

**Diário Oficial da União – Seção 1**  
**DOU 02 de junho de 2003**  
[Página 51-52]

**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 n.º 238, de 31 de março de 2003, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea “a” § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria n.º 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 sequencial.

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 ASC0-t, ASC0-inf, Cmax e Tmax, 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 farmacêutica 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 farmacêutica, 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 farmacêutica, 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, consequências

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 Cmax e ASC0-t dos produtos teste e referência;

2.3.24. discussão e conclusão;

2.3.25. data e assinatura do investigador principal.

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 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.