

DECLARAÇÃO

Eu _____ Gestor e responsável pelo _____ (Órgão de Vigilância Sanitária Estadual) de _____ (UF) declaro que as informações contidas no "FORMULÁRIO DE INFORMAÇÃO REFERENTE AOS CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE NO SNVS" são verdadeiras e de minha inteira responsabilidade.

Local e Data
Assinatura e Carimbo

ANEXO III

PLANO DE AÇÃO

| Processo nº 25351.XXXXXX.XXXX/XX. Auditoria Nº XX/XXXX do Estado XX. | | | | |
|--|--------------|-----------------------|-------------------------|-----------|
| NÚM. | RECOMENDAÇÃO | CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO | PLANO DE AÇÃO CORRETIVA | DATA ALVO |
| I. | | | | |
| II. | | | | |
| III. | | | | |
| IV. | | | | |
| V. | | | | |

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 33, DE 16 DE ABRIL DE 2019

Dispõe sobre os ensaios de desempenho in vitro de medicamentos nasais e inalatórios orais, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 278, de 16 de abril de 2019, relativa aos ensaios para comprovação de equivalência terapêutica destes medicamentos.

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, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 9 de abril de 2019, resolve:

CAPÍTULO I
DISPOSIÇÕES INICIAISSeção I
Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa estabelece os procedimentos aplicáveis à condução dos ensaios de desempenho in vitro de medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais e os critérios para comparabilidade dos resultados obtidos, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 278, de 16 de abril de 2019, relativa aos ensaios para comprovação de equivalência terapêutica destes medicamentos.

Seção II
Abrangência

Art. 2º Este Regulamento se aplica a todos os medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais com ingredientes farmacêuticos ativos sintéticos, passíveis de quantificação, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares vendidos sob prescrição médica, que devem apresentar provas de equivalência terapêutica no momento da concessão do registro ou de alterações pós-registro. Parágrafo único. No caso de medicamentos novos e inovadores, a abrangência dessa norma é limitada aos medicamentos que contenham ingredientes farmacêuticos ativos dentro da faixa terapêutica aprovada em que estudos de equivalência terapêutica podem substituir estudos clínicos de fases II e III, como definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 e suas atualizações.

Seção III
Definições

Art. 3º Para os efeitos dessa Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - acionamento: ato de ativar um mecanismo específico do dispositivo provocando a liberação do medicamento;

II - aerossol nasal: solução aquosa ou suspensão embalada em um recipiente pressurizado acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma para agir localmente na cavidade nasal. O recipiente pressurizado pode conter, além da formulação, um gás propelente, uma mistura de gases propelentes ou uma mistura de gases propelentes, solventes e outros excipientes;

III - aerossol inalatório oral: solução aquosa ou suspensão embalada em um recipiente pressurizado acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma que é aspirada pela via oral para agir localmente nos pulmões. O recipiente pressurizado pode conter, além da formulação, um gás propelente, uma mistura de gases propelentes ou uma mistura de gases propelentes, solventes e outros excipientes;

IV - carga: número de atuações necessárias até que a pluma gerada atenda aos critérios de uniformidade de dose liberada;

V - dispositivo: conjunto de componentes que, juntos, condicionam a formulação (embalagem primária - recipiente, frasco), ativam (atuador/inalador), medem (sistema de válvula dosificadora) e liberam a dose (atuador/inalador). Inclui também componentes que protegem o dispositivo como um todo, por exemplo tampa e embalagem de proteção, e qualquer outro componente ou acessório que afete a mecânica do desempenho global desse conjunto, como espaçador);

VI - ensaios de desempenho: conjunto de ensaios realizados para avaliação do comportamento de medicamentos nasais e inalatórios orais sob determinadas condições com objetivo de avaliar as características destes medicamentos e possibilitar comparação entre estes;

VII - nebulizador: dispositivo utilizado na administração de medicamentos por inalação que converte um líquido em um aerossol;

VIII - pó inalatório oral: pó aspirado pela via oral para agir localmente nos pulmões. São subdivididos em: a. tipo reservatório, em que o pó está contido dentro de recipiente acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera para aspiração; b. tipo disco, em que as doses são pré-medidas e estão organizadas em blíster ou tira dentro do dispositivo; c. de doses pré-medidas unitárias, em que as doses estão acondicionadas em doses pré-medidas. Faz-se necessário o uso de um inalador para administração das doses;

IX - protocolo: documento escrito que define todo o planejamento de um estudo;

X - recarga: nova carga do dispositivo após um período de não utilização ou posição de armazenamento não adequada, de acordo com o especificado na bula do medicamento de referência/comparador; e

XI - spray nasal: solução ou suspensão acondicionada em um recipiente acoplado a um dispositivo que mede precisamente a dose e a libera na forma de uma pluma para agir localmente.

CAPÍTULO II
PROCEDIMENTOS PARA CONDUÇÃO DOS ENSAIOS DE DESEMPENHO IN

VITRO
Art. 4º Recomenda-se a utilização de sistema de atuação automática de dispositivos.

Seção I
Aspecto do Medicamento

Art. 5º O ensaio de aspecto do medicamento deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, três dispositivos do medicamento teste e, no mínimo, três dispositivos domedicamento de referência/comparador para sprays nasais, aerossóis nasais, aerossóis inalatórios orais e pós inalatórios orais.

Parágrafo único. Nos casos de pós inalatórios orais do tipo disco nos quais as doses estão acondicionadas em doses pré-medidas unitárias e medicamentos para nebulização, deve-se utilizar, no mínimo, três unidades do medicamento teste e, no mínimo, três unidades do medicamento de referência/comparador.

Art. 6º Deverão ser descritos os aspectos da formulação do medicamento teste e da formulação do medicamento de referência/comparador de acordo com métodos gerais da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, quando compatíveis com a forma farmacêutica em estudo, ou com os métodos de outros compêndios oficiais.

Art. 7º Para sprays nasais, aerossóis nasais e aerossóis inalatórios orais deverão ser descritos os seguintes aspectos dos dispositivos:

I - aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do frasco e tampa protetora do atuador;

II - altura e largura do frasco somado ao atuador;

III - diâmetros do snap on;

IV - comprimento do pescante/haste interna (para spray nasal); e

V - descrição do modo de acoplamento do atuador ao frasco, quando couber, e do modo de ativação do atuador.

Art. 8º Para pós inalatórios orais deverão ser descritos os seguintes aspectos dos dispositivos:

I - aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do corpo e, quando couber, tampa protetora;

II - dimensões do corpo, incluindo as dimensões do bocal;

III - descrição do modo de ativação do dispositivo;

Art. 9º Para pós inalatórios orais do tipo disco nos quais a formulação esteja acondicionada em doses pré-medidas unitárias (cápsulas) deverão ser descritos os seguintes aspectos do inalador:

I - aparência externa: material (plástico, vidro etc.) e cor do corpo e tampa protetora;

II - dimensões do corpo, base e ninho do inalador, incluindo as dimensões do bocal; e

III - descrição do modo de abertura e fechamento da base, para carregar ou inserir a dose, do modo de ativação do inalador para perfuração da cápsula e do modo de perfuração propriamente dita (se longitudinal, transversal ou outro em relação ao eixo da cápsula).

Art. 10. Nos casos em que os produtos pretendem ser intercambiáveis, o aspecto dos dispositivos do medicamento teste deve ser o mais próximo possível do medicamento de referência.

§ 1º O manuseio do medicamento teste deve ser semelhante ao do medicamento referência.

§ 2º Deverá ser apresentado racional que justifica a semelhança entre o manuseio do medicamento teste e medicamento de referência.

Art. 11. O Certificado de Equivalência Farmacêutica ou de Provas de Desempenho deve reportar o aspecto do medicamento e do medicamento de referência/comparador. Parágrafo único. O aspecto da formulação é um ensaio informativo.

Art. 12. Devem fazer parte do Protocolo e Relatório de estudo de equivalência farmacêutica ou de provas de desempenho, os seguintes documentos e informações relacionados ao ensaio em questão, a serem apresentados à Anvisa:

I - cópia das folhas ou fichas de análise de cada um dos parâmetros avaliados no aspecto da formulação e do dispositivo; e

II - fotografias dos dispositivos dos medicamentos teste e de referência ou comparador.

Art. 13. A avaliação do aspecto do dispositivo ou do inalador do medicamento teste pode ser substituída por uma declaração de seus fabricantes de que fornecem os mesmos produtos do medicamento de referência/comparador.

Art. 14. O patrocinador do estudo deve fornecer ao centro responsável pelo estudo as especificações e critérios de aceitação dos aspectos da formulação, do dispositivo e do inalador do medicamento teste.

Seção II

Carga e Recarga

Art. 15. O ensaio de carga e recarga deverá ser conduzido utilizando, no mínimo, trinta dispositivos de três lotes do medicamento teste, sendo dez dispositivos de cada lote e trinta dispositivos de três lotes do medicamento de referência/comparador, sendo dez dispositivos de cada lote, ou trinta dispositivos de um lote desse medicamento para spray nasal, aerossol nasal e aerossol inalatório oral.

§ 1º Para solução spray nasal, poderão ser utilizados, no mínimo, trinta dispositivos de um lote do medicamento teste ou do medicamento referência/comparador; e

§ 2º O número de amostras deve ser suficiente para se obter trinta resultados de cada parâmetro para cada um dos medicamentos em análise.

Art. 16. Deverá ser utilizado um aparato para coleta das doses liberadas e, quando necessários, acessórios, preconizados em compêndios oficiais, que sejam adequados à forma farmacêutica em estudo.

Parágrafo único. As devidas calibrações e verificações do aparato deverão ser realizadas de acordo com o preconizado em compêndios oficiais.

Art. 17. O ensaio de carga e recarga deverá ser conduzido da seguinte forma:

I - coletar o conteúdo liberado por um único acionamento no início do conteúdo dos dispositivos, imediatamente após a sua preparação (ensaio de carga);

II - armazenar as amostras pelo período e orientações descritos na bula do medicamento de referência/comparador. Se o período de não utilização do medicamento, para o qual haveria a necessidade de uma recarga do dispositivo, não estiver claramente descrito na bula do medicamento de referência, o centro responsável pelo estudo deve adotar um único período, dentro da faixa de 4 a 7 dias. Se as orientações de armazenamento ou administração do dispositivo não estiver(em) claramente descritas na mencionada bula, o centro deve adotar múltiplas orientações, como horizontal, vertical e invertida;

III - coletar o conteúdo liberado por um único acionamento, imediatamente após a recarga dos dispositivos (ensaio de recarga); e

IV - Determinar, para cada dispositivo testado, a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo por acionamento depositada no aparato de coleta de doses, de acordo com o respectivo método de teor disposto na monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou de outros compêndios oficiais; ou, na ausência desses, com o método de teor, devidamente validado, adotado pelo patrocinador do estudo.

§ 1º Os dados do ensaio de carga podem ser estabelecidos a partir dos dados do início do conteúdo dos dispositivos obtidos do ensaio de Conteúdo de um Acionamento sobre o Conteúdo Total do Dispositivo.