Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999
(D.O. 10/08/99)

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso de suas atribuições legais que lhe confere o artigo 73, item IX, do Regimento Interno aprovado pela Resolução nº 1, de 26 de maio de 1999, e considerando:

que a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 estabeleceu as bases legais para a instituição do medicamento genérico no País;

que a mesma Lei, em seu art. 2º, determina a sua regulamentação pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária;

que a implantação do medicamento genérico no País é prioridade da política de medicamentos do Ministério da Saúde;

a necessidade de assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento genérico e garantir sua intercambialidade com o respectivo produto de referência, **resolve**:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.

Art. 2º Determinar que, para o registro de medicamentos genéricos, as empresas interessadas cumpram na íntegra os dispositivos deste regulamento.
Parágrafo único. Caso não tenha havido ainda, a divulgação oficial por parte da ANVS, de um medicamento referência qualquer, as empresas interessadas em registrar o seu genérico correspondente, deverão formular questionamento por escrito à ANVS, que fará a indicação solicitada e incluirá em uma próxima lista, que será publicada para conhecimento de todos.

Art. 3º Determinar que somente poderão realizar os testes necessários para as provas de Bioequivalência de que trata este Regulamento, as empresas devidamente autorizadas pela ANVS para esta finalidade.

Parágrafo único. As empresas interessadas na execução destes testes, deverão providenciar seu cadastramento junto à ANVS e cumprir com os requisitos legais pertinentes à sua atividade.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS

1. ABRANGÊNCIA

   As provas de biodisponibilidade dos medicamentos em geral e as provas de bioequivalência, a aferição da equivalência terapêutica, o registro, a intercambialidade e a dispensação dos medicamentos genéricos, regem-se por este regulamento.

2. DEFINIÇÕES

2.1 Alternativas Farmacêuticas - são medicamentos que contém a mesma molécula terapeuticamente ativa, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica, sal ou éster. Devem cumprir, individualmente, com as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

2.2 Biodisponibilidade - indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

2.3 Denominação Comum Brasileira (DCB) – denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

2.4 Denominação Comum Internacional (DCI) – denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde.

2.5 Equivalentes Farmacêuticos - São medicamentos que contém o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

2.6 Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

2.7 Medicamentos Bioequivalentes - são equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatísticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

2.8 Medicamento Genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.

2.9 Medicamento Inovador - medicamento apresentando em sua composição ao menos um fármaco ativo que tenha sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável pelo seu desenvolvimento e introdução no mercado no país de origem, e disponível no mercado nacional.

2.10 Medicamento de Referência - medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

2.11 Medicamento Similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

3. CRITÉRIOS E CONDIÇÕES PARA O REGISTRO E O CONTROLE DE QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

O processo de registro de medicamentos genéricos submetido à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVS) será composto por três etapas:

3.1 Primeira etapa: pré-submissão

3.1.1 A empresa deverá apresentar projeto contendo:

a. Fórmula padrão, processo e equipamentos utilizados na fabricação do medicamento.
b. Protocolo detalhado de estudo de estabilidade, conforme Anexo I.
c. Métodos analíticos empregados.
d. Protocolo de estudo de equivalência farmacêutica, indicando o medicamento de referência, com a descrição dos ensaios a serem realizados.

e. Protocolo de estudo de bioequivalência, conforme critérios para realização dos estudos de bioequivalência (Item 5 deste regulamento), apresentado de acordo com o Anexo II. Nos casos em que não se aplica a realização de tais estudos, conforme Anexo V, apresentar justificativa técnica que fundamente tal isenção.

3.1.2 Para medicamentos genéricos fabricados fora do País, todos os itens acima relacionados deverão ser apresentados, sendo que o estudo de bioequivalência deve ser realizado utilizando-se como referência o medicamento indicado pela ANVS.

3.1.3 Após aprovação do projeto, a empresa será autorizada a fabricar três lotes do medicamento contendo, no mínimo, 100.000 unidades farmacotécnicas para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral. Para as demais formas farmacêuticas serão exigidos lotes de, no mínimo, dez por cento do lote industrial.

3.1.4 No caso de medicamento já registrado no Ministério da Saúde, destinado ao registro e comercialização como medicamento genérico, as exigências anteriores poderão ser atendidas retrospectivamente, com resultados obtidos no máximo nos últimos dois anos, desde que comprovada a validação do(s) método(s) analítico(s) e do processo de fabricação utilizados, assim como a conformidade com as normas específicas vigentes. Nestes casos, a empresa deverá apresentar:

a. Cópias de três dossiês completos, consecutivos, de produção e controle de qualidade.
b. Validação dos métodos analíticos empregados, conforme Anexo III .
c. Dados de estabilidade dos respectivos lotes, contemplando o prazo de validade estabelecido.
d. Protocolo de estudo de equivalência farmacêutica, indicando o medicamento de referência, com a descrição dos ensaios a serem realizados.
e. Protocolo de estudo de bioequivalência, conforme critérios para realização dos estudos de bioequivalência (Item 5 deste regulamento), apresentado de acordo com o Anexo II. Nos casos em que não se aplica a realização de tais estudos, apresentar justificativa técnica que fundamente tal isenção.

3.1.5. Na impossibilidade de cumprimento de qualquer dos itens anteriores, a empresa deverá cumprir com a(s) respectiva(s) exigência(s) do item 3.1.1.

3.2 Segunda etapa: solicitação de registro - a empresa deverá apresentar a seguinte documentação:

3.2.1 Aspectos legais

a. Comprovante de depósito bancário em duas vias (original e cópia), devidamente autenticadas e/ou carimbadas, ou comprovante de isenção, quando for o caso.
b. Cópia de Licença de Funcionamento da empresa e/ou Alvará Sanitário atualizado.

c. Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa publicada no Diário Oficial da União (DOU).
d. Certificado de Responsabilidade Técnica emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.
e. Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVS para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado.

3.2.2 Aspectos técnicos

3.2.2.1 Formulários de Petição FP1 e FP2.

3.2.2.2 Relatório Técnico, que deverá conter:

a) Dados Gerais

a.1) Caracterização física e físico-química de todos os componentes da fórmula contemplando, entre outros, ponto de fusão, solubilidade, pKa, impurezas, polimorfismo, forma física (amorfa/cristalina), solvatação (solvato/hidrato/anidro) e quiralidade.
a.2) Forma farmacêutica.
a.3) Fórmula indicando os componentes por dose ou, quando possível, por grama, mililitro, unidade padrão internacional, relação sal/base e excessos utilizados.
a.4) Função que as substâncias desempenham na fórmula.
a.5) Via de administração (no caso de formas farmacêuticas líquidas descrever o dosador incluído na embalagem, quando houver).
a.6) Instruções de uso, quando for o caso.
a.7) Indicações, finalidade ou uso a que se destina.
a.8) Contra-indicações.
a.9) Efeitos colaterais.
a.10) Reações adversas.
a.11) Restrições ou cuidados que devem ser considerados.
a.12) Precauções e advertências.
a.13) Interação medicamentosa e alimentar.
a.14) Alteração nos exames clínicos laboratoriais.
a.15) Superdosagem: sinais, sintomas e condutas.
a.16) Prazo de validade.
a.17) Cuidados de conservação.

b) Dados de Farmacodinâmica
b.1) Mecanismo(s) de ação.
b.2) Posologia (doses máximas e mínimas).
b.3) Justificativa das doses indicadas.
b.4) Índice terapêutico.

c) Dados de Farmacocinética
c.1) Absorção.
c.2) Distribuição.
c.3) Biotransformação.
c.4) Excreção.

3.2.3 Aspectos de produção e controle

3.2.3.1 Produção

a) Fórmula mestre, de acordo com legislação vigente, incluindo:
a.1) Descrição completa da fórmula, designando os componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no *Chemical Abstract Substance* (CAS), respeitando-se esta ordem de prioridade.
a.2) A quantidade de cada substância deverá ser expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, indicando sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade, descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente.

b) Validação do processo produtivo contemplando os três lotes autorizados na etapa de pré-submissão.

c) A reprodutibilidade de resultados entre o lote utilizado no estudo de bioequivalência e os lotes produzidos subseqüentemente, deve ser verificada empregando-se métodos descritos na Farmacopéia Brasileira ou outros compêndios reconhecidos pela legislação vigente. Caso contrário, pode-se utilizar os métodos e especificações propostos no dossiê de registro do medicamento, realizando-se, quando couber, estudo de correlação *in vitro-in vivo* que considere as características de solubilidade e de permeabilidade do fármaco.
c.1) O estudo de correlação *in vitro–in vivo* refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre parâmetros físico-químicos e biológicos de uma determinada forma farmacêutica. Os parâmetros biológicos mais empregados são ASCo-t e Cmax, calculados após a administração do medicamento aos voluntários. Por sua vez, as propriedades físico-químicas mais utilizadas são aquelas obtidas nos estudos de dissolução de fármacos a partir de suas formas de administração: porcentagem de fármaco dissolvido em condições específicas ou perfil de dissolução do fármaco em função do tempo.

3.2.3.2 Controle de qualidade

3.2.3.2.1 Matéria-prima

a) Excipientes
a.1) Excipientes descritos em compêndios oficiais: citar referência bibliográfica.

a.2) Excipientes não descritos em compêndios oficiais: apresentar especificações e métodos de análise adotados.

b) Fármaco
b.1) Fármacos descritos em compêndios oficiais: informar as empresas fabricantes e a rota de síntese; descrever as especificações, os métodos analíticos utilizados e a identificação e quantificação de seus principais contaminantes.
b.2) Fármacos não descritos em compêndios oficiais: informar as empresas fabricantes e a rota de síntese; descrever as especificações, os métodos analíticos devidamente validados e a identificação e quantificação de seus principais contaminantes.
b.3) Será aceita a indicação de, no máximo, três empresas fabricantes do fármaco desde que os parâmetros anteriormente citados sejam informados no processo de registo. Nestes casos, os fármacos dos três fabricantes deverão cumprir integralmente com as especificações adotadas para o fármaco com o qual o medicamento foi desenvolvido e testado *in vivo*. Não será exigido novo estudo de bioequivalência quando demonstrada a correlação *in vitro-in vivo*, quando couber. Os resultados dos estudos *in vitro* empregando parâmetros de dissolução serão aceitos desde que fundamentados cientificamente.

3.2.3.2.2 Material de acondicionamento e embalagem
a) Descrever as especificações e os métodos analíticos utilizados.

3.2.3.2.3 Medicamento
a) Especificações e métodos
a.1) Produtos farmacopéicos: descrever as especificações e os métodos analíticos utilizados, destacando-se, quando for o caso, o(s) ensaio(s) *in vitro* que assegure(m) a reprodutibilidade da biodisponibilidade lote–a–lote, desde que comprovada a correlação *in vitro-in vivo*.
a.2) Produtos não farmacopéicos: descrever as especificações e os métodos analíticos utilizados, devidamente validados, destacando-se ensaio(s) *in vitro* que assegure(m) a reprodutilibidade da biodisponibilidade lote–a–lote, quando for o caso; as especificações de qualidade devem contemplar aspectos relevantes à sua eficácia e segurança.

b) Equivalência farmacêutica
b.1) A empresa deverá comprovar a equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência, mesmo nos casos previstos no Anexo V, utilizando, quando couber, monografia atualizada da Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, de outros códigos autorizados pela legislação vigente. Os resultados devem ser apresentados conforme modelo de relatório de equivalência farmacêutica (Anexo IV).

c) Estabilidade
c.1) Apresentar resultados e avaliação do estudo de estabilidade acelerada dos três lotes produzidos mediante autorização na fase de pré-submissão, de acordo com o protocolo

aprovado. Os medicamentos classificados no item 1.3, da fase de pré-submissão, deverão apresentar dados de estabilidade, contemplando o prazo de validade estabelecido.
c.2) Os medicamentos genéricos importados a granel deverão apresentar os resultados e avaliação do teste de estabilidade, no acondicionamento final de comercialização, realizados de acordo com o Anexo I.
c.3) A avaliação dos resultados do estudo de estabilidade deve destacar a projeção do prazo de validade e condições de armazenamento e distribuição recomendadas.

3.2.4 Aspectos biofarmacotécnicos
a) Resultados e avaliação do estudo de bioequivalência, cujo protocolo foi aprovado na fase de pré-submissão, realizado com um dos lotes produzidos para realização do teste de estabilidade.

3.2.5 Aspectos de rotulagem e bula
a) Os dizeres de rotulagem e bula devem ser equivalentes aos do medicamento de referência, estando de acordo com a legislação vigente; enviar disquete e duas vias impressas.

3.3 Terceira etapa: pós-registro

3.3.1 Informações que a empresa deverá enviar após a publicação do registro:

a) A indicação da distribuição dos primeiros lotes de fabricação (no mínimo 3), para a ANVS que, a seu critério, fará apreensão para análises de controle.

b) Resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes produzidos mediante autorização na fase de pré-submissão, de acordo com o protocolo aprovado.

c) Declaração do prazo de validade e condições de armazenamento e distribuição definitivos.

d) Relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica.

3.3.2 Modificações que necessitam de aprovação prévia para implementação:

a) Troca de fabricante.

b) Alterações rota de síntese do fármaco.

c) Alterações na fórmula e/ou material de acondicionamento e embalagem.

d) Mudanças no local de fabricação, área de produção e de equipamentos utilizados.

e) Aumento ou diminuição do tamanho de lote.

f) Alterações no processo produtivo.

3.3.2.1 A empresa deverá apresentar FP1 e FP2 acompanhados da documentação exigida pela legislação vigente (item 3.2.1), incluindo relatório técnico relativo aos aspectos inerentes às alterações propostas.

3.3.3 Efeitos da alimentação sobre a absorção:

a) Estudos de bioequivalência que avaliem o efeito da alimentação sobre a absorção de fármacos poderão ser requeridos na fase pós-registro.

4. CRITÉRIOS PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS EM GERAL

As provas de biodisponibilidade de medicamentos deverão ser apresentadas de acordo com o Anexo II.

4.1 Medicamento inovador

a) Para registro de medicamento inovador, a empresa deverá apresentar estudo de biodisponibilidade, exceto para as soluções injetáveis administradas por via intravenosa e para qualquer medicamento não destinado a efeito sistêmico.

b) No caso de medicamentos inovadores disponíveis no mercado, a empresa deverá comprovar a biodisponibilidade, quando for o caso. Não será exigido novo estudo quando demonstrada a correlação *in vitro-in vivo*, quando couber. Nestes casos, serão aceitos estudos *in vitro* empregando-se parâmetros de dissolução.

4.2 Medicamento similar

a) Para registro de medicamento similar, a empresa deverá apresentar estudo de biodisponibilidade, exceto para os medicamentos que se enquadrem nas situações previstas no Anexo V.

b) No caso de medicamentos similares disponíveis no mercado, a empresa deverá apresentar estudos de biodisponibilidade conforme cronograma estabelecido pela ANVS, de acordo com o risco sanitário, exceto para os medicamentos que se enquadrem nas situações previstas no Anexo V.

4.3 Etapas do estudo de biodisponibilidade

4.3.1 Etapa clínica

a) Os medicamentos a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente.

b) Geralmente, o estudo de biodisponibilidade é realizado através da quantificação do fármaco ou do metabólito ativo na circulação (freqüentemente em plasma ou soro), ou através de sua quantificação na urina, quando justificado.

c) O estudo de biodisponibilidade é do tipo aberto, aleatório, cruzado, onde os voluntários recebem os medicamentos teste e de referência (medicamento administrado por via intravenosa ou, quando não for indicado, uma solução oral do fármaco) em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. O intervalo entre os períodos deverá ser de, no mínimo, cinco meias-vidas de eliminação do fármaco, ou do metabólito, quando o mesmo for ativo.

d) O cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3 – 5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco, ou do metabólito, quando o mesmo for ativo.

e) O número mínimo de voluntários sadios deverá ser de 12, do sexo masculino (exceto para os casos em que o medicamento seja indicado apenas para mulheres), com idade entre 18 e 50 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido. A ANVS poderá exigir um número maior de voluntários para fármacos que apresentam grande variabilidade.

f) O peso dos voluntários deverá estar em um limite de ± 10% do peso considerado normal, levando-se em consideração a altura e estrutura física.

g) Deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados.

h) Medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de familiares e médico assistente, em caso de impossibilidade do mesmo.

i) O investigador deve preencher um formulário de Registro de Eventos Adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos.

j) O Projeto de Pesquisa, o Protocolo Experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devem ser submetidos a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde/MS.

l) Os voluntários participantes dos estudos clínicos, que necessitem de confinamento, deverão permanecer em local apropriado que atenda às Boas Práticas de Clínica (BPC), sob a responsabilidade de um médico.

4.3.2. Etapa analítica

a) Todas as etapas do estudo deverão ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL).

b) Os métodos analíticos devem ser validados, conforme Anexo III.

c) Estudos de estabilidade do fármaco nos líquidos biológicos devem ser realizados, conforme item 3 do Anexo I.

d) O protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras. Não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas.

e) A perda de amostras em qualquer etapa do processo analítico deverá ser justificada.

f) A análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata, deve-se utilizar o valor médio, e para triplicata, a média dos dois valores mais próximos.

4.3.3 Análise dos resultados

4.3.3.1 Os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos das curvas de concentração sanguínea do fármaco *versus* tempo e analisados para determinação da biodisponibilidade.

4.3.3.2 Os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:

a) Área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t (ASC_{0-t}), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente.

b) Área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC_{0-inf}), onde $ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + C_t/l_z$, onde C_t é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente e l_z é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC_{0-t} deve ser igual ou superior a 80% da ASC_{0-inf} .

c) O pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente sem interpolação dos dados.

d) A depuração (D), o volume aparente de distribuição (Vd) e a meia–vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco e/ou metabólito também devem ser determinados, embora não haja necessidade de tratamento estatístico.

e) Para estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:
e.1) ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (t) no estado de equilíbrio.
e.2) C_{max} e T_{max}, obtidos sem interpolação de dados.
e.3) Concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio.
e.4) Concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_{0-t}/t$).
e.5) Grau de flutuação no estado de equilíbrio [$GF = (C_{max} - C_{min})/C^* \times 100$].

f) No caso de estudos com doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e de referência.

g) A biodisponibilidade absoluta (F) do medicamento deverá ser determinada e corresponde à fração da dose administrada do fármaco efetivamente absorvida. É calculada através da relação entre a área sob a curva (ASC_{0-inf}) obtida após administração do medicamento teste (Te) por via extravascular e a ASC_{0-inf} obtida após administração do medicamento de referência (R) por via intravenosa. Caso a administração intravenosa não seja possível, pode-se empregar uma solução contendo o fármaco administrada por via oral. O cálculo de F é efetuado através da seguinte fórmula:

5. CRITÉRIOS PARA PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

As provas de bioequivalência de medicamentos genéricos deverão contemplar três etapas: clínica, analítica e estatística, e devem ser apresentadas de acordo com o Anexo II.

5.1 Etapa clínica

a) Os medicamentos teste e de referência a serem submetidos ao estudo de bioequivalência deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente, seguindo protocolo de equivalência farmacêutica (Anexo IV). A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e de referência não deve ser superior a 5% (cinco por cento).

b) No caso de medicamentos genéricos com várias dosagens, com a mesma forma farmacêutica e formulações equivalentes, o estudo de bioequivalência poderá ser realizado apenas com aquela de maior dosagem.

c) O estudo de bioequivalência geralmente é realizado através da quantificação do fármaco ou do metabólito ativo na circulação (freqüentemente em plasma ou soro) ou através de sua quantificação na urina, quando justificado. Alternativamente, o estudo poderá ser realizado comparando medidas farmacodinâmicas.

d) O estudo de bioequivalência é do tipo aberto, aleatório, cruzado, onde os voluntários recebem os medicamentos teste e de referência em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla.

e) O número de períodos e de seqüências do estudo será determinado em função do número de medicamentos em análise, de forma a assegurar a validade estatística. O intervalo entre os períodos deverá ser de, no mínimo, cinco meias-vidas de eliminação do fármaco ou do metabólito, quando o mesmo for ativo.

f) Em geral, emprega-se a quantificação do fármaco em amostras de sangue, plasma ou soro. O cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3 – 5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou do metabólito, quando o mesmo for ativo.

g) A bioequivalência entre o medicamento teste e de referência também poderá ser determinada pela quantificação do fármaco em amostras de urina, porém somente será permitido quando justificado.

h) O número de voluntários sadios deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência. O número mínimo de voluntários é, geralmente, igual a 24 indivíduos, com idade entre 18 e 50 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido.

i) De acordo com o medicamento, os estudos poderão ser conduzidos com voluntários do sexo masculino, feminino ou ambos, sendo que neste último caso, o número de homens e de mulheres deverá ser igual.

j) O peso dos voluntários deverá estar em um limite de ± 10% do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração a altura e estrutura física.

l) Deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados.

m) Medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de familiares e médico assistente, em caso de impossibilidade do mesmo.

n) O investigador deve preencher um formulário de Registro de Eventos Adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos.

o) O Projeto de Pesquisa, o Protocolo Experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devem ser submetidos a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde/MS.

p) Os voluntários participantes dos estudos clínicos, que necessitem de confinamento, deverão permanecer em local apropriado que atenda as Boas Práticas de Clínica (BPC), sob a responsabilidade de um médico.

5.2 Etapa analítica

a) Todas as etapas do estudo deverão ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL).

b) Os métodos analíticos devem ser validados, conforme Anexo III.

c) Estudos de estabilidade do fármaco nos líquidos biológicos devem ser realizados, conforme item 3 do Anexo I.

d) O protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras; não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas.

e) Deve-se justificar qualquer perda de amostra.

f) A análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata, deve-se considerar o valor médio e para triplicata os dois valores mais próximos.

g) Todas as determinações com valores menores do que o LQ, deverão ser consideradas iguais a zero, para os cálculos estatísticos.

5.3 Etapa estatística

5.3.1. Metodologia geral

5.3.1.1 Os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos das curvas de concentração sanguínea do fármaco *versus* tempo, e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência.

5.3.1.2 Os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:

a) Área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t (ASC_{0-t}), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente.

b) Área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC_{0-inf}), onde $ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + C_t/l_z$, onde C_t é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente e l_z é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC_{0-t} deve ser igual ou superior a 80% da ASC_{0-inf} .

c) O pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente sem interpolação dos dados.

d) A depuração (D), o volume aparente de distribuição (Vd) e a meia–vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco e/ou metabólito também devem ser determinados, embora não haja necessidade de tratamento estatístico.

e) Para estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:
e.1) ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (t) no estado de equilíbrio.
e.2) C_{max} e T_{max}, obtidos sem interpolação de dados.
e.3) Concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio.
e.4) Concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_{0-t}/t$).
e.5) Grau de flutuação no estado de equilíbrio [$GF = (C_{max} - C_{min})/C^* \times 100$].

f) Para avaliação da bioequivalência devem ser empregados os parâmetros ASC_{0-t} , C_{max} e T_{max} .

g) No caso de estudos com doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e de referência.

5.3.2. Análise estatística

a) Deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e C_{max} para avaliar os efeitos de sequência (grupo), de voluntários, de período e de tratamento.

b) Para um estudo que emprega uma única dose dos medicamentos teste e de referência, a ANOVA é geralmente realizada com os dados de ASC_{0-t} e C_{max} transformados logaritmicamente. A distribuição dos dados transformados aproxima-se mais a uma distribuição normal em relação aos dados não transformados.

c) Deve-se empregar para análise de ASC_{0-t} e C_{max} , dois testes *t* unicaudais, com nível de significância de $\mu = 0,05$, construindo-se um intervalo de confiança (IC) de 90% para a razão entre as médias dos valores obtidos com os medicamentos teste e referência, para cada um destes parâmetros, utilizando-se dados transformados logaritmicamente. T_{max} será analisado como diferença individual: teste – referência, construindo-se um intervalo de confiança (IC) de 90%, utilizando-se teste não paramétrico.

d) Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes quando o IC de 90% para a razão entre as médias de ASC_{0-t} e de C_{max} estiver compreendido entre 80 e 125%. Outros limites de IC de 90% poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante T_{max} deverá também ser considerado.

e) Programas estatísticos validados podem ser utilizados.

f) Quando necessário, modelos estatísticos apropriados, dependendo do tipo de estudo de bioequivalência (por exemplo, de doses múltiplas) devem ser empregados.
g) No caso de voluntários que apresentem comportamento discrepante (*outliers*) nos parâmetros de absorção, em relação aos demais voluntários, sua exclusão do estudo deverá ser justificada. Deverão ser apresentados os resultados do estudo com e sem a inclusão de seus dados.

6. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

6.1 Prescrição

a) No âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, as prescrições pelo profissional responsável adotarão obrigatoriamente as determinações a Denominação Comum Brasileira – DCB, ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional – DCI.

b) Nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob nome genérico ou comercial, que deverá ressaltar, quando necessário, as restrições à intercambialidade.

6.2 Dispensação

a) Será permitida ao profissional farmacêutico a substituição do medicamento prescrito, exclusivamente, pelo medicamento genérico correspondente, salvo restrições expressas pelo profissional prescritor.

b) Nestes casos, o profissional farmacêutico deve indicar a substituição realizada na prescrição, apor seu carimbo onde conste seu nome e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia, datar e assinar.

c) Nos casos de prescrição utilizando nome genérico, somente será permitida a dispensação do medicamento de referência ou de um genérico correspondente.

d) E dever do profissional farmacêutico explicar detalhadamente a dispensação realizada ao paciente ou usuário, bem como fornecer toda a orientação necessária ao consumo racional do medicamento genérico.

e) A substituição genérica deverá ser baseada na relação de medicamentos genéricos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e cujos registros tenham sido publicados no Diário Oficial da União.

f) A relação de medicamentos genéricos deverá ser divulgada pela ANVS através dos meios de comunicação.

ANEXO I
GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

1 Tipos de Estudo

1.1 Estudo de estabilidade acelerada
São os estudos destinados a aumentar a velocidade de degradação química e modificação física de uma substância e/ou alterações de características de forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento.

1.2 Estudo de estabilidade de longa duração
São validações dos experimentos em relação às características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto, durante e depois do prazo de validade esperado.

2 Procedimentos

2.1. Amostragem

2.1.1. Para fins de autorização: três lotes

a. Os lotes amostrados deverão conter, 100.000 unidades farmacotécnicas para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral.
b. Para as demais formas farmacêuticas será exigido lotes de, no mínimo, dez por cento do lote industrial.

c. Os lotes deverão ser fabricados com diferentes números de lote de princípio ativo.

2.1.2. Devem constar no estudo, todos os detalhes sobre o lote:
Número de lote
Tamanho do lote
Condições de armazenamento
Resultado dos Ensaios
Data de Fabricação
Tipo de Material de Acondicionamento
Número de Amostras testadas por lote
Número de Amostras analisadas por período

2.1.3 O estudo deve ser executado com o medicamento em seu acondicionamento original de comercialização.

2.2 Condições dos ensaios

2.2.1 O estudo de estabilidade acelerada deve ser realizado a 40 ± 2 ^{o}C / 75 ± 5% de umidade relativa (UR), durante seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90, e 180 dias, ou a 50 ± 2 ºC / 90% ± 5% de UR durante três meses, com análise em 0, 30, 60 e 90 dias.

2.2.2 O estudo de estabilidade de longa duração deve ser realizado a 30 ± 2 ^{o}C / 70 ± 5% de UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser analisadas nos tempos 0, 3, 6, 9 e 12 meses, e depois deste período uma vez ao ano.

2.2.3 Para medicamentos cujo fármaco seja sensível ao calor e que requeiram armazenamento em condições alternativas de temperatura mais baixa, os estudos de estabilidade acelerada deverão ser conduzidos, no mínimo, a 15 ^{o}C acima da temperatura recomendada para armazenamento. Este estudo deve ser conduzido por seis meses, em condições de umidade relativa apropriadas. Outras condições serão aceitas mediante justificativa.

2.2.4 Considerações especiais podem ser necessárias para medicamentos que podem sofrer alterações físicas e/ou químicas devido a baixa temperatura; por exemplo, suspensões ou emulsões que possam sedimentar; cremes, óleos ou preparações semi-sólidas que possam apresentar alterações de viscosidade; e, preparações líquidas que possam gerar problemas de precipitação, por exemplo, soluções concentradas.

2.2.5 Quando o produto é acondicionado em recipientes que representam uma barreira para o vapor de água (ampola, frasco-ampola, seringas preenchidas), não há necessidade de realizar armazenamento em condições de alta umidade relativa. Baixa umidade relativa pode afetar de modo adverso produtos líquidos acondicionados em embalagens

semi-permeáveis (soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados). Nestes casos o estudo de estabilidade acelerado deve ser realizado também nestas condições.

2.2.6 O protocolo do estudo deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas, biológicas e microbiológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de sub-produtos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada.

3 Estudo de estabilidade do fármaco em líquidos biológicos

a) A estabilidade do fármaco em líquidos biológicos depende de suas propriedades químicas, da matriz biológica e do material de acondicionamento utilizado. A estabilidade determinada, para um tipo matriz e de material de acondicionamento específicos não podem ser extrapoladas para outros.

b) As determinações de estabilidade devem utilizar um conjunto de amostras, preparadas a partir de uma solução estoque recente do fármaco em análise, adicionado a uma matriz biológica isenta de interferência.

3.1 Estabilidade de curta duração

3.1.1 Estabilidade em ciclos de congelamento e descongelamento

a) Deve-se testar a estabilidade do fármaco durante três ciclos de congelamento e descongelamento utilizando-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico, nas seguintes condições: as amostras devem ser congeladas a -20 °C, ou outra temperatura indicada para o armazenamento (por exemplo, -70 °C) e mantidas por 24 horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras devem ser novamente congeladas a -20 °C, por 12 a 24 horas, e assim, sucessivamente, até completar os três ciclos.

3.1.2 Estabilidade no tempo e condições de análise

a) O fármaco deve permanecer estável durante o tempo de análise. Para verificação dessa propriedade utiliza-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico. Cada uma delas será submetida ao descongelamento natural, a temperatura ambiente, e mantida nesta condição pelo tempo máximo esperado para duração do ensaio.

b) Em caso de utilização de equipamentos que empregam sistemas automáticos de amostragem/injeção, que podem apresentar recurso de controle de temperatura (por exemplo, refrigeração), deve-se realizar estudo de estabilidade do fármaco, na amostra

processada para análise, incluindo o padrão interno, na temperatura sob a qual o teste será realizado.

3.2 Estabilidade de longa duração

a) O tempo de armazenamento para o estudo de estabilidade de longa duração deve exceder o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra e a análise da última, de acordo com o cronograma apresentado no protocolo de estudo de bioequivalência ou de biodisponibilidade.

b) A temperatura utilizada no teste deve reproduzir a recomendada para armazenamento das amostras, normalmente igual a –20 °C. Os resultados devem ser comparados com a média daqueles verificados no primeiro dia do estudo. Para verificação dessa propriedade utiliza-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico.

3.3 Estabilidade das soluções-padrão

a) A estabilidade das soluções-padrão do fármaco e de padrão interno no líquido biológico, à temperatura ambiente, deve ser avaliada a partir de, no mínimo, seis horas após sua preparação.

b) Tais soluções, devem ser refrigeradas ou congeladas por sete a quatorze dias, ou outro período apropriado.

c) Os resultados desse teste devem ser comparados com aqueles obtidos utilizando-se soluções recentemente preparadas do fármaco e padrão interno no líquido biológico.
3.4 Análise estatística dos resultados

a) Qualquer que seja o método estatístico utilizado para avaliar os resultados dos estudos de estabilidade, este deverá estar descrito claramente no procedimento operacional padrão (POP).

4 Disposições Gerais

4.1 Os ensaios de Estabilidade Acelerada permitem estabelecer um período de vida útil provisório. Devem ser complementados com Estudos de Longa Duração realizados nas condições de armazenamento determinadas para o produto. Formam parte de um programa de estabilidade.

4.2 Os resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração se empregam para:
a) estabelecer o período de vida útil;
b) confirmar o período de vida útil projetado;
c) recomendar as condições de armazenamento.

4.3 Os Estudos de Estabilidade Acelerada para a determinação do período de vida útil e as condições de armazenamento, podem ser aceitos provisoriamente por um período de 6 meses ou 3 meses, em situações drásticas, como requisito para o registro de um produto farmacêutico.

4.4 Vencido o período definido como provisório, o período de vida útil deve ser confirmado mediante a apresentação de um Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

4.5 O período de vida útil se determina sempre de acordo com as condições de armazenamento.

4.6 Se os lotes de um determinado produto apresentam diferentes perfis de estabilidade, o período de vida útil proposto deve ser aquele baseado no lote menos estável.

4.7 Pode ser estabelecido um período de vida útil tentativo de 24 meses quando:
a) o princípio ativo é considerado estável;
b) os estudos realizados de acordo com o protocolo resultarem positivos;
c) existem dados indicativos de que as formulações similares têm um período de vida útil de 24 meses ou mais;
d) houver continuidade dos Estudos de Longa Duração até alcançar o período de vida útil.

4.8 Os produtos que contenham princípios ativos menos estáveis ou formulações não adequadas para o armazenamento a altas temperaturas, deverão ter um Estudo de Longa Duração mais prolongado. Neste caso o período de vida útil proposto não deve exceder duas vezes o período coberto pelo Estudo de Longa Duração.

4.9 Depois de avaliar a estabilidade, o produto pode ser rotulado de acordo com as seguintes condições de armazenamento:
a) manter a temperatura ambiente (15ºC a 30ºC)
b) manter entre 2ºC e 8ºC, sob refrigeração
c) manter abaixo de 8ºC, sob refrigeração
d) manter congelado (-5ºC a 20ºC)
e) manter abaixo de –18ºC

4.10 As informações adicionais tais como: a) proteger da luz; e, b) manter em lugar seco, devem-se incluir, sempre e quando não seja para ocultar problemas de estabilidade.

4.11 Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve constar o período pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, em condições de armazenamento determinadas.

4.12 Os estudos devem ser realizados utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto ou, se existir mais de um, com aquele que estime obter o produto reconstituído menos estável, nas condições de temperaturas mais desfavoráveis.

ANEXO II
GUIA PARA PROTOCOLO E RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE OU DE BIOEQUIVALÊNCIA

1 Título do projeto

2 Investigador principal (pesquisador responsável)

3 Investigador clínico (deve ser obrigatoriamente um profissional médico)

4 Número e data do protocolo

5 Objetivo do estudo

6 Delineamento do estudo

6.1 Tipo
6.2 Medicamentos teste e de referência (descrição, número do lote, data de fabricação, prazo de validade, etc)
6.3 Posologia
6.4 Local e forma de confinamento dos voluntários
6.5 Horários de jejum e de alimentação
6.6 Cronograma de coleta das amostras
6.7 Procedimentos para manipulação das amostras
6.8 Métodos analíticos

7 População do estudo
7.1 Descrição detalhada (sexo, idade, peso, altura)
7.2 Seleção de voluntários:
7.2.1 Avaliação Clínica (História médica e exame físico)
7.2.1. 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.
7.3 Critérios de inclusão
7.4 Critérios de exclusão
7.5 Restrições e proibições: antes, durante e após o estudo
7.6 Critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo.

8 Reações adversas e procedimentos de emergência

9 Considerações éticas
9.1 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.
9.2 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de ética em Pesquisa (CONEP) do CNS/MS.

10 Instalações

11 Análise dos dados
11.1 Validação do procedimento analítico
11.2 Tratamento estatístico

12 Apêndices
12.1 Amostras de retenção
12.2 Inventário dos medicamentos utilizados no estudo
12.3 Modelo de termo de consentimento livre e esclarecido
12.4 Formulário de Registro de Eventos Adversos.
12.5 Lista de randomização

13 Os documentos a serem submetidos à ANVS, juntamente com o relatório técnico do estudo de bioequivalência são:
13.1 Dados dos estudos de validação
13.2 Curvas de calibração e respectivas equações
13.3 Validação das corridas analíticas
13.4 Série completa dos cromatogramas de 20% dos voluntários, com curvas de calibração e controles de qualidade
13.5 Todos os POP, dados originais, cálculos de concentração e reanálise de amostras.

14 Toda documentação apresentada, referente a fase analítica deve ser assinada pelo responsável.

ANEXO III
GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

1 Considerações gerais

a) A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar precisão, exatidão, linearidade, sensibilidade e especificidade adequados à análise. Desse modo, é importante ressaltar que todos os equipamentos e materiais devem apresentar-se devidamente calibrados e os analistas dever ser qualificados e adequadamente treinados.

b) Deve-se utilizar padrões farmacopéicos. Serão admitidos estudos utilizando padrões secundários desde que seja comprovada sua certificação.

c) Para os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência deve-se utilizar padrão interno, sempre que métodos cromatográficos forem utilizados. Deve-se justificar a impossibilidade de sua utilização.

1.1 Precisão

a) A repetibilidade do método é verificada através de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o limite de variação do procedimento ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada ou por 6 (seis) determinações considerando-se a concentração média correspondente a 100% do esperado.

b) A precisão deve ser determinada em um mesmo dia (precisão intra-dia) e em dias diferentes (precisão inter-dias).
c) Pode ser expressa como desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%.,

PRECISÃO = CV%=	DESVIO PADRÃO
	CONCENTRAÇÃO MÉDIA DETERMINADA

1.2 Exatidão

a) A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, limite de variação e da especificidade do mesmo, sendo verificada através de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o limite de variação do procedimento ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada . Os ensaios devem ser realizados um mesmo dia (exatidão intra-dia) e em dias diferentes (exatidão inter-dias).

b) A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente.
Exatidão = concentração média experimental x 100%
concentração teórica

3. Curva de Calibração/Linearidade

a) Recomenda-se que sua determinação seja realizada através da análise de amostras extraída da matriz apropriada, no mínimo, 5 (cinco) concentrações diferentes. Procedimentos alternativos devem ser justificados.

b) Quando houver linearidade, os resultados devem ser analisados por métodos estatísticos apropriados como, por exemplo, o cálculo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. Deve-se apresentar as curvas obtidas (experimental e a resultante do tratamento matemático), o coeficiente de correlação linear e o intercepto da reta.

1.4 Intervalos das curvas de calibração

a) O intervalo da curva de calibração deriva do estudo de linearidade do método e depende do objetivo de sua aplicação. As amostras analisadas dentro do intervalo da curva de calibração devem apresentar linearidade, exatidão e precisão compatíveis.

b) Especificações mínimas para a curva de calibração:
b.1) Análise de fármacos e medicamentos: 80 - 120% da concentração teórica.
b.2) Uniformidade de conteúdo: 70 - 130% da concentração teórica.
b.3) Teste de dissolução: ± 20% além do intervalo especificado.
b.4) Determinação de impurezas: do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado . Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas.

1.5 Especificidade/seletividade

a) Nos estudos de especificidade de métodos para determinação do teor do fármaco, procede-se analisando-se solução padrão do mesmo, em presença de quantidades conhecidas de possíveis interferentes (impurezas/excipientes/produtos de degradação), demonstrando-se que os resultados não são afetados pela presença de tais componentes. Para tanto, compara-se os resultados com aqueles obtidos a partir do ensaio de soluções semelhantes isentas do fármaco. Para testes de determinação de impurezas deve-se demonstrar, também, a separação individual dos interferentes relevantes.

b) Na ausência de padrão do produto de degradação, sub-produto ou impureza, a especificidade do método pode ser determinada comparando-se os resultados de análise das amostras contendo tais componentes com os resultados de análise das mesmas amostras utilizando-se outro método bem caracterizado e validado. Quando apropriado, nestes casos, deve-se submeter as amostras a condições de estresse: luz, calor, umidade, hidrólise e oxidação.

1.6 Limite de quantificação (LQ)

a) Estabelecido através da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis. Pode ser expresso pela equação:

LQ=	*DP X 10*
	ic

onde: DP = desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de várias curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. O desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da análise de um apropriado número de amostras do branco; ic = inclinação da curva de calibração.
b) Pode-se, também, utilizar a razão de 5:1 entre o sinal e o ruído da linha de base, devendo-se especificar o método utilizado para determinação do LQ.

1.7 Limite de detecção (LD)

a) Estabelecido através da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, até o menor nível detectável. Recomenda-se que o LD seja de 2 a 3 vezes superior ao ruído da linha de base. Pode ser expresso pela equação:

LD=	*DP X 3,3*
	ic

onde: DP = desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de várias curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. O desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da análise de um apropriado número de amostras do branco; ic = inclinação da curva de calibração.

1.8 Robustez

a) A avaliação da robustez deve ser considerada durante a fase de desenvolvimento do método. Constatando-se suscetibilidade a variações nas condições analíticas, estas deverão ser adequadamente controladas ou precauções devem ser incluídas no procedimento.
Exemplo de variações:
- Estabilidade das soluções analíticas
- Tempo de extração
Variações típicas em cromatografia líquida:
- Influência da variação de pH da fase móvel
- Influência da variação da composição da fase móvel
- Diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes)
- Temperatura
- Velocidade de fluxo
Variações típicas em cromatografia gasosa:
- Diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes)
- Temperatura
- Velocidade de fluxo

2 Considerações específicas relevantes aos estudos de estabilidade

a) O método analítico empregado deve ser indicador de estabilidade, demonstrando especificidade e sensibilidade para os produtos de degradação eventualmente formados não sendo, necessariamente, o mesmo empregado no teste de determinação do teor.

b) O método analítico para realização do estudo de estabilidade deverá ser validado observando os parâmetros de exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, especificidade, limite de variação e robustez. Esta validação deverá ser realizada em presença dos sub-produtos e/ou produtos de degradação. Na ausência de padrões, deve-se submeter as amostras a condições de estresse: luz, calor, umidade, hidrólise e oxidação.

3 Considerações específicas relevantes para métodos bioanalíticos

3.1 Validação pré-estudo

3.1.1 Especificidade

a) Analisar amostras da matriz biológica (sangue, plasma, soro, urina, ou outra) obtidas de seis indivíduos, sendo quatro amostras normais, uma lipêmica e uma hemolisada, sob condições controladas referentes ao tempo, alimentação e outros fatores importantes para o estudo. Cada amostra branco deve ser testada utilizando o procedimento e as condições cromatográficas e espectrofotométricas propostas. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos com solução aquosa do analito, em concentração próxima ao LQ.

b) Qualquer amostra branco que apresentar interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, metabólito ou padrão interno, deve ser rejeitada. Caso uma ou mais das amostras analisadas apresentarem tal interferência, novas amostras de outros seis indivíduos devem ser testadas. Caso uma ou mais das amostras deste grupo apresentarem interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, o método deve ser alterado visando eliminá-la.

c) Os interferentes podem ser componentes da matriz biológica, metabólitos, produtos de decomposição e medicamentos utilizados concomitantemente ao estudo. A interferência da nicotina, cafeína, produtos de venda isenta de prescrição e metabólitos deve ser considerada sempre que necessário.

d) Caso o método seja destinado à quantificação de mais de um fármaco, cada um deve ser injetado separadamente para determinar os tempos de retenção individuais e assegurar que impurezas de um fármaco não interfiram na análise do outro.

3.1.2 Curva de calibração/linearidade

a) Deve-se construir uma curva de calibração para cada fármaco utilizando-se mesma matriz biológica proposta para o estudo. A curva de calibração deve incluir a análise da amostra branco (matriz biológica isenta de padrão do fármaco e do padrão interno), da amostra zero (matriz biológica mais o padrão interno) e de cinco a oito amostras contendo padrão do fármaco e padrão interno, contemplando o limite de variação esperado (80% da concentração mais baixa e 120% da concentração mais alta que se pretende analisar), inclusive o LQ.

b) Fatores a serem considerados na avaliação da curva de calibração:
b.1) Desvio menor ou igual a 20% (vinte por cento) em relação a concentração nominal para o LQ
b.2) Desvio menor ou igual a 15 % (quinze por cento) em relação à concentração nominal para as outras concentrações da curva de calibração.
b.3) No mínimo quatro de seis concentrações da curva de calibração devem cumprir com os critérios anteriores, incluindo o LQ e a maior concentração da curva de calibração.
b.4) O coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,95.

3.1.3 Limite de quantificação

a) Nenhuma interferência significativa deve ser apresentada pela amostra branco no tempo de retenção do fármaco. O LQ deve ser no mínimo cinco vezes superior a qualquer interferência da amostra branco no tempo de retenção do fármaco.

b) O pico de resposta do fármaco no LQ deve ser identificável e reprodutível com precisão de 20% (vinte por cento) e exatidão de 80 (oitenta por cento)-120% (cento e vinte por cento).

3.1.4 Precisão

a) Recomenda-se, no mínimo, a análise de três concentrações (baixa, média e alta) dentro da faixa de limite esperado, realizando-se pelo menos cinco réplicas. O CV não deve exceder 15% (quinze por cento), exceto para o LQ, para o qual se admite valores menores ou igual a 20% (vinte por cento). Deve-se realizar análises em um único dia e em vários dias (ensaios intra-dia e inter-dias), conforme descrito no item 1 deste anexo.

3.1.5 Exatidão

a) Determina-se pela análise de amostras contendo quantidades conhecidas de fármaco, em de três concentrações (baixa, média e alta) dentro da faixa de limite esperado, realizando-se pelo menos cinco réplicas. O desvio não deve exceder 15% (quinze por

cento), exceto para o LQ, para o qual se admite valores menores ou iguais a 20% (vinte por cento). As análises devem ser realizadas em um único dia e em vários dias.

3.1.6 Recuperação

a) A recuperação mede a eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação. Porcentagens de recuperação próximas a 100% são desejáveis, porém, admite-se valores menores, por exemplo, de 50 a 60%, desde que a recuperação seja precisa e exata. Este teste deve ser realizado comparando-se os resultados analíticos de amostras extraídas a partir de três concentrações (baixa, média e alta) com os resultados obtidos com soluções padrão não extraídas, que representam 100% de recuperação.

3.2 Controle de qualidade (CQ)
3.2.1 CQ do limite de quantificação (CQ-LQ): mesma concentração de LQ
3.2.2 CQ de baixa concentração (CQB): menor ou igual 3 x LQ
3.2.3 CQ de média concentração (CQM): aproximadamente a média entre CQB e CQA
3.2.4 CQ de alta concentração (CQA): 75 a 90% da maior concentração da curva de calibração

3.3 Critérios de aceitação

O método analítico é considerado validado quando cumpre com os seguintes critérios:

3.3.1 Precisão: os CVs calculados a partir de matrizes biológicas obtidas no mínimo, de três indivíduos, para CQB, CQM e CQA devem ser menores ou iguais a 15%, e menores ou iguais a 20% para CQ-LQ.

3.3.2 Exatidão: deve apresentar valores compreendidos dentro de mais ou menos 15% do valor nominal para CQB, CQM e CQA, e de mais ou menos 20% para CQ-LQ, calculados a partir de matrizes biológicas obtidas de, no mínimo, três indivíduos.

3.3.3 Sensibilidade: a menor concentração da curva de calibração pode ser aceita como o LQ do método quando o CV para CQ-LQ, calculado a partir de matrizes biológicas obtidas de, no mínimo, três indivíduos, for inferior ou igual a 20%.

3.3.4 Especificidade: a resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco deve ser inferior a 20% da resposta do LQ. A resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco e do padrão interno devem ser inferiores, respectivamente, a 20% e 5% da resposta na concentração utilizada.

3.3.5 Com o método analítico validado, sua precisão e exatidão devem ser monitoradas continuamente para assegurar desempenho satisfatório. Para atingir este objetivo, seis amostras de controle de qualidade (duas CQB, duas CQM e duas CQA) devem ser

analisadas, juntamente com as demais amostras, a intervalos adequados, dependendo do número total de amostras. Os resultados das amostras do CQ servirão de base para aceitação ou rejeição da corrida analítica. No mínimo, quatro de seis amostras de CQ podem apresentar desvio de mais ou menos 20% do seu respectivo valor nominal. Duas de seis amostras de CQ podem estar fora destes limites, mas não para a mesma concentração.

ANEXO IV

GUIA PARA MODELO DE RELATÓRIO DE ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Os estudos de equivalência farmacêutica devem apresentar:

1. Descrição dos medicamentos teste e de referência, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação vigente ou ainda outros padrões aplicáveis aos quais os mesmos serão submetidos.

1. Nome
2. Fabricante (somente para o medicamento de referência)
3. Forma farmacêutica
4. Fármaco (sal, éster, etc)
5. Dose declarada
6. Apresentação
7. Via de administração
8. Data de fabricação e prazo de validade

2. Laudo analítico

2.1 Deverá ser emitido por laboratório especializado que cumpre com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e que empregue métodos analíticos descritos no dossiê de registro do medicamento.

2.2 O laudo deverá especificar os respectivos métodos analíticos.

ANEXO V

GUIA PARA ISENÇÃO ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

1. Para alguns medicamentos, incluindo soluções parenterais, a intercambialidade é adequadamente assegurada pela implementação das Boas Práticas de Fabricação.

2. Porém, para classes de produtos biológicos, como as vacinas, soros, produtos derivados do plasma e do sangue humano, e produtos obtidos por biotecnologia, o conceito de intercambialidade depende, também, de outras considerações, requerendo, em alguns casos, estudos clínicos que comprovem sua eficácia terapêutica.

3. Desse modo, estudos de bioequivalência não são necessários para os seguintes tipos de medicamentos:

3.1 Medicamentos cujo fármaco apresenta alta solubilidade e alta permeabilidade, com biodisponibilidade absoluta (F) superior a 90% (noventa por cento) e dissolução, a partir da forma farmacêutica, maior que 85% em até 15 minutos, empregando-se 900 mL de HCl 0,1M, utilizando-se 100 rpm para o uso de cesto e 50 rpm para o uso de pás.

3.1.1. Neste contexto, é considerados fármaco de alta solubilidade em água aquele que, na maior dosagem por forma farmacêutica, for completamente solúvel em 250 ml de cada um dos três tampões farmacopeicos na faixa de pH 1 a 8, a 37º C ± 0,5 (preferentemente, pH 1,0 ; 4,6 e 6,8).

3.1.2 A permeabilidade ($P_{e,}$ em centímetros por segundo) é definida como a permeabilidade efetiva do fármaco à parede de jejuno humano e inclui a resistência aparente ao transporte de massa na membrana intestinal. Fármacos de alta permeabilidade são, geralmente, aqueles que são estáveis nas condições do trato gastrintestinal e que apresentam biodisponibilidade absoluta maior que 90%, ou aqueles para os quais essa propriedade foi determinada experimentalmente.

3.2 Medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e, essencialmente, os mesmos excipientes em concentrações comparáveis.

3.3 Soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e que não contém excipientes que afetem a motilidade gastrintestinal ou a absorção do fármaco.

3.4 Gases.

3.5 Pós para reconstituição que resultem em solução que cumpra com os requisitos (3.2) e (3.3).

3.6 Soluções aquosas óticas ou oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento de referência e, essencialmente, os mesmos excipientes em concentrações comparáveis.

3.7 Medicamentos de uso tópico, não destinado a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e, essencialmente, os mesmos excipientes em concentrações comparáveis.

3.8 Produtos inalatórios ou *sprays* nasais que são administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e, essencialmente, os mesmos excipientes em concentrações comparáveis.

3.9 Medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastro-intestinal.

4. Para os medicamentos classificados nos itens (3.6), (3.7) e (3.8), é responsabilidade do fabricante do medicamento genérico demonstrar que os excipientes utilizados são essencialmente os mesmos e que estão presentes em quantidades comparáveis àquelas do medicamento de referência.

4.1 Caso esta informação não possa ser fornecida pelo fabricante, a mesma deverá ser solicitada à autoridade sanitária.

ANEXO VI

1 PRIMEIRA LISTA DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA

FARMACO	PRODUTO REFERÊNCIA	LABORATÓRIO	CLASSE TERAPÊUTICA
Acetato de Medroxiprogesterona	Provera®	Pharmacia & UpJohn	Gestágeno
Ácido Valpróico	Depakene®	Abbott	Anticonvulsivante
Alopurinol	Zyloric®	Glaxo Wellcome	Antigota
Amicacina	Novamin®	Bristol Myers	Antibacteriano
Amilorida + Hidroclorotiazida	Moduretic®	Prodome	Diurético
Aminofilina	Aminofilina®	Novartis	Broncodilatador
Amoxicilina	Amoxil®	SmithKline Beecham	Antibacteriano
Ampicilina	Amplacilina®	Wyeth	Antibacteriano
Artemeter	Paluter ®	Rhodia	Antimalárico
Atenolol	Atenol®	Zeneca	Anti-hipertensivo
Azatioprina	Imuran®	Glaxo Wellcome	Imunossupressor
Benzilpenicilina Benzatina	Benzetacil®	Wyeth	Antibacteriano
Benzilpenicilina Procaína+ Benzilpenicilina Potássica	Wycillin®	Wyeth	Antibacteriano

Captopril	Capoten®	Bristol Myers	Anti-hipertensivo/ IECA
Carbamazepina	Tegretol®	Novartis	Anticonvulsivo e antihipnótico
Carbidopa+levodopa	Sinemet®	Prodome	Antiparksoniano
Cefalexina	Keflex®	Ely Lilly	Antibacteriano
Cefazolina	Kefazol®	Ely Lilly	Antibacteriano
Ceftazidima	Fortaz®	Glaxo Wellcome	Antibacteriano
Ceftriaxona	Rocefin®	Roche	Antibacteriano
Cetoconazol	Nizoral®	Jansen Cilag	Antimicótico
Ciclofosfamida	Genuxal®	Asta Médica	Antineoplásico
Ciclosporina	Sandimmun®	Novartis	Imunossupressor
Ciprofloxacino	Cipro®	Bayer	Antibacteriano
Cisplatina	Platiran®	Bristol Myesrs	Antineoplásico
Citarabina	Aracytin®	Pharmacia & UpJohn	Antineoplásico
Citrato de Tamoxifeno	Tamoxifen	Wyeth	Antineoplásico
Claritromicina	Klaricid®	Abbott	Antibacteriano
Clindamicina	Dalacin - c®	Pharmacia & UpJohn	Antibacteriano
Clofazimina	Lanprene®	Novartis	Antimicobacteriano
Clomifeno	Clomid®	Medley	Indutor de ovulação
Clonazepam	Rivotril®	Roche	Anticonvulsivante
Cloridrato de Clonidina	Atensina®	Boehringer Ingelheim	Anti – hipertensivo
Cloridrato de Diltiazem	Cardizen®	Boehringer Ingelhein	Antiarritmico /vasodilatador
Cloridrato de Doxorrubicina	Adriblastina®	Pharmacia & Up John	Antineoplásico
Cloridrato de Hidralazina	Apresolina®	Novartis	Anti-hipertensivo
Cloridrato de Lidocaína	Xylocaína®	Astra	Anestésico local

Cloridrato de Propranolol	Inderal®	Zeneca	Anti hipertensivo
Cloridrato de Verapamil	Dilacoron®	Knoll	Antiarrítmico /antihipertensivo
Dlozapina	Leponex®	Novartis	Antipsicótico
Dactinomicina	Cosmegen®	Merck Sharp	Antineoplásico
Dexametasona	Decadron®	Prodome	Corticóide
Diazepam	Valium®	Roche	Ansiolítico
Didanosina	Videx®	Bristo Myers	Antiviral
Digoxina	Digoxina®	Glaxo Wellcome	Cardiotônico
Dinitrato de Isossorbida	Isordil®	Wyeth	Antianginoso
Doxiciclina	Vibramicina®	Pfizer	Antibacteriano
Espironolactona	Aldactone®	Searle	Diurético
Estavudina	Zeritavir®	Bristol Myers	Antiviral
Estearato de Eritromicina	Pantomicina®	Abbott	Antibacteriano
Estrogênios Conjugados	Premarin®	Wyeth	Terap hormonal menopausa
Etoposido	Vespesid®	Bristol Myers	Antineoplásico
Fenitoina	Hidantal®	Hoechst Marion	Anticonvulsivante
Fenobarbital	Gardenal®	Rhodia	Anticonvulsivante
Fenoximetilpenicilina	Pen-ve-oral®	Bristol Myers	Antibacteriano
Fitomenadiona	Kanakion®	Roche	Anti hemorrágico
Fluconazol	Zoltec®	Pfizer	Anti micótico
Fluoruracila	Fluoro-Uracil®	Pharmaway	Antineoplásico
Furosemida	Lasix®	Hoechst Marion	Diurético
Gentamicina	Garamicina®	Schering Plough	Antibacteriano
Haloperidol	Haldol®	Janssen Cilag	Antipsicótico
Heparina Sódica	Liquemine®	Roche	Anticoagulante
Imipramina	Tofranil®	Novartis	Antidepressivo

Lamivudina	Epivir®	Glaxo Wellcome	Antiviral
Levonorgestrel + Etinilestradiol	Evanor®, Nordette®, Anfertil	Wyeth	Anovulatório
Levotiroxina	Synthroid®	Knoll	Hormônio tireoide
Mefloquina	Lariamar®	Roche	Antimalárico
Mercaptopurina	Puri-Methol®	Glaxo Wellcome	Antineoplásico
Mesilato de Saquinavir	Invirase®	Roche	Antivirótico
Metotrexato	Metrotex®	Rhodia	Antineoplásico
Metronidazol	Flagyl®	Rhodia	Antiprotozoário /antiparasitário
Minociclina	Minomax®	Wyeth	Antibacteriano
Nelfinavir	Viracept®	Roche	antiviral
Nifedipino	Adalat®	Bayer	Vasodilatador
Nitrofurantoina	Macrodantina®	Schering Plough	Antiinfecciosos para vias urinárias
Ofloxacino	Floxtat®	Janssen	Antibacteriano
Oxacilino	Staficilin-N®	Bristol Myers	Antibacteriano
Oxitocina	Sintocinon®	Hoechst Marion	Estimulante uterino
Piridostigmina	Mestinon®	Roche	Antimiastênicos
Praziquantel	Cestox® - Cisticid®	Merck	Trat. Parasitoses intestinais
Prazozina	Minipress®	Pfizer	Antihipertensivo
Prednisona	Meticorten®	Schering Plough	Corticóide
Procarbazina	Dacarb®	Akzo Organon	Antineoplásico
Propiltiuracila	Propiltiuracil®	Searle	Antitireóideo
Rifampicina	Rifaldin®	Hoechst Marion	Antibacteriano
Salbutamol	Aerolin®	Glaxo Wellcome	Broncodilatador
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Bactrim®	Roche	Antibacteriano
Sulfato de Bleomicina	Blenoxane®	Bristol Myers	Antineoplásico

Sulfato de Indinavir	Crixivan®	Merck Sharp	Antiviral
Sulfato de Protamina	Protamina®	Roche	Antihemorrágico
Tartarato de Metoprolol	Lopressa®	Novartis	Antihipertensivo
Testosterona	Durateston®	Akzo Organon	Andrógeno
Trinitrato de Nitroglicerina	Nitroderm TTS®	Novartis	Antianginoso
Vancomicina	Vancocina®	Ely Lilly	Antibacteriano
Varfarina	Marevan®	Glaxo Wellcome	Anticoagulante
Vimblastina	Velban®	Ely Lilly	Antineoplásico
Vincristina	Oncovin®	Ely Lilly	Antineoplásico
Zalcitabina	Hivid®	Roche	Antiviral
Zidovudina	Retrovir®	Glaxo Wellcome	Antiviral