

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE
REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO
UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS –
MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E
SEMISSINTÉTICOS**

**Gerência Geral de Medicamentos - GGMED
Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos
e Produtos Biológicos – COPEC**



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

Este Manual visa orientar aos profissionais da área com informações de como aplicar a Resolução RDC/Anvisa nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem melhor ser esclarecidas por meio do instrumento Manual.

O Manual não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento da Legislação já existente.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

Copyright©2017 Anvisa

Copyright©2017 Colaborador

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 2ª edição

Organização - Anvisa

Gerência Geral de Medicamentos

Revisão Técnica – Anvisa

Adriane Alves de Oliveira

André Luís Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Bruno Zago Franca Diniz

Candida Luci Pessoa e Silva

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Claudio Nishizawa

Fanny Nascimento Moura Viana

Fernando Casseb Flosi

Flávia Regina Souza Sobral

Janaina Lopes Domingos

Kellen do Rocio Malaman

Leonardo Fabio Costa Filho

Miriam Motizuki Onishi

Patrícia Ferrari Andreotti

Ricardo Eccard da Silva

Sônia Costa e Silva

Diagramação e Revisão

Editora Anvisa

Projeto Gráfico

Editora Anvisa

Ficha Catalográfica:

Manual de Submissão dos Dados de Qualidade Referente aos Produtos sob Investigação
Utilizados em Ensaio Clínicos – Medicamentos Sintéticos e Semissintéticos / Brasília. Anvisa 2017

24 p.

DDCM; Dossiê do Medicamento Experimental; Sintéticos e Semissintéticos; Ensaio Clínicos.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO.....	5
2. INTRODUÇÃO	5
3. BASE LEGAL	5
4. OBJETIVO.....	5
5. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA).....	6
5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPTICAS.....	6
5.2 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO.....	6
5.3 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA.....	6
5.4 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	7
6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL.....	8
6.1 LISTA DE TODOS OS COMPONENTES E COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA	8
6.2 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM	8
6.3 A METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS.....	9
6.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE	10
7. PLACEBO.....	11
7.1 COMPOSIÇÃO	11
7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS.....	11
7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO	11
7.4 CONTROLES ANALÍTICOS.....	12
8. MEDICAMENTO COMPARADOR MODIFICADO.....	12
8.1 DESCRIÇÃO	12
8.2 PROCESSO DE FABRICAÇÃO	12
9. MODELO DE RÓTULO	12
10. GLOSSÁRIO	14
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
12. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	17
13. ANEXOS	26



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

1. SIGLÁRIO

DDCM - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

ORPC - Organização Representativa de Pesquisa Clínica

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

2. INTRODUÇÃO

A publicação da regulamentação sobre Ensaio Clínico com medicamentos no Brasil traz a obrigatoriedade de submissão do Dossiê do Medicamento Experimental como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM). Este manual tem como finalidade fornecer orientações para que o patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC submeta os dados de qualidade referente aos medicamentos sintéticos e semissintéticos sob investigação, que devem compor o Dossiê do Medicamento Experimental (documento VII, descrito no Art. 38 da RDC Nº 09 de 20 de fevereiro de 2015) de maneira adequada.

Trata-se de uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

O presente manual está aberto a contribuições, com processo de revisão recorrente. As sugestões recebidas serão avaliadas para subsidiar a revisão do manual e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

3. BASE LEGAL

Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

4. OBJETIVO

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar e explicar de modo complementar a submissão do Dossiê do Medicamento Experimental como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM), conforme descrito no capítulo III da RDC nº 9/2015.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

Recomendamos que a apresentação dos dados seja padronizada em termos de ordem e conteúdo para facilitar a avaliação.

5. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA)

As informações referentes ao(s) IFA(s) devem ser apresentadas apenas para os medicamentos experimentais.

5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPTICAS

- Nomenclatura do IFA (Denominação Comum Brasileira, se houver, ou Denominação Comum Internacional e nome químico – IUPAC/CAS) e sinônimos.
- Fórmula estrutural, peso molecular e quiralidade/estereoquímica;
- Características organolépticas;
- Lista de propriedades físicas, químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa que possam afetar a farmacologia ou a segurança toxicológica, tais como solubilidade, tamanho de partículas, isomerismo e polimorfismo.

5.2 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO

O processo de fabricação, descrito como método geral de obtenção da substância ativa, deve estar de acordo com a RDC Nº 60/2014, conforme descrito abaixo:

5.2.1 Informações gerais

- Nome e endereço do fabricante do IFA utilizado na fabricação do lote do medicamento experimental.

5.2.2 Processo de fabricação

- Fluxograma da rota de síntese do IFA com a descrição dos materiais de partida, moléculas intermediárias, seus nomes químicos, solventes utilizados e solventes residuais. Breve descrição de cada etapa de síntese ou extração e estudo com as potenciais rotas de degradação, quando aplicável;
- Avaliação crítica da toxicidade das impurezas, produtos de degradação e solventes residuais oriundos do processo de fabricação ou materiais de partida relevantes ao IFA, quando aplicável.

5.3 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA

- Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, principalmente identificação e determinação do teor, acompanhada das respectivas especificações e suas justificativas.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

- b) Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.
- Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela.
 - Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.
- c) Laudo de análise do controle de qualidade dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental ou, na ausência deste documento, justificativa técnica.

5.4 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os resultados dos estudos de estabilidade devem comprovar que o IFA permanece de acordo com os critérios aceitáveis ao longo do prazo de validade. Para estudos de fases I e II os dados de estabilidade deverão garantir que o produto permaneça estável por tempo suficiente para a condução do ensaio clínico. Para os estudos de fase III os dados dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração do IFA deverão estar completos.

Dessa forma, apresentar:

- a. Descrição e especificação dos materiais de embalagem;
- b. Resultados de estudos de estabilidade do IFA, justificando suas respectivas particularidades;
- c. Tabela com o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnico-científica para a sua ausência;
- d. Avaliação da possível interação entre o IFA e a embalagem primária.

No caso de IFAs já registrados no Brasil, poderá ser apresentada apenas a documentação referente a "Características físico-química e organolépticas" e "Informações Gerais" do Método Geral de Obtenção.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

Para IFAs descritos nas farmacopeias elencadas pela RDC Nº37 de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras, poderão ser apresentadas apenas as informações descritas nos itens "Características físico-química e organolépticas" e "Informações Gerais" do Método Geral de Obtenção acrescidas de fluxograma da rota de síntese do IFA.

6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

A documentação a ser apresentada referente ao medicamento experimental está listada abaixo:

6.1 LISTA DE TODOS OS COMPONENTES E COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA

- a) Tabela com a fórmula do medicamento contendo a descrição da forma farmacêutica e concentração de cada componente por unidade farmacotécnica e as funções farmacotécnicas de cada excipiente, incluindo os componentes que não estejam presentes no produto acabado.

6.2 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM

6.2.1 Informações gerais

- a) Nome e responsabilidade de cada fabricante, inclusive terceirizados, e cada local de fabricação envolvido tanto na produção como nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração;
- b) Breve descrição do desenvolvimento da formulação, incluindo justificativa para a utilização:
 - da forma farmacêutica;
 - de excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração; e
 - de excipientes não descritos nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa;
- c) Descrição do método de preparo para produtos que necessitam de reconstituição ou diluição antes do uso.

6.2.2 Informações sobre as etapas de fabricação

- a) Fluxograma das etapas de fabricação, identificando pontos de adição de insumos, pontos críticos, pontos de controle e testes intermediários. Para os ensaios de fases I e II esses dados podem ser apresentados de acordo com a disponibilidade
- b) Capacidade mínima e máxima dos equipamentos;



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

- c) Escala de produção em todas as etapas de desenvolvimento, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote a ser produzido.

6.2.3 Informações sobre os excipientes

6.2.3.1 Excipientes descritos em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa

- a) Referências utilizadas para a caracterização e análise dos excipientes ou mistura de excipientes cujos componentes estejam descritos.

6.2.3.2 Excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração e excipientes não descritos nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa

- a) Especificação do excipiente contendo as características físico-químicas, testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites e respectiva tabela, contendo o resumo dos testes de validação dos parâmetros e outros testes relevantes;
- b) Dados do processo de fabricação e caracterização dos controles que sejam relevantes à segurança do excipiente;
Quando não houver os dados citados acima, o solicitante poderá apresentar justificativa técnica para sua ausência.

6.2.4 Embalagem

- a) Especificação técnica da embalagem primária e, se houver, da embalagem secundária.
- b) Descrição de como será garantida a inviolabilidade da embalagem até o momento da utilização do medicamento experimental.
- c) Avaliação da possível interação entre o medicamento experimental e embalagem primária.

6.3 A METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS

- a) Apresentação dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, acompanhada de breve descrição da metodologia analítica, especificações e suas respectivas justificativas;
- b) Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;
- c) Laudo de análise de lotes representativos do medicamento experimental contendo o nome e endereço do local de fabricação, número do lote, tamanho do lote, data de fabricação, metodologias analíticas de controle, limites aceitáveis e resultados obtidos.
- d) Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela.

Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.

Para medicamentos experimentais utilizados em ensaios clínicos, cujo(s) IFA(s) não esteja(m) descrito(s) em Farmacopeias reconhecidos pela Anvisa, além da documentação acima devem ser apresentados justificativa técnica das especificações, critérios de aceitação para produtos de degradação e quaisquer outros parâmetros que possam ser relevantes na eficácia e na segurança do medicamento.

6.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos devem ser conduzidos de acordo com os requisitos do guia para realização de estudos de estabilidade, descrito na RE nº 1, de 29 de julho de 2005, justificando suas respectivas particularidades.

O prazo de validade do medicamento experimental deve ser proposto com base no perfil de estabilidade do IFA e com os dados disponíveis do medicamento. Os estudos de estabilidade podem ser conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos. Estudos reduzidos, matrização ou agrupamento poderão ser aceitos desde que sejam conduzidos de acordo com o Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos, disponível no endereço eletrônico: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf, e que todas as variações previstas venham a fazer parte do DDCM.

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados, juntamente com os parâmetros de aceitação, resumidos em uma tabela, acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.

Os resultados dos estudos de estabilidade devem garantir que o medicamento experimental estará dentro das especificações de qualidade durante o período de utilização nos ensaios clínicos planejados.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

Para os ensaios clínicos Fase III onde houver dispensação de medicamento para o participante de pesquisa para uso domiciliar, adicionalmente aos dados de estabilidade já disponíveis, deverá ser apresentado:

- Resultados de estudo de estabilidade de longa duração em zona IVb
ou
- Resultados de estudo de estabilidade acelerado
ou
- Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo em anexo.

Para os casos de medicamentos experimentais de uso múltiplo após reconstituição, diluição ou mistura, devem ser apresentados os dados de estudo de estabilidade em uso. Para medicamentos experimentais diluídos ou reconstituídos imediatamente antes do uso não há necessidade da apresentação do estudo de estabilidade em uso.

7. PLACEBO

7.1 COMPOSIÇÃO

- a) Tabela com a fórmula contendo a descrição e concentração de cada componente por unidade farmacotécnica.

7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

- a) Descrição de como as possíveis diferenças entre o placebo e o medicamento experimental foram mascaradas.

7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO

- a) Nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do placebo;
- b) Fluxograma com as etapas do processo de fabricação, incluindo os testes de controle em processo;
- c) Controle de etapas críticas e intermediárias, no caso de produtos estéreis.

Nos casos em que o processo de fabricação e embalagem for o mesmo do medicamento experimental, conduzido por fabricante e linha de produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados nesse item.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

7.4 CONTROLES ANALÍTICOS

- a) Breve descrição das especificações, dos métodos analíticos e dos critérios de aceitação. As especificações devem incluir o teste que possibilite diferenciar o placebo de seu respectivo medicamento experimental;
- b) Justificativa técnica do prazo de validade do placebo. Nos casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação, devem ser apresentados resultados de estudos de estabilidade, respeitando as devidas particularidades do placebo.

8. MEDICAMENTO COMPARADOR MODIFICADO

8.1 DESCRIÇÃO

- a) Tabela com a fórmula do medicamento contendo a descrição qualitativa e concentração do IFA por unidade farmacotécnica;
- b) Descrição das modificações realizadas;
- c) Avaliação do impacto das modificações em todos os parâmetros relevantes para a função, estabilidade, eficácia e segurança do medicamento. Deve ser comprovado que não houve alteração desses parâmetros ou apresentada justificativa técnica que subsidie as modificações propostas.

8.2 PROCESSO DE FABRICAÇÃO

- a) Nome e endereço do fabricante do medicamento original;
- b) Nome(s) e local(is) de fabricação envolvido(s) na modificação do medicamento comparador e nos testes a serem realizados;
- c) Fluxograma com as etapas do processo de modificação, identificando pontos de adição de insumos, pontos críticos, pontos de controle e testes intermediários;
- d) Laudo de análise de lote do medicamento comparador modificado contendo o número do lote, tamanho do lote, data de fabricação, metodologias analíticas de controle, limites aceitáveis e resultados obtidos.

9. MODELO DE RÓTULO

Todo o texto da rotulagem deverá ser escrito em português.

Deve(m) ser apresentado(s) modelo(s) de rotulagem para embalagem(ns) primária e secundária, se aplicável, do medicamento experimental. Para esse(s) modelo(s), recomendamos os seguintes campos:



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

- a) Nome do patrocinador, forma farmacêutica, via de administração, número de unidades farmacotécnicas e, em caso de estudo aberto, nome e concentração do medicamento;
- b) Número de lote ou código de identificação do produto;
- c) Código de referência do ensaio clínico;
- d) Código de identificação do participante do ensaio clínico;
- e) Instrução de uso (pode ser feita referência a um panfleto explicativo ou outro documento que oriente os participantes do ensaio clínico ou pessoa que for administrar o medicamento);
- f) Condições de armazenamento;
- g) Prazo de validade;
- h) Seguintes frases de advertência, ou similares, em caixa alta:

“USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS”

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”

A rotulagem da embalagem primária dos medicamentos experimentais acompanhados de embalagem secundária deve conter campos para, no mínimo, as seguintes informações:

- a) Nome do patrocinador, via de administração, e no caso de estudo aberto, o nome e concentração do medicamento;
- b) Número de lote ou código de identificação do produto;
- c) Código de referência do ensaio clínico;

As outras informações da rotulagem podem constar na embalagem secundária.

Símbolos, pictogramas e advertências podem ser incluídos tanto na embalagem primária quanto na secundária.

O endereço e número de telefone do contato principal para obtenção de informações sobre o medicamento experimental, o ensaio clínico e para quebra do código de cegamento não necessitam constar no rótulo, desde que o participante do ensaio clínico receba um folheto ou cartão com tais informações e seja instruído a fazer o contato no caso de dúvidas ou ocorrências.

Caso seja necessário alterar o prazo de validade, uma rotulagem adicional pode ser colada ao medicamento experimental. Esta rotulagem pode ser sobreposta ao rótulo anterior para atualizar o prazo de validade de forma a não se sobrepor ao número do lote original.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

A rotulagem dos demais produtos sob investigação deve seguir o mesmo modelo do medicamento experimental. Quando algum(ns) campo(s) não for(em) aplicável(is), apresentar justificativa.

10. GLOSSÁRIO

I - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

II - Dossiê do Medicamento Experimental – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa como parte do DDCM, que deve conter informações sobre o IFA, medicamento experimental, placebo, medicamento comparador, controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes transmissíveis, rótulo(s) e análise crítica de estudos não clínicos e clínicos;

III - Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

IV - Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

V - Investigador-Patrocinador - pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos;

VI - Medicamento comparador: medicamento ou placebo utilizado como referência em um ensaio clínico.

VII - Medicamento comparador modificado: medicamento comparador comercializado que tenha sofrido qualquer modificação, exceto embalagem com material compatível ao do produto original.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

VIII - Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro;

IX - Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;

X - Patrocinador - pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico;

XI - Placebo – formulação sem efeito farmacológico, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador;

XII - Produto sob investigação: medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Manual para Realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005.

2. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2009.

3. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 08 de julho de 2009.

4. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União, 23 de dezembro de 2009.

5. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Diário Oficial da União, 10 de agosto de 2012.

6. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. (Redação dada pela RETIFICAÇÃO



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

publicada no Diário Oficial da União de 14 de outubro de 2014). Diário Oficial da União de 13 de outubro de 2014.

7. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.

8. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de março de 2015.

9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. CHMP/QWP/185401/2004 final. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf. Acesso em 10 de set. 2014.

10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risk for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf Acesso em 03 de set. 2014.

11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf Acesso em 17 de set. 2014.

12. EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10 - Guidance documents applying to clinical trials investigational medicinal products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs). Rev.1, March 2011. SANCO/C/8/SF/cg/a.5.001(2011)332855 Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp_03-2011.pdf Acesso em 10 de set. 2014.

13. EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal products for human and veterinary use. Annex 13 Investigational Medicinal Products. ENTR/F/2/AM/an D(2010)3374 Disponível em:



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf Acesso em 15 de set. 2014.

14. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070551.pdf> Acesso em 15 de set. de 2014.

15. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Mar. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf> Acesso em 15 de set. 2014.

12. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição	---	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Título: MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS - MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Contracapa e Folha de Rosto 	<ul style="list-style-type: none"> Atualização do layout de acordo com o modelo atual de Manuais e Guias da Anvisa.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 1 – Siglário Item 2 – Introdução Item 3 – Base Legal 	<ul style="list-style-type: none"> Atualização do layout de acordo com o modelo atual de Manuais e Guias da Anvisa, incluindo Siglário,



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

	<ul style="list-style-type: none"> Item 4 – Objetivo 	<p>Base Legal e Objetivo e alterando Introdução.</p>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5 - As informações referentes ao(s) IFA(s) devem ser apresentadas apenas para os medicamentos experimentais. 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Retirada do item 5.2.2c 	<ul style="list-style-type: none"> A informação sobre o tamanho mínimo e máximo dos lotes referente ao IFA foi retirado devido a reavaliação da sua pertinência.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5.3 - METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA 	<ul style="list-style-type: none"> Harmonizar com o que está descrito na RDC nº 09/2015.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5.3b - Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos 	<ul style="list-style-type: none"> Considerando que o medicamento experimental ainda está em desenvolvimento, também serão aceitos os dados de validação de acordo com outras diretrizes reconhecidas internacionalmente.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

	<p>métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas. 	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.4 c - Tabela com o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnico-científica para a sua ausência; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão do item 5.4 d - Avaliação da possível interação entre o IFA e a embalagem primária. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de avaliação da possível interação no período de desenvolvimento do medicamento experimental.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.4 - No caso de IFAs já registrados no Brasil, poderá ser apresentada apenas a documentação referente a "Características físico-química e organolépticas" e "Informações 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação para melhor clareza textual.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

	<p>Gerais" do Método Geral de Obtenção.</p>	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.2.1 b - Breve descrição do desenvolvimento da formulação, incluindo justificativa para a utilização: da forma farmacêutica; de excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração; e de excipientes não descritos nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa; 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.2.1 c - Descrição do método de preparo para produtos que necessitam de reconstituição ou diluição antes do uso. 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.2.2 a - Fluxograma das etapas de fabricação, identificando pontos de adição de insumos, pontos críticos, pontos de controle e testes intermediários. Para os ensaios de fases I e II esses dados podem ser apresentados de acordo com a disponibilidade; 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.2.2 c - Escala de produção em todas as etapas de desenvolvimento, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote a ser produzido. 	<ul style="list-style-type: none"> Fusão do item c e d para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão do item 6.2.4 c - Avaliação da possível interação entre o medicamento experimental e embalagem primária. 	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de avaliação da possível interação no período de desenvolvimento do medicamento experimental.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.3 a - Apresentação dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, acompanhada de breve descrição da metodologia analítica, especificações e suas respectivas justificativas; 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.3 - Para os estudos de fase II e III deve ser demonstrada a adequabilidade dos métodos analíticos de acordo com os parâmetros preconizados em legislação sanitária nacional vigente que dispõe sobre validação de métodos analíticos ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente. Deve ser apresentada uma tabela com os resultados, não sendo necessário apresentar o relatório completo da validação. 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para adequar às possíveis atualizações da legislação vigente.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.4 - Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados, juntamente com os parâmetros de aceitação, resumidos em uma tabela, acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental. 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão dos parâmetros de aceitação na tabela para facilitar a análise dos resultados de estabilidade.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.4 – Os resultados dos estudos de estabilidade devem garantir que o medicamento experimental estará dentro das especificações de qualidade durante o período de utilização nos ensaios clínicos planejados. 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de parágrafo considerando que período de desenvolvimento os estudos de estabilidade poderão estar em andamento, mas ainda assim é necessário a garantia da qualidade do produto durante a utilização nos ensaios clínicos.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 6.4 - Para os ensaios clínicos Fase III onde houver dispensação de medicamento para o participante de pesquisa para uso domiciliar, adicionalmente aos dados de estabilidade já disponíveis, deverá ser apresentado: • Resultados de estudo de estabilidade de longa duração em zona IVb • ou • Resultados de estudo de estabilidade acelerado • ou • Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo em anexo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão de parágrafo para garantir a qualidade do produto em uso domiciliar ou instrução reforçando os cuidados de conservação, considerando que no período de desenvolvimento do produto é possível que os estudos na zona IVb ainda estejam em andamento.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 7.3 - Nos casos em que o processo de fabricação e embalagem for o mesmo do medicamento experimental, conduzido por fabricante e linha de produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados nesse item. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação para adequação textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 7.4 b - Justificativa técnica do prazo de validade do placebo. Nos casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação, devem ser apresentados resultados de estudos de estabilidade, respeitando as devidas particularidades do placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação para melhor clareza textual.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 8.2 a - Nome e endereço do fabricante do medicamento original; 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão do endereço do fabricante para correção da versão anterior.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 8.2 c - Fluxograma com as etapas do processo de modificação, identificando pontos de adição de insumos, pontos críticos, pontos de controle e testes intermediários; 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual e reavaliação da pertinência das informações a serem apresentadas.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 8.2 d - Laudo de análise de lote do medicamento comparador modificado contendo o número do lote, tamanho do lote, data de fabricação, metodologias analíticas de controle, limites aceitáveis e resultados obtidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão do laudo de análise para complementar os dados que subsidiam a avaliação da qualidade do produto modificado.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 - Deve(m) ser apresentado(s) modelo(s) de rotulagem para embalagem(ns) primária e secundária, se aplicável, do medicamento experimental. Para esse(s) modelo(s), recomendamos os seguintes campos: 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para adequação textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 h - Seguintes frases de advertência, ou similares, em caixa alta: 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para adequação textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 - A rotulagem da embalagem primária dos medicamentos experimentais acompanhados de embalagem secundária deve conter campos para, no mínimo, as seguintes informações: 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 – exclusão do item d: Código de identificação do participante do ensaio clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> Retirada a necessidade de inclusão dessa informação na embalagem



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

		<p>primária, pois pode constar na embalagem secundária.</p>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 - O endereço e número de telefone do contato principal para obtenção de informações sobre o medicamento experimental, o ensaio clínico e para quebra do código de cegamento não necessitam constar no rótulo, desde que o participante do ensaio clínico receba um folheto ou cartão com tais informações e seja instruído a fazer o contato no caso de dúvidas ou ocorrências. 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 - Caso seja necessário alterar o prazo de validade, uma rotulagem adicional pode ser colada ao medicamento experimental. Esta rotulagem pode ser sobreposta ao rótulo anterior para atualizar o prazo de validade de forma a não se sobrepor ao número do lote original. <p>A rotulagem dos demais produtos sob investigação deve seguir o mesmo modelo do medicamento experimental. Quando algum(ns) campo(s) não for(em) aplicável(is), apresentar justificativa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 10 – Glossário 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de glossário para adequação ao novo modelo de manuais e guias da Anvisa.



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none">• Título 12 - Histórico de Alterações	<ul style="list-style-type: none">• Inserção de tabela comparativa das redações entre versões para acompanhamento de atualizações.
-----------	---	--



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS

13. ANEXOS

Protocolo **XYZ001** – Documento de Esclarecimento aos Participantes sobre o Medicamento do Estudo

Medicamento **XYZ** – Inserir a apresentação do medicamento

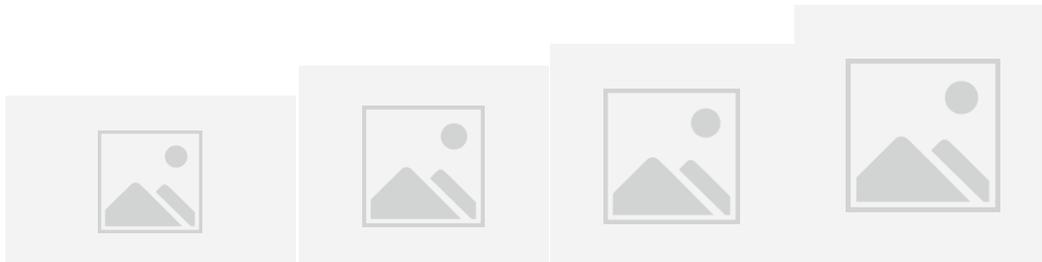
Informações gerais:

- Participantes do estudo **XYZ001** vão receber a medicação **XYZ** a cada **X** dias. Por favor, siga as instruções abaixo para tomar a medicação em casa.
- Não se esqueça de retornar as embalagens vazias e/ou não utilizadas na próxima visita do estudo.
- Não utilize a medicação caso ela tenha avarias ou aparente estar estragada.

Instruções de armazenamento da medicação:

- Descrever os cuidados de armazenamento do medicamento para o paciente adicionando exemplos de armazenamentos inadequados.

Ex.: A medicação deve ser armazenada em temperatura ambiente (15°C - 25°C) e longe da luz. Não deixar a medicação guardada no carro ou exposta ao sol. Não armazenar a medicação no banheiro. Não guardar o medicamento na geladeira e nem congelar.



Informações de Contato do Centro: Inserir o responsável e o contato telefônico.

Instruções para uso da medicação em casa:

Ex.: Você vai tomar **X** doses de **XYZ** no mesmo horário todos os dias, pela manhã e à noite, em um intervalo de aproximadamente 12 horas, com um copo de água. Não tem problema tomar antes ou depois de se alimentar. O comprimido deve ser engolido inteiro, não deve ser mastigado, triturado, dissolvido ou dividido.

Se você vomitar logo depois de ter engolido os comprimidos, só deve repetir a dose se todos os comprimidos puderem ser vistos, contados e se estiverem inteiros. Se você perder uma dose programada por qualquer razão (por exemplo, se você se esqueceu ou se ocorreu vômito), você poderá tomar a dose novamente até no máximo 2 horas depois do horário correto. Se mais de 2 horas tiverem passado, a dose esquecida/perdida não deve ser tomada e você deve aguardar a dose seguinte, no próximo horário programado (12 horas).

Contate a equipe do estudo caso você tenha alguma dúvida sobre como guardar ou como tomar a medicação do estudo!