
ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 12, DE 15 DE OUTUBRO DE 2009

Dispõe sobre as provas de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência para medicamentos na forma de sprays e aerossóis nasais de dose controlada.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o artigo 15, III, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 2009, e tendo em vista o disposto no inciso II do art. 55, do Regimento interno aprovado nos termos da Portaria 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 5 de outubro de 2009, e

CONSIDERANDO AS DISPOSIÇÕES CONTIDAS NA LEI Nº 9.787, DE 26 DE JANEIRO DE 1999, ACERCA DA DEMONSTRAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA ENTRE DOIS MEDICAMENTOS;

considerando o guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência, publicado por meio da RE nº 897/2003, que estabelece que os medicamentos na forma de suspensão devem ser submetidos a estudos de bioequivalência, incluindo sprays e aerossóis nasais;

considerando o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos (RE 899/2003), o guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução (RE 310/2004) e o guia para provas de biodisponibilidades relativa/bioequivalência de medicamentos (RE 1.170/2006), que versam sobre aspectos gerais acerca das provas de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência para comprovação da intercambialidade de medicamentos;

considerando a previsão dada pelo guia para provas de biodisponibilidades relativa/bioequivalência de medicamentos para demonstração de bioequivalência por meio de provas farmacodinâmicas alternativamente à utilização de parâmetros farmacocinéticos tradicionais, resolve:

Art. 1º Aprova o guia para provas de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência para medicamentos na forma de sprays e aerossóis nasais de dose controlada, para fins de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genérico e similar.

Art. 12º Para os efeitos desta Instrução Normativa são adotadas as seguintes definições:

I - Bioequivalência: consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição

qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

II - Dados Brutos: todos os registros e evidências que resultam de observações originais e das atividades de um determinado estudo. Podem incluir registros de dados, tabelas, cromatogramas, espectros, fotografias, dados manuscritos, dados eletrônicos, entre outros;

III - Equivalência Farmacêutica: conjunto de ensaios físico-químicos e microbiológicos, quando aplicável, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos.

CAPÍTULO I

DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE SPRAYS E AEROSÓIS NASAIS DE DOSE CONTROLADA

Art. 3º Todos os requisitos para a realização do estudo de equivalência farmacêutica de sprays e aerossóis nasais de dose controlada, assim como a elaboração dos relatórios devem atender aos critérios estabelecidos nesta Instrução Normativa, bem como no Guia para Realização do Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução.

Art. 4º Em todos os ensaios, a preparação do spray ou do aerossol nasal deve seguir as respectivas instruções de uso da bula dos medicamentos teste e referência.

Seção I

Dos Ensaios Gerais

Art. 5º Os seguintes ensaios gerais são exigidos para o estudo de equivalência farmacêutica de sprays e aerossóis nasais de dose controlada:

I - **Aspecto do Medicamento:** descrição detalhada da formulação dos medicamentos teste e referência, quanto à aparência (cor e limpidez), odor característico, presença de partículas e outras características aplicáveis indicadoras da integridade do medicamento. O aspecto de cada um dos medicamentos deve estar em conformidade com suas respectivas descrições do controle de qualidade e as análises devem seguir os Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira, quando aplicáveis;

II - **Viscosidade:** a análise deve seguir o Método Geral da Farmacopéia Brasileira de “Determinação da Viscosidade” e o critério de aceitação deve seguir o definido no controle de qualidade ou a respectiva metodologia na monografia individual disponível, quando aplicável, segundo os critérios da norma que dispões sobre a realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução;

III - **Volume Médio:** a análise e o critério de aceitação devem seguir o Método Geral da Farmacopéia Brasileira de “Determinação de Volume em Formas Farmacêuticas”;

IV - **pH:** a análise deve seguir o Método Geral da Farmacopéia Brasileira de “Determinação do pH” e o critério de aceitação deve seguir a respectiva metodologia na monografia individual disponível, segundo os critérios da norma que dispões sobre a realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução;

V - **Ensaios Microbiológicos:** a análise e o critério de aceitação devem seguir os Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira de “Contagem de microorganismos viáveis em

produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade” e de “Pesquisa e Identificação de Patógenos”.

Seção II

Dos Ensaio Específicos

Art. 6º Os seguintes ensaios específicos são exigidos para o estudo de equivalência farmacêutica de sprays e aerossóis nasais de dose controlada:

I – Aspecto do Frasco;

II – Identificação;

III – Doseamento;

IV – Impurezas e Produtos de Degradação;

V – Uniformidade de Dose Liberada;

VI – Número de Doses por Frasco;

VII – Distribuição do Tamanho de Gotículas por Difração a Laser;

VIII – Carga e Recarga;

IX – Padrão do Spray.

Art. 7º Para a realização dos ensaios específicos, os meios de atuação empregados para liberação da dose devem ter controles adequados de parâmetros críticos como força, velocidade de atuação e intervalo de tempo entre as atuações.

Subseção I

Do Aspecto do Frasco

Art. 8º É a descrição detalhada do frasco, quanto ao tamanho (dimensões) e forma do atuador, componentes e textura do interior do frasco e outras características aplicáveis indicadoras da integridade do medicamento.

Art. 9º O aspecto dos frascos de cada um dos medicamentos deve estar em conformidade com suas respectivas descrições do controle de qualidade e as análises devem seguir os Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira, quando aplicáveis;

Subseção II

Da Identificação, Doseamento, Impurezas e Produtos de Degradação

Art. 10 A análise e o critério de aceitação devem seguir a respectiva metodologia na monografia individual disponível, segundo os critérios do guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução.

Parágrafo único. A análise de doseamento deve utilizar parte do conteúdo de dez (10) frascos diferentes, descartando-se as primeiras atuações, necessárias para preparação do frasco, quando aplicável;

Subseção III

Da Uniformidade de Dose Liberada

Art. 11 A análise deve seguir o procedimento e os critérios de aceitação descritos a seguir, bem como a respectiva metodologia de doseamento do ativo da monografia individual disponível, segundo os critérios da norma que dispõe sobre a realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução

Art. 12 O ensaio de Uniformidade de Dose Liberada deve seguir o seguinte procedimento:

I - utilizar dez frascos do medicamento teste e dez frascos do medicamento de referência, previamente preparados;

II - coletar a primeira dose após a preparação do frasco e a última dose rotulada.

Art. 13 Para suspensões, deve ser empregado método analítico para determinar a quantidade de fármaco em cada dose liberada e os dados devem ser reportados na forma de porcentagem da quantidade declarada.

Art. 14 Para soluções, a dose pode ser determinada gravimetricamente, a partir do peso da dose liberada, concentração e densidade da solução testada.

Art. 15 O ensaio cumpre os critérios (estágio 1) se:

I - no máximo 2 das 20 doses medidas estiverem fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada no rótulo;

II - nenhuma dose estiver fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada no rótulo;

III - a média das 10 atuações iniciais e a das 10 finais estiverem dentro do intervalo de 85% a 115% da quantidade declarada no rótulo.

Art. 16 Se os critérios acima não forem cumpridos devido ao fato de que das 20 doses analisadas, 3 a 6 doses apresentaram resultado fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada do rótulo, mas nenhuma dose fora do intervalo de 75% a 125%, e a média das doses iniciais e a das finais estiverem dentro do intervalo de 85% a 115%, selecionar 20 frascos adicionais para uma segunda análise (estágio 2).

Art. 17 O ensaio cumpre os critérios (estágio 2) se:

I - no máximo 6 das 60 doses estiverem fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada no rótulo;

II - nenhuma dose estiver fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada no rótulo;

III - a média das atuações iniciais e a das finais estiverem dentro do intervalo de 85% a 115% da quantidade declarada no rótulo.

Subseção IV

Do Número de Doses por Frasco

Art. 18 A análise deve ser realizada em três frascos.

Art. 19 Deve ser contado o número de doses geradas para cada unidade testada e comparado ao número de doses declarado no rótulo.

Art. 20 O ensaio cumpre com os critérios de aceitação se a média do número de doses geradas das três unidades testadas não for inferior ao número de doses declarado no rótulo.

Subseção V

Da Distribuição do Tamanho de Gotículas por Difração a Laser

Art. 21 O ensaio de Distribuição do Tamanho de Gotículas por Difração a Laser deve ser realizado atendendo a uma das opções abaixo:

I – utilizar, no mínimo, 10 frascos de três lotes de cada um dos medicamentos teste e referência (30 frascos ao todo para cada medicamento), podendo as análises serem feitas em replicatas;

II – utilizar, no mínimo, 10 frascos de três lotes do medicamento teste (30 frascos ao todo) e 30 frascos de um lote do medicamento de referência. Nesse caso, as análises devem ser feitas no mínimo em duplicatas.

Art. 22 Devem ser avaliados também dados de duas distâncias diferentes entre o laser e o orifício do frasco.

Art. 23 Os estudos devem ser realizados em distâncias entre 2 a 7 cm do orifício, em que as duas distâncias sejam separadas em 3 cm ou mais entre si.

Art. 24 As plumas geradas pela atuação dos medicamentos podem ser caracterizadas por três estágios: formação, desenvolvimento completo e dissipação. As medições devem ser realizadas no estágio de desenvolvimento completo da pluma.

Art. 25 Os resultados das medições devem ser obtidos nas doses iniciais, após preparação, e nas doses finais de cada frasco;

Art. 26 Toda informação gerada, assim como o procedimento operacional padrão (POP) para realização da análise, os parâmetros e as condições de operação estabelecida para o equipamento devem ser encaminhados à Anvisa.

Subseção V

Da Carga e Recarga

Art. 27 A preparação inicial do frasco é chamada “carga” e o procedimento para uma nova preparação do frasco quando o medicamento não é utilizado por um período previsto na bula é chamado “recarga”.

Art. 28 As bulas dos medicamentos teste e referência descrevem os procedimentos necessários para a carga e recarga, os quais devem ser seguidos para a realização do ensaio.

Art. 29 O ensaio de Carga e Recarga deve seguir o seguinte procedimento:

I - considerar os períodos determinados na bula e após armazenamento em múltiplas orientações (vertical, horizontal e invertido), a não ser que haja especificação de armazenamento por parte do fabricante do medicamento;

II - utilizar 10 frascos do medicamento teste e 10 frascos do medicamento de referência.

Art. 30 Para suspensões deve ser empregado método analítico para determinar a quantidade de fármaco em cada dose liberada e os dados devem ser reportados na forma de porcentagem da quantidade declarada;

Art. 31 Para soluções, a dose pode ser determinada gravimetricamente, a partir do peso da dose liberada, concentração e densidade da solução testada.

Art. 32 O ensaio cumpre com os critérios (estágio 1) se:

I - no máximo 2 das 20 doses medidas estiverem fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada no rótulo;

II - nenhuma dose estiver fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada no rótulo;

III - a média das 10 atuações iniciais e a das 10 finais estiverem dentro do intervalo de 85% a 115% da quantidade declarada no rótulo.

Art. 33 Se os critérios acima não forem cumpridos devido ao fato de que das 20 doses analisadas, 3 a 6 doses apresentaram resultado fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada do rótulo, mas nenhuma dose fora do intervalo de 75% a 125%, e a média das doses iniciais e a das finais estiverem dentro do intervalo de 85% a 115%, selecionar 20 frascos adicionais para uma segunda análise (estágio 2).

Art. 34 O ensaio cumpre com os critérios (estágio 2) se:

I - no máximo 6 das 60 doses estiverem fora do intervalo de 80% a 120% da quantidade declarada no rótulo;

II - nenhuma dose estiver fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada no rótulo;

III - a média das atuações iniciais e a das finais estiverem dentro do intervalo de 85% a 115% da quantidade declarada no rótulo.

Subseção VI

Do Padrão de Spray

Art. 35 O padrão de spray caracteriza a forma e a densidade da pluma emitida por spray e aerossol.

Art. 36 O padrão de spray pode ser caracterizado e quantificado por análise de imagem manual ou automática.

Art. 37 O ensaio deve seguir o seguinte procedimento:

I - empregar mecanismos de não impacto, por meio de um sistema de luz a laser, ou mecanismos de impacto, por meio de um alvo apropriado, que permita a visualização da pluma gerada;

II – utilizar três frascos de cada um dos medicamentos teste e referência;

III – realizar três atuações no início da vida útil do frasco (após preparação) em duas distâncias definidas entre o orifício do frasco e a superfície de impacto, sendo, no mínimo, de 3 cm de distância entre si e dentro da faixa de 3 a 7 cm.

IV - determinar o centro da massa (COM), por meio do qual serão determinados o Diâmetro máximo ($D_{m\acute{a}x}$) e Diâmetro mínimo ($D_{m\acute{i}n}$), traçado a partir deste centro.

Art. 38 Os resultados devem ser expressos pela razão do $D_{m\acute{a}x}$ pelo $D_{m\acute{i}n}$, sendo determinado pela média das três atuações de cada frasco.

Art. 39 Todos os dados e documentos gerados, assim como o POP de realização do ensaio devem ser submetidos à Anvisa.

CAPÍTULO II

DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE SPRAYS E AEROSSÓIS NASAIS DE DOSE CONTROLADA

Seção I

Dos Estudos Farmacocinéticos

Subseção I

Da Etapa Clínica

Art. 40 Os estudos devem ser realizados preferencialmente em dose única.

Art. 41 A realização de estudo de doses múltiplas deve ser justificada no protocolo.

Art. 42 As doses administradas aos voluntários nos estudos devem ser menores ou até iguais às doses terapêuticas aprovadas.

Art. 43 A escolha da dose deve ser justificada no protocolo.

Art. 44 O cronograma de coletas deve garantir a adequada caracterização do perfil plasmático dos fármacos, incluindo o tempo para concentração máxima (T_{max}) que pode ocorrer em poucos minutos a partir da administração.

Art. 45 Para serem incluídos no estudo, além de atenderem aos mesmos critérios de inclusão dos estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência dos fármacos administrados por via oral, os voluntários dos estudos com sprays e aerossóis nasais devem apresentar capacidade respiratória normal, não devendo apresentar, na avaliação clínica, doença respiratória, que inclui rinite alérgica, desvio de septo, adenóide, pólipos nasais, processos infecciosos no trato respiratório, histórico de infecções oftálmicas por herpes vírus e histórico de alergia atópicas.

Art. 46 Não devem ser incluídos fumantes ou ex-fumantes que tenham abandonado o fumo nos últimos 6 meses.

Art. 47 Os voluntários devem ser treinados para a administração dos medicamentos com a aplicação de placebo com o mesmo dispositivo para avaliar a tolerância do voluntário em receber a medicação e não responder com irritação, que geralmente resulta em espirros.

Art. 48 Caso o voluntário apresente intolerância à administração, ele não deve ser incluído no estudo.

Art. 49 Além dos critérios de exclusão de estudos de medicamentos administrados por via oral, a ocorrência de espirro até duas horas após a administração do medicamento também deve ser critério de exclusão.

Art. 50 Cada voluntário deve receber a medicação por um dispositivo individual.

Art. 51 Antes de cada aplicação, os frascos devem ser preparados, conforme instruções da bula do medicamento por uma pessoa treinada da equipe, em local que não contamine o ambiente de administração.

Art. 52 Os frascos devem ser pesados após sua preparação e novamente após a administração nos voluntários.

Art. 53 A diferença de peso do frasco antes e após a administração é critério de exclusão, devendo ser calculada a média dos valores para teste e referência e a diferença de peso de cada frasco deve estar dentro de mais ou menos dois desvios padrão.

Art. 54 Durante a aplicação nasal, uma narina deve estar obstruída enquanto a aplicação é realizada na narina oposta. Recomenda-se que o tempo entre a primeira e a última atuação não exceda 1 minuto.

Art. 55 Após a última aplicação, os voluntários devem receber um copo de 200 mL de água para condução de partículas do medicamento que tenham ficado da cavidade oral para o trato gastrointestinal.

Subseção II

Da Etapa Analítica

Art. 56 A etapa analítica deve ser realizada conforme os mesmos critérios estabelecidos para estudos com fármacos administrados por via oral incluindo a validação do método bioanalítico e análise das amostras dos voluntários de acordo com as normas vigentes sobre validação de métodos analíticos e bioanalíticos e provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

Subseção III

Da Farmacocinética e Etapa Estatística

Art. 57 Devem ser inicialmente incluídos na análise todos os voluntários que vierem a completar todos os períodos do estudo.

Art. 58 Não devem ser excluídos os voluntários para os quais não for possível determinar a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), a constante de velocidade de eliminação (K_{el}) e a área sob a curva de concentração plasmática versus tempo no intervalo de 0 ao infinito ($ASC_{0-\infty}$) devido à baixa biodisponibilidade do fármaco.

Art. 59 Não é exigido que os valores de área sob a curva de concentração plasmática versus tempo no intervalo de 0 ao tempo da última coleta (ASC0-t), sejam maiores que 80% da ASC0-∞.

Art. 60 Devem ser excluídos da análise estatística do parâmetro ASC voluntários que apresentem menos de 4 pontos de coleta quantificados acima do limite de quantificação em um dos tratamentos.

Art. 61 Todos os valores de concentração máxima (Cmax) obtidos acima do limite de quantificação devem ser incluídos na análise estatística do Cmax.

Art. 62 As exclusões de voluntários devem ser documentadas e justificadas no relatório final.

Art. 63 Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes de acordo com os critérios estabelecidos na norma vigente sobre as provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

Seção II

Dos Estudos Farmacodinâmicos

Art. 64 Para a condução do estudo farmacodinâmico é recomendada a submissão prévia de protocolo à Anvisa.

Art. 65 Deve ser assegurada a rastreabilidade de todos os dados gerados.

Art. 66 Os estudos devem ser planejados considerando a classe terapêutica da droga sob investigação e fornecer evidências que possibilitem a comparação entre medicamento teste e referência quanto à eficácia e à segurança.

Art. 67 Quando o estudo não for capaz de fornecer elementos suficientes relacionados à eficácia ou à segurança do medicamento devem ser apresentados estudos complementares que serão solicitados pela ANVISA.

Art. 68 A resposta farmacodinâmica que será medida para o cálculo da bioequivalência deve ser definida e justificada no protocolo do estudo.

Art. 69 A resposta farmacodinâmica deve ser capaz de detectar mudanças fisiológicas significativas através do tempo.

Art. 70 As respostas devem possuir uma correlação com as doses administradas de cada medicamento.

Art. 71 Deve ser demonstrado que as doses escolhidas para a condução desses estudos não resultam num platô de resposta, em que não é possível observar diferentes respostas para diferentes doses.

Art. 72 O estudo deve incluir no mínimo 2 doses de cada medicamento.

Art. 73 Devem ser apresentados dados que garantam a aplicabilidade do método para obtenção das medidas farmacodinâmicas utilizadas para avaliação da bioequivalência, comprovando sua precisão e exatidão.

Art. 74 Devem ser incluídos no estudo pacientes ou voluntários sadios desde que apresentem resposta farmacodinâmica suficiente em relação às doses dos medicamentos em estudo.

Art. 75 O método de identificação dos indivíduos que apresentem resposta farmacodinâmica suficiente em relação às doses dos medicamentos em estudo deve ser descrito nos critérios de inclusão e exclusão.

Art. 76 É recomendado que o estudo possua um delineamento capaz de identificar e isolar a variabilidade inter-individual na análise dos dados.

Art. 77 A interpretação de qualquer resultado deve ser focada na magnitude e nos limites do intervalo de confiança ao redor da diferença média da resposta farmacodinâmica em relação àquilo que é considerado como a diferença clínica minimamente importante.

Art. 78 Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde
