada tempo de coleta: concentração média, mínima e máxima, desvio padrão e CV (%);
5.8.3. parâmetros farmacocinéticos (relacionados no item 3.1.2 do GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS) do produto teste (incluindo a razão ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}), com valores individuais, médias, desvios padrão, coeficientes de variação, valores mínimos e máximos;
5.8.4. parâmetros farmacocinéticos (relacionados no item 3.1.2 do GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS) do produto referência (incluindo a razão ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}), com valores individuais, médias, desvios padrão, coeficientes de variação, valores mínimos e máximos;
5.9. Anexos:
5.9.1. modelo de tabela contendo dados de concentração plasmática;
5.9.2. listagem da saída (output) do programa estatístico utilizado.

ANEXO I

Formulação Referência

MODELO DE TABELA DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS

Formulação Teste

Tempo (horas)	Vol. 1	Vol. 2	Vol. 3	Vol. 4	Vol. 5	Vol. 6	Vol. 7
0							
0,5							
1							
1,5							
2							
4							
8							
24							
32							

Tempo (horas)	Vol. 1	Vol. 2	Vol. 3	Vol. 4	Vol. 5	Vol. 6	Vol. 7
0							
0,5							
1							
1,5							
2							
4							
8							
24							
32							