

## RESOLUÇÃO - RDC Nº 41, DE 28 DE ABRIL DE 2000

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV, do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c §§ 1º e 2º do art. 95 do Regimento interno aprovado pela Resolução n.º 1, de 26 de abril de 1999, em reunião realizada em 26 de abril de 2000, considerando a Lei 9787/99 e a Resolução ANVS/MS 391/99; considerando a necessidade de serem estabelecidos critérios mínimos para aceitação de unidades que realizam ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência em medicamentos; considerando que essas unidades podem realizar todos os testes necessários à comprovação de bioequivalência entre medicamentos, ou apenas alguma das etapas de forma isolada, terceirizando as demais; considerando a falta de uma normatização a respeito do tema em questão; considerando as interfaces necessárias com outros órgãos ou entidades, em especial com o CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa) e os CEP's (Comitês de Ética em Pesquisas).

Adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º As entidades ou empresas que porventura pretendam cadastrar-se junto à ANVS/MS para se habilitarem à realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência deverão proceder ao preenchimento de formulário específico disponível, via Internet, no endereço eletrônico <http://anvs.saude.gov.br>, seção da Rede Brasileira de Laboratórios, item cadastramento.

Parágrafo único. No caso de não haver possibilidade da empresa cadastrar-se por meio eletrônico, deverá solicitar o formulário oficial junto à Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, preenchê-lo e remetê-lo via postal registrada, para o endereço: SEPN 515 - Bloco B - Ed. Ômega - Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CEP 70.770-502 - Brasília - DF.

Art. 2º Após o cadastramento, a Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, agendará uma visita técnica à(s) unidade(s).

§ 1º Para fins da visita técnica, serão observados os critérios descritos no Anexo I e adotado o roteiro de verificação, conforme Anexo II, constantes desta resolução.

§ 2º As unidades poderão ser autorizadas a realizar todas as etapas, equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência, ou somente parte delas.

§ 3º A terceirização de outra(s) etapas(s) somente poderá ser realizada por unidades também devidamente autorizada(s).

Art. 3º As unidades aprovadas na visita técnica de que trata o artigo anterior, serão autorizadas pela ANVS/MS, através da G.G.L.S.P, que publicará, por intermédio da Internet, relação especificando os centros e as etapas autorizadas, ou possíveis restrições.

Art. 4º As empresas ou entidades que obtiverem a autorização para realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência, ficarão obrigadas a prestar as informações que forem solicitadas pela ANVS/MS permitindo o acesso a toda documentação pertinente.

§ 1º Fica também assegurado o direito de acesso às dependências de quaisquer unidades envolvidas nas etapas dos testes de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência, de representantes da ANVS/MS em missão específica, a qualquer momento e

sem prévia comunicação, para verificação, avaliação, inspeção, auditoria técnica ou qualquer outra forma de controle.

§ 2º As empresas ou unidades autorizadas deverão atender a todas as normas e exigências regulamentadoras expedidas pela ANVS/MS, no âmbito de aplicação desta norma, comprometendo-se inclusive a participarem de programas de gerenciamento de qualidade determinado também pela ANVS/MS.

Art. 5º Toda documentação pertinente aos ensaios realizados deverá permanecer arquivada e disponível, durante o prazo de 5 (cinco) anos.

Parágrafo único. Para efeitos de terceirização de etapas, tanto o contratante como o contratado deverão manter registros da documentação completa (todas as etapas) dos testes, incluindo a sua finalização.

Art. 6º As empresas ou entidades autorizadas à realização dos testes de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência deverão encaminhar relatório mensal de atividades, consolidado semestral e anual, à GGLSP, podendo ser encaminhado via eletrônica ou postal.

§ 1º Os relatórios mensais deverão descrever as empresas contratantes, os produtos a serem testados, os testes a serem realizados e os testes a serem terceirizados, ou que se esteja realizando para terceiros indicando as partes envolvidas no processo de terceirização.

§ 2º Os consolidados semestrais e anuais deverão conter também informações sobre o grau de ociosidade ou ocupação às atividades a que se está autorizado.

Art. 7º A autorização de que trata o artigo 4º é por tempo indeterminado, podendo ser alterada ou cancelada a qualquer momento, em virtude do não cumprimento às normas pré-estabelecidas, ou de falhas comprovadas na execução de suas atividades.

Art. 8º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

ANEXO I

CRITÉRIOS MÍNIMOS EXIGIDOS

Além das exigências contidas na Resolução ANVS/MS 391/99, deverão ser observados os critérios constantes deste anexo.

As amostras para realização dos ensaios, testes e medicamentos de referência, deverão ser do mesmo lote para as etapas de equivalência farmacêutica e clínica.

A aquisição das amostras dos medicamentos de referência deverá ser efetuada pelo centro contratado para realização dos estudos, garantindo-se sua identificação através de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle.

No caso de medicamentos já registrados junto à ANVS/MS, destinados ao registro e comercialização como medicamentos genéricos, a aquisição das amostras dos medicamentos de referência e testes deverão ser efetuada pelo centro contratado para realização dos estudos, garantindo-se sua identificação através de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle.

Deverão existir procedimentos operacionais, por escrito, para todas as etapas.

Etapas de Equivalência Farmacêutica

1. A etapa de Equivalência Farmacêutica deve ser realizada em laboratório que apresente infra-estrutura compatível com os ensaios a serem efetuados, admitindo-se cadastramento e conseqüente autorização, de laboratórios das próprias indústrias produtoras.

2. Na etapa a que se refere o item anterior deverão ser observadas as seguintes exigências:

- a) os refrigeradores para estocagem de amostras devem ter controle de temperatura documentado;
  - b) todos os equipamentos e materiais volumétricos devem ser calibrados e a documentação referente estar disponível para consulta.
  - c) o método para a quantificação do fármaco deve ser devidamente validado.
  - d) os resultados desta etapa deverão servir como balizadores para a continuidade ou não dos demais ensaios necessários para o fármaco.
3. Todos os critérios de segurança relativos à identificação e origem das amostras deverão ser obedecidos e a documentação ficará arquivada por um prazo mínimo de cinco anos.

#### Etapa Clínica

1. A etapa Clínica somente poderá ser iniciada após aprovação do protocolo experimental pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) devidamente credenciado junto ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).
2. Os exames laboratoriais para seleção e acompanhamento pós-estudo dos voluntários, devem ser realizados em instituições que participam de programas de qualidade organizados por suas respectivas sociedades.
3. As instalações para confinamento dos voluntários devem oferecer segurança à realização dos procedimentos, tratamento de possíveis intercorrências e conforto aos voluntários. Recomendam-se os seguintes cuidados:
  - a) mínimo de seis leitos dispostos em local que garanta a privacidade e a não exposição do voluntário a pacientes ou a riscos de contrair doenças;
  - b) supervisão médica durante todo o período do confinamento;
  - c) existência de infra-estrutura para atendimento de emergências decorrentes do procedimento;
4. A estocagem das amostras deve ser feita em congeladores em que haja controle de temperatura em tempo integral.
5. A documentação referente a esta etapa (fichas clínicas, fichas de confinamento, fichas de reações adversas, etc) deve ser adequadamente arquivada pelo período de cinco anos e estar disponível para consulta, nos casos de inspeção, auditoria ou outras formas de avaliação e controle efetuadas pelo órgão de fiscalização competente.
6. Os exames clínico-laboratoriais fundamentais são:
  - Eletrocardiograma com doze derivações;
  - Hemograma completo;
  - Uréia;
  - Creatinina;
  - Fosfatase alcalina;
  - Glicemia;
  - Bilirrubina total;
  - Proteínas totais e albumina;
  - Transaminase oxalacética e pirúvica (TGO e TGP);
  - Ácido úrico;
  - Colesterol total;
  - Triglicérides;
  - Urina tipo I (urina rotina);
  - Beta HCG (para mulheres);

- Sorologia para hepatite B, C e HIV;

Todos os exames, exceto a sorologia para hepatite B, C e HIV, deverão ser realizados também no período pós-estudo.

#### Etapa Analítica

1. A etapa Analítica deve ser realizada em laboratório que apresente infra-estrutura adequada para manuseio de amostras biológicas.

2. Na etapa de que trata o item anterior deverão ser observadas as seguintes exigências:

a) a estocagem das amostras deve ser feita em congeladores em que haja controle de temperatura em tempo integral.

b) os equipamentos para processamento das amostras (centrífugas, pipetas, etc) devem ser calibrados e a documentação referente à mesma disponível para consulta.

c) o método para a quantificação do fármaco deve ser devidamente validado.

3. A documentação referente a esta etapa (cromatogramas, curvas de calibração, etc) deve ser adequadamente arquivada pelo período de cinco anos e disponível para consulta.

#### Etapa Estatística

1. As análises farmacocinética e estatística dos dados devem ser realizadas por profissionais com experiência nas respectivas áreas.

2. Caso seja usado um programa informatizado, o mesmo deverá ser objeto de avaliação por parte da GGLSP, que decidirá por sua aceitação ou não.

3. As análises estatísticas deverão satisfazer integralmente os critérios exigidos pela Resolução ANVS/MS 391/99.