

Art.19 Os voluntários devem ser treinados para a administração dos medicamentos com a aplicação de placebo com o mesmo dispositivo da medicação teste para avaliar a tolerância do voluntário em receber a medicação e não responder com irritação, que geralmente resulta em espirros.

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

§2 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 dos voluntários.

Art.20 Cada voluntário deve receber a medicação por um dispositivo individual.

Art.21 Antes de cada aplicação, os frascos devem ser preparados, conforme instruções constantes na bula do medicamento por uma pessoa treinada da equipe, em local que não contamine o ambiente de administração.

Art.22 Em estudos conduzidos com sprays nasais, os frascos devem ser pesados após sua preparação e novamente após a administração nos voluntários.

Parágrafo único. 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.23 Durante a aplicação nasal, uma narina deve estar obstruída enquanto a aplicação é realizada na narina oposta.

Parágrafo único. Recomenda-se que o tempo entre a primeira e a última atuação não exceda um minuto.

#### Subseção II

Etapa Clínica de Estudos Farmacocinéticos Conduzidos para Medicamentos Inalatórios Orais

Art.24 Para medicamentos que contém ingredientes farmacêuticos ativos nos quais a contribuição da absorção intestinal à exposição sistêmica do fármaco não pode ser desprezada (>5%), deverão ser apresentados dois estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, sendo:

I - um estudo conduzido com o bloqueio da absorção intestinal por meio do uso de carvão ativado; e

II - um estudo conduzido sem bloqueio da absorção intestinal.

Parágrafo único. Nos casos de medicamentos cujo T<sub>max</sub> seja inferior ou igual a 5 min, deve ser apresentado o parâmetro ASCO-30min como medida de deposição pulmonar, substituindo, assim, a necessidade de um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência conduzido com o bloqueio da absorção intestinal.

Art.25 Os estudos devem ser realizados preferencialmente em dose única. Parágrafo único. A necessidade de realização de estudo de doses múltiplas deve ser justificada no protocolo.

Art.26 As doses administradas aos voluntários nos estudos devem ser menores ou iguais às doses terapêuticas aprovadas, sendo a escolha da dose justificada no protocolo.

Art.27 O cronograma de coletas deve garantir a adequada caracterização do perfil plasmático dos fármacos, incluindo o T<sub>max</sub>, que pode ocorrer em poucos minutos a partir da administração.

Art.28 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 medicamentos inalatórios orais devem apresentar capacidade respiratória normal, não podendo apresentar, na avaliação clínica, doença respiratória, que inclui rinite alérgica e processos infecciosos no trato respiratório.

Parágrafo único. Não devem ser incluídos fumantes ou ex-fumantes que tenham abandonado o fumo nos últimos seis meses.

Art.29 Os voluntários devem ser treinados para a administração dos medicamentos com a aplicação da medicação teste com o mesmo dispositivo para avaliar a tolerância do voluntário em receber a medicação e não responder com irritação.

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

Art.30 Cada voluntário deve receber a medicação por um dispositivo individual, quanto aplicável. Parágrafo único. Recomenda-se não utilizar espaçadores nos dispositivos, pois oferecem medidas menos discriminativas. Antes de cada aplicação, os dispositivos de dose única devem ser preparados, conforme instruções constantes na bula do medicamento por uma pessoa treinada da equipe, em local apropriado.

Art.31 Antes de cada aplicação, os dispositivos de dose única devem ser preparados, conforme instruções constantes na bula do medicamento por uma pessoa treinada da equipe, em local apropriado.

Art.32 Após a última aplicação, os voluntários devem receber um copo de água de 200 mL, para condução de partículas do medicamento que se depositado ficado da cavidade oral para o trato gastrointestinal, exceto caso a bula do medicamento referência disponha o contrário.

#### Subseção III

Etapa Analítica

Art.33 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 a RE nº 1.170 de 19 de abril de 2006 e suas atualizações, que dispõe sobre o Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos e a RDC nº 27 de 17 de maio de 2012 e suas atualizações, que dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

#### Subseção IV

Análise Farmacocinética e Etapa Estatística

Art.34 Devem ser inicialmente incluídos na análise todos os voluntários que vierem a completar todos os períodos do estudo.

Parágrafo único. Não devem ser excluídos da análise os voluntários para os quais não for possível determinar a meia-vida de eliminação (t<sub>1/2</sub>), a constante de velocidade de eliminação (Kel) e a área sob a curva de concentração plasmática versus tempo no intervalo de 0 ao infinito (ASCO-∞).

Art.35 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 (ASCO-t), sejam maiores que 80% da ASCO-∞.

Art.36 Devem ser excluídos da análise estatística do parâmetro ASC os voluntários que apresentem menos de quatro pontos de coleta quantificados acima do limite de quantificação em um dos tratamentos.

Art.37 Todos os valores de concentração máxima (C<sub>max</sub>) obtidos acima do limite de quantificação devem ser incluídos na análise estatística do C<sub>max</sub>.

Art.38 As exclusões de voluntários devem ser documentadas e justificadas no relatório final.

Art.39 Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes de acordo com os critérios estabelecidos na norma vigente sobre as provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

#### Seção III

Estudos Farmacodinâmicos

Art.40 Nos casos em que não for possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata, estudos que envolvem medidas de efeito farmacodinâmico podem ser apresentados, desde que seja possível obter uma relação dose-resposta para fins de comparação de desempenho in vivo.

Art.41 A resposta farmacodinâmica deve ser sensível a ponto de discriminar as respostas dos medicamentos teste e referência e apontar diferenças clinicamente relevantes que possam existir entre esses.

§1 Todos os pacientes recrutados devem ser capazes de demonstrar resposta clinicamente relevante ao tratamento.

§2 Ao menos dois níveis de resposta farmacodinâmica precisam ser estudados e um nível deve demonstrar ser superior ao outro.

§3 Salvo indicação contrária, deve ser estudada mais de uma dose de cada um dos medicamentos.

§4 Na determinação da curva dose-resposta, as doses estudadas devem estar na região íngreme da curva, de forma a evitar a administração de doses sub-terapêuticas ou doses que não consigam diferenciar respostas farmacodinâmica.

Art.42 Para medicamentos em combinação em dose fixa ou em kits terapêuticos, a equivalência terapêutica deve ser demonstrada para cada uma das substâncias ativas.

Art.43 Protocolos de estudos farmacodinâmicos devem ser discutidos e aprovados previamente junto à Anvisa.

Parágrafo único. Protocolos devem incluir a abordagem estatística proposta e os critérios de aceitação para a comparabilidade dos parâmetros de eficácia e segurança, com as devidas justificativas.

#### CAPÍTULO III

##### DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art.44 O estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa pode ser dispensado para as demais dosagens de medicamentos genéricos, similares, novos e inovadores, desde que sejam cumpridos os critérios aplicáveis, como determinado pela Resolução RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011, que dispõe sobre o Guia para Isonção e Substituição de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.

§1 O dispositivo da dosagem submetida a estudo in vivo deve ser o mesmo das demais dosagens para que essas possam ser isentas de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade.

§2 Os ensaios de desempenho comparativos entre medicamento teste e referência de mesma dosagem, como descritos na Seção I do Capítulo II desta Resolução, deverão ser apresentados também nos casos de isenção acima previstos.

Art.45 Os estudos necessários para a aprovac-ção de alterac-ções pois-registro de medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais devem ser definidos de acordo com o impacto da modificac-ção na capacidade do produto em manter a performance quanto à dose liberada pelo dispositivo e biodisponibilidade do fármaco.

§1 A empresa deve submeter evidências técnicas e científicas para justificar o impacto da alterac-ção pois-registro na performance do produto.

§2 A empresa poderá definir previamente junto à Anvisa os estudos a serem conduzidos para a alterac-ção pois-registro proposta.

Art.46 As petiç-ões de concessão de registro e pois-registro de medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais protocoladas antes da data de publicac-ção desta Resoluc-ção serão analisadas conforme as Resoluc-ções vigentes à época do protocolo.

Parágrafo único. Petiç-ões de concessão de registro e pois-registro de medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais protocoladas após a publicac-ção desta Resoluc-ção, mas que iniciaram os estudos in vitro e vivo para comprovac-ção da equivalência terapêutica antes da publicac-ção desta Resoluc-ção serão analisadas conforme as Resoluc-ções vigentes à época do início dos estudos.

Art.47 Fica revogada a Instrução Normativa nº 12, de 15 de outubro de 2009, publicada no DOU nº 198, de 16 de outubro de 2009, Seção 1, pág. 38 e a Nota Técnica n. 001/2013/CEFAR/GTFAR/GMED/ANVISA.

Art.48 Esta Resoluc-ção entra em vigor na data da sua publicac-ção.

WILLIAM DIB

#### RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 279, DE 16 DE ABRIL DE 2019

Dispõe sobre a importação e exportação de amostras biológicas humanas e kits de coleta de amostras destinados a testes de controle de dopagem, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 9 de abril de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

##### Seção I

###### Disposições Gerais

Art. 1º Ficam estabelecidas as atividades de vigilância sanitária incidentes sobre a importação e exportação de amostras biológicas humanas e kits de coleta de amostras destinados a testes de controle de dopagem.

##### Seção II

###### Da importação

Art. 2º A importação de kits de coleta de amostras destinados única e exclusivamente a testes de controle de dopagem não está sujeita ao regime de vigilância sanitária.

Art. 3º A importação de amostras biológicas humanas destinadas única e exclusivamente a testes de controle de dopagem está sujeita ao regime de vigilância sanitária.

§ 1º Quando a importação a que se refere o caput deste artigo for realizada por laboratório ou entidade importadora credenciada pela Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (ABCD), com acreditação vigente junto à Agência Mundial de Antidopagem (World Anti-Doping Agency - WADA), será dispensada de fiscalização sanitária.

§ 2º Quando a importação a que se refere o caput deste artigo for realizada por laboratório ou entidade importadora que não cumpra com os requisitos descritos no § 1º deste artigo, o importador deve protocolar petição de Fiscalização Sanitária perante a Anvisa, para anuência de importação de amostras biológicas humanas, destinadas a testes de controle de dopagem.

Art. 4º Poderá a autoridade sanitária competente realizar, a qualquer tempo, fiscalização nos laboratórios de análise antidoping, para confirmação de informações de interesse para saúde pública, inclusive aquelas que se prestem à rastreabilidade dos itens importados, em vista da finalidade e uso.

##### Seção III

###### Da exportação

Art. 5º A exportação de amostras biológicas humanas e kits de coleta de amostras que se destinarem única e exclusivamente a testes de controle de dopagem não está sujeita ao regime de vigilância sanitária.

##### Seção IV

###### Disposições Finais

Art. 6º Fica revogada a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 42, de 1º de setembro de 2015, publicada DOU nº 168, de 2 de setembro de 2015, Seção 1, pág. 62, republicada no DOU nº 170, de 4 de setembro de 2015, Seção 1, pág. 26

Art. 7º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

WILLIAM DIB

