

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**

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©2019 Anvisa

Copyright©2019 Colaborador

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

Tiragem: 3ª 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

Cândida Luci Pessoa e Silva

Carla Abrahao Brichesi Caligaris

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Christiane Santiago Maia

Claudio Nishizawa

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Fanny Nascimento Moura Viana

Fernando Casseb Flosi

Flávia Regina Souza Sobral

Gláucia Pacheco Buffon

Kellen do Rocio Malaman

Leonardo Fabio Costa Filho

Miriam Motizuki Onishi

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 2019

43 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.....	6
2. INTRODUÇÃO	6
3. BASE LEGAL	6
4. OBJETIVO	6
5. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA)	7
5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS.....	7
5.2 NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE	7
5.3 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO.....	8
5.4 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA.....	8
5.5 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	9
6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL	10
6.1 LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS	10
6.2 COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA	10
6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM	10
6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR A IDENTIDADE ..	11
6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE QUE ASSEGUREM A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS PLANEJADOS	12
7. DESCRIÇÃO DO PLACEBO	13
7.1 COMPOSIÇÃO	13
7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	14
7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO	14
7.4 CONTROLES ANALÍTICOS	14
8. MEDICAMENTO COMPARADOR MODIFICADO	14
9. CONTROLE DE TRANSMISSIBILIDADE DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS (EET).....	15
10. MODELO DE RÓTULO(S) DO(S) PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO	15
11. GLOSSÁRIO	18
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
13. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	21
14. ANEXOS	38
ANEXO I - Documento de Esclarecimento aos Participantes	38



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

ANEXO II - Características físico-químicas, organolépticas e biológicas	39
ANEXO III - Nome e endereço do fabricante	40
ANEXO IV - Impurezas relacionadas à substância ativa	40
ANEXO V - Lotes da substância ativa a serem utilizados na produção do medicamento experimental	40
ANEXO VI - Validação de procedimentos analíticos.....	41
ANEXO VII - Resultados dos estudos de estabilidade	41
ANEXO VIII - Lista dos componentes ativos e inativos.....	42
ANEXO IX - Controle de qualidade	42
ANEXO X - Lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos.....	43
ANEXO XI - Caracterização de impurezas.....	43



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

1. SIGLÁRIO

DCB - Denominação Comum Brasileira
DCI - Denominação Comum Internacional
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 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 referentes 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 sobre as rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

Este manual está aberto a contribuições, com processo de revisão permanente. As sugestões recebidas serão avaliadas para subsidiar sua revisão 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



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

Medicamento Experimental, como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM), conforme descrito no capítulo III da RDC nº 9/2015.

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, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS

5.1.1 Informações gerais e Caracterização do Insumo Farmacêutico Ativo:

A caracterização do insumo farmacêutico ativo deve ser apresentada na forma de tabela (Anexo II), conforme descrito abaixo:

- a) Nomenclatura do IFA (Denominação Comum Brasileira, se houver, ou Denominação Comum Internacional – IUPAC) e sinônimos.
- b) Código da empresa ou Laboratório e Chemical Abstracts Service (CAS);
- c) Fórmula estrutural, quiralidade/estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular e massa molecular;
- d) Propriedades gerais, incluindo, características organolépticas (descrição e forma física), distribuição de tamanho de partículas, solubilidade, pH e pKa;
- e) Outras características relevantes da substância ativa que possam afetar a farmacologia ou a segurança toxicológica.

5.2 NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE

5.2.1 Fabricantes

O nome e endereço do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) devem ser apresentados na forma de tabela (Anexo III), conforme descrito abaixo:

- a) Nome, endereço e responsabilidade de todas as empresas envolvidas em cada etapa de fabricação dos lotes do IFA utilizados na fabricação dos lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos, e nas diferentes fases dos ensaios clínicos, incluindo empresas responsáveis pelo controle qualidade e realização de estudos de estabilidade.



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

5.3 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO

5.3.1 Processo de Fabricação e Controles

- a) Fluxograma do processo de fabricação do IFA;
- b) Informação resumida de quais são as etapas críticas do processo de fabricação e respectivos parâmetros de controle em processo e limites de especificação, se aplicável;
- c) Lista com a descrição dos materiais de partida, moléculas intermediárias, seus nomes químicos, reagentes e solventes utilizados;
- d) Lista das impurezas relacionadas ao IFA e ao seu processo de fabricação, critérios de aceitação e respectivas justificativas, na forma de tabela (Anexo IV);
- e) 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;
- f) Justificativa para os limites de especificação não compendiais e breve discussão sobre potenciais impurezas mutagênicas, incluindo informações sobre a origem, estrutura, justificativa para os limites de especificação estabelecidos, de acordo com o Guia ICH M7;

A ausência de controle de rotina para solventes / catalisadores utilizados no processo de fabricação, deve ser justificada.

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

5.4.1 Controle de qualidade

- a) Informações sobre os lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental dos ensaios não clínicos e clínicos, incluindo número do lote, tamanho, data e local de fabricação e finalidade, na forma de tabela (Anexo V).
- b) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos limites de especificação com justificativas para a determinação destes;



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

- c) Certificado de análise do controle de qualidade dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental ou, na ausência deste documento, justificativa técnica.

5.4.2 Validação de procedimentos analíticos

- a) Apresentar, na forma de tabela (Anexo VI), os parâmetros, os critérios de aceitação e os resultados da validação dos procedimentos analíticos utilizados, em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Pode ser apresentada justificativa técnica para a ausência da validação ou utilização de abordagem alternativa de validação do método, baseada em referências científicas reconhecidas.

5.5 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos a fim de garantir a estabilidade do IFA durante o período de estocagem pretendido. Tais estudos devem avaliar a estabilidade do IFA sob as condições de estocagem propostas. Adicionalmente, os estudos de estabilidade acelerada e testes de stress podem ajudar a compreender o perfil de degradação do IFA.

Dessa forma, apresentar:

- a) Protocolo de estudo de estabilidade;
- b) Tabela (Anexo VII) contendo os resultados de estabilidade, de acordo com a legislação vigente no país. As condições de temperatura e umidade utilizadas nesses estudos serão determinadas de acordo com a zona climática da região na qual o fabricante do IFA se encontra;
- c) Tabela (Anexo VII, com as adaptações necessárias), contendo o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade, ou justificativa técnico-científica para a sua ausência;
- d) Condições de estocagem e período de reteste;
- e) Descrição dos materiais de embalagem primária e potenciais interações com o IFA.

A descrição do IFA (Art. 38, VII “a” da RDC nº 09/2015) está dispensada, no caso de IFAs já registrados no Brasil e/ou quando descritos nas farmacopeias elencadas pela RDC nº



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

37, de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras, exceto quando houver alteração pós-registro ainda não anuída pela Anvisa.

6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

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

6.1 LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS

- a) Lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no produto acabado, na forma de tabela (Anexo VIII).

6.2 COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA

- a) Composição quantitativa completa da formulação, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB, se houver, ou Denominação Comum Internacional - DCI ou, na sua ausência, a denominação Chemical Abstracts Service – CAS, indicando as unidades de medidas utilizadas (Anexo VIII);
- b) Discussão sobre o desenvolvimento da forma farmacêutica, da formulação e sobre os estudos de compatibilidade com diluentes/recipientes ou dispositivos médicos, se aplicável.

6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM

6.3.1 Informações gerais

- a) Nome, endereço e responsabilidade de todas as empresas envolvidas em cada etapa de fabricação dos lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos ou nas diferentes fases dos ensaios clínicos, incluindo empresas responsáveis pelo controle de qualidade e realização de estudos de estabilidade (Anexo III);
- b) Forma farmacêutica e apresentação;



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

- c) Descrição do método de preparo para produtos que devam ser reconstituídos ou diluídos antes do uso.

6.3.2 Processo de Fabricação e Controles

- a) Fluxograma do processo de fabricação;
- b) Informação resumida dos testes de controle em processo e respectivos limites de especificação;
- c) Lista de equipamentos utilizados e respectivas capacidades de trabalho;
- d) Histórico do desenvolvimento do produto, apontando o tamanho de cada lote produzido e a finalidade de uso (ex.: lotes para estudo de estabilidade, estudos não-clínicos e clínicos);
- e) Descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção durante o desenvolvimento do medicamento experimental, se aplicável.

6.3.3 Embalagem

- a) Especificação técnica da embalagem primária;
- b) Avaliação da possível interação entre o medicamento experimental e embalagem primária.

6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR A IDENTIDADE

6.4.1 Controle de qualidade

- a) Informações dos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, incluindo número do lote, tamanho, data e local de fabricação e finalidade, na forma de tabela (Anexo X);
- b) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificação e procedimentos analíticos, na forma de tabela (Anexo IX);
- c) Certificados de análise de controle de qualidade de lotes representativos utilizados nos ensaios clínicos.



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

6.4.2 Validação de Procedimentos Analíticos

- a) Tabela (Anexo VI), contendo os parâmetros, os critérios de aceitação e os resultados disponíveis da validação dos procedimentos analíticos utilizados, em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Pode ser apresentada justificativa técnica para ausência da validação ou a utilização de abordagem alternativa de validação do método, baseada em referências científicas reconhecidas.

6.4.3 Caracterização de impurezas

- a) Tabela (Anexo XI) contendo informações sobre a caracterização de impurezas, limites de especificação e respectivas justificativas para escolha desses limites;
- b) Justificativa para os limites de especificação não compendiais e breve discussão sobre potenciais impurezas mutagênicas, incluindo informações sobre a origem, estrutura, justificativa para os limites estabelecidos, de acordo com o Guia ICH M7;
- c) A ausência de controle de rotina para solventes/catalisadores utilizados no processo de fabricação deve ser justificada.

6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE QUE ASSEGUREM A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS PLANEJADOS

6.5.1 Resumo dos estudos de estabilidade e conclusões

- a) Protocolo de estudos de estabilidade;
- b) Tabela (Anexo VII), contendo o resumo dos estudos de estabilidade;
- c) Descrição sucinta sobre os materiais da embalagem primária, incluindo especificações, tamanho e/ou volume utilizado, e potenciais interações com a formulação;

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos de acordo com os requisitos preconizados na legislação específica vigente, em lotes representativos do medicamento experimental.



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

A definição do prazo de validade do medicamento experimental deve levar em consideração os dados de estabilidade tanto do IFA como dos dados de estabilidade disponíveis do medicamento experimental. Os estudos de estabilidade podem ser conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos. Estudos de estabilidade realizados utilizando-se modelos reduzidos, como agrupamento e matrização serão 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 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.

Para os ensaios clínicos 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 descrito no Anexo I.

Para os casos de medicamentos experimentais de uso em múltiplas doses 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. DESCRIÇÃO DO PLACEBO

7.1 COMPOSIÇÃO

- a) Lista de todos os componentes do placebo e suas respectivas funções (Anexo VIII).



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

7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

- a) Descrição das características organolépticas do placebo e informação sobre como possíveis diferenças entre placebo e medicamento experimental foram equacionadas para manter o mascaramento.

7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO

- a) Fluxograma do processo de fabricação;
- b) Informação resumida de quais são os controles em processo e critérios de aceitação.

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.

7.4 CONTROLES ANALÍTICOS

- a) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes de placebo a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificação e procedimentos analíticos, na forma de tabela (Anexo IX). Devem ser incluídos os testes que possibilitem diferenciar o placebo de seu respectivo medicamento experimental;
- d) Justificativa técnica sobre o 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

- a) Lista de todos os componentes do Medicamento Comparador Modificado, na forma de tabela (Anexo VIII);
- 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.



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

9. CONTROLE DE TRANSMISSIBILIDADE DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS (EET)

- a) Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes, se aplicável.

10. MODELO DE RÓTULO(S) DO(S) PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO

As seguintes informações devem ser incluídas nos modelos de rótulos, a menos que sua ausência possa ser justificada, como, por exemplo, nos casos de uso de sistemas de randomização eletrônica:

- I. nome, endereço e número de telefone do patrocinador, organização da pesquisa contratada ou investigador (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e emergências);
- II. apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e a concentração /potência;
- III. o lote e/ou número de código para identificar o conteúdo e a operação de embalagem;
- IV. um código de referência de teste que permita a identificação do ensaio, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;
- V. o número de identificação do sujeito/número de tratamento e sempre que for pertinente, o número da visita;
- VI. o nome do investigador (se não estiver incluído nas informações dos incisos I ou IV);
- VII. instruções de uso (pode ser feita referência a uma bula ou outro documento explicativo destinado ao participante do ensaio ou à pessoa que administra o produto);
- VIII. “apenas para uso em ensaio clínicos” ou texto similar;
- IX. as condições de armazenamento;



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

- X. período de uso (data limite de uso, data de validade ou data de re-teste, conforme aplicável), considerando, minimamente, o formato mês/ano, e de uma forma que evite qualquer ambiguidade; e
- XI. “manter fora do alcance das crianças”, exceto quando o produto for para uso em ensaios em que o produto não é levado para casa pelo participante.

As informações elencadas acima devem constar na embalagem primária e na embalagem secundária.

As informações devem estar no idioma do país onde ocorre o ensaio clínico, no entanto outros idiomas podem ser incluídos.

O endereço e número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, ensaio clínico e para a quebra de emergência da descaracterização não precisam aparecer no rótulo quando o sujeito tiver recebido uma bula ou cartão que fornece estes detalhes e lhe foi passada a instrução para que mantenha este contato em sua posse em todos os momentos

Quando o medicamento for fornecido ao participante do ensaio ou à pessoa que o administra dentro de uma embalagem primária juntamente com a embalagem secundária e, a embalagem secundária contiver os dados listados acima, as seguintes informações devem ser incluídas na identificação da embalagem primária:

- I. nome do patrocinador, organização representativa da pesquisa clínica contratada ou investigador;
- II. apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;
- III. lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;
- IV. um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e
- V. o número de identificação do participante do estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.



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

A descrição da via de administração que trata o inciso II pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.

Se a embalagem primária for um blíster ou unidades pequenas, tais como ampolas, nas quais as informações exigidas não possam ser expostas, deve ser fornecida uma embalagem exterior que apresente um rótulo com essas informações, contudo, o recipiente primário deve conter os seguintes itens:

- I. nome do patrocinador, organização representativa da pesquisa clínica contratada ou investigador;
- II. via de administração, quantidade de unidades de dosagem e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;
- III. lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;
- IV. um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;
e
- V. o número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.

A descrição da via de administração que trata o inciso II acima pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.

Símbolos ou pictogramas podem ser utilizados para esclarecer certas informações de rotulagem.

Informações adicionais, avisos e/ou instruções de manuseio podem ser exibidos.

Se for necessário alterar a data de validade, deve ser afixado um rótulo adicional ao medicamento experimental. O rótulo adicional deve indicar a nova data de validade e repetir o número do lote. O rótulo adicional pode ser sobreposto à data de validade antiga, mas não pode ser sobreposto ao número do lote original por razões de controle de qualidade. Esta operação deve ser realizada em um local de fabricação devidamente autorizado. Excepcionalmente, desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada em local autorizado pelo patrocinador do ensaio clínico, por farmacêutico ou outro profissional de saúde autorizado. A operação deve ser realizada de acordo com os princípios de BPF, procedimentos operacionais padrão e específicos e sob contrato, se



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

aplicável, e deve ser verificada por uma segunda pessoa. Essa rotulagem adicional deve ser documentada adequadamente na documentação do ensaio e nos registros do lote.

11. 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.

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;



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

IX - Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assume 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.

12. 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 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 25 de julho de 2017.

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 200, de 27 de dezembro de 2017. 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 publicada no Diário Oficial da União de 14 de outubro de 2014). Diário Oficial da União de 13 de outubro de 2014.



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

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



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

14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials - 20 September 2017 EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well- Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products - Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) November 1995.

16. 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.

17. 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

18. HEALTH CANADA (HC). Quality Overall Summary – Chemical Entities – Clinical Application – Phase I, II, III, QOS - CTA GRP(PQ)-01-1(v1): Date 2008/11/12).

19.. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 45, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de agosto de 2019.

13. 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 	<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

	REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS - MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS	
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 • Item 4 – Objetivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Atualização do layout de acordo com o modelo atual de Manuais e Guias da Anvisa, incluindo Siglário, Base Legal e Objetivo e alterando Introdução.
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 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerando que o medicamento experimental ainda está em



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

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>desenvolvimento, também serão aceitos os dados de validação de acordo com outras diretrizes reconhecidas internacionalmente.</p>
<p>2ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.4 c - Tabela com o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa 	<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

	técnico-científica para a sua ausência;	
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 Gerais" do Método Geral de Obtenção. 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para melhor clareza textual.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.2.1 b - Breve descrição do desenvolvimento da formulação, incluindo justificativa para a utilização: <ul style="list-style-type: none"> 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 	<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>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;</p>	
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.
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 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão dos parâmetros de aceitação na tabela para facilitar a



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

	<p>resultados, juntamente com os parâmetros de aceitação, resumidos em uma tabela, acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.</p>	<p>análise dos resultados de estabilidade.</p>
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.
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: <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para adequação textual.



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

	<p>produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados nesse item.</p>	
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.
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) 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação para adequação textual.



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

	<p>modelo(s), recomendamos os seguintes campos:</p>	
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 de participante do ensaio clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> Retirada a necessidade de inclusão dessa informação na embalagem primária, pois pode constar na embalagem secundária.
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. 	<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>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>	
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.
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.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Geral De modo geral, as alterações realizadas nesta 3ª Edição do Manual de Qualidade, tiveram como objetivo atualizar e tornar mais claras as orientações, principalmente sobre a forma de apresentação dos dados e informações de qualidade, que agora poderão ser apresentadas em tabelas. 	<ul style="list-style-type: none"> Foram utilizados guias internacionais (Health Canada, FDA e EMA) para apoiar as alterações para melhorar a formatação e tornar mais claras a descrição das provas a serem apresentadas, conforme preconizadas pela RDC nº 09/2015 (Referências Bibliográficas).
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Capa Alteração de 2ª Edição 2017 para 3ª Edição 2019 	<ul style="list-style-type: none"> Atualização da edição.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Alteração de “Copyright©2017” para “Copyright©2019”. Alteração de “Tiragem: 2ª edição” para “Tiragem: 3ª edição”. Atualização de nomes dos membros da equipe Anvisa que participaram da revisão técnica do manual. Atualização da Ficha Catalográfica de 24p para 43p. 	<ul style="list-style-type: none"> Atualização da edição.



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

<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA) • Item 5.1 - ...E BIOLÓGICAS <i>(Incluído)</i> • Item 5.1.1 - Informações gerais e Caracterização do insumo farmacêutico ativo <i>(Editado)</i>; ...>Informações deverão ser apresentadas em tabela – Anexo II <i>(Incluído)</i> • b)>c) ...+ massa molecular; <i>(Editado/ Incluído)</i> • ...>b) Código da empresa ou Laboratório e Chemical Abstracts Service (CAS) <i>(Incluído)</i> • c)>d) ... + distribuição de tamanho de partícula, solubilidade, pH, pKa <i>(Editado/ Incluído)</i> • d)>e) ... <i>(Editado)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação para melhorar clareza textual. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação das informações sobre o IFA.
<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 5.2 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO <i>(Editado/Reposicionado)</i> • ...>5.2 Nome e Endereço do Fabricante • ... referência RDC nº 60/2014 <i>(Excluída)</i> • 5.2.1 Informações Gerais <i>(Editado/Reposicionado)</i> • ...>5.2.1 Fabricantes • ...>Informações deverão ser apresentadas em tabela – Anexo III <i>(Incluído)</i> • 5.2.2 Processo de Fabricação <i>(Editado)</i> • ...>5.3 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação das informações sobre os Fabricantes do IFA.



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

	<p>...>5.3.1 Processo de Fabricação e Controles</p> <ul style="list-style-type: none"> a) + etapas críticas do processo (<i>Editado/ Incluído</i>) b) ... (<i>Editado/Reposicionado</i>) <p>...>e) Impurezas mutagênicas – Guia ICH M7; (<i>Editado/ Incluído</i>)</p>	
<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> 5.3 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA ...5.4 (<i>Reposicionado</i>) ...5.4.1 Controle de Qualidade (<i>Reposicionado</i>) a) ...+ nº lote, tamanho, local, finalidade (<i>Editado/ Incluído</i>) ...>Informações deverão ser apresentadas em tabela – Anexo V (<i>Incluído</i>) ... >b) Descrição dos testes de CQ[...] (<i>Reposicionado</i>) b) Tabela contendo os resultados disponíveis da validação[...]; Validação de acordo com a fase de desenvolvimento (<i>Editado/Excluído</i>) ...<critérios de fase (<i>Excluídos</i>) ...>5.4.2 Validação de procedimentos analíticos (<i>Reposicionado</i>) ...>Informações deverão ser apresentadas em tabela – Anexo VI (<i>Incluído</i>) c)... (<i>reposicionado</i>) ...>c) COA 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação e formatação para melhorar clareza. Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação das informações sobre Metodologia Analítica, parâmetros de controle e limites de especificação do IFA.



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

3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 5.4 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE <i>(Editado/Reposicionado)</i> • ...> 5.5 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE • ...<para estudos de fase I ou II [...] <i>(Excluído)</i> • a) Descrição material de embalagem [...] <i>(Editado/Reposicionado)</i> • ...>a) Protocolo de estudo de estabilidade <i>(Incluído)</i> • b) Estabilidade do IFA e justificativas <i>(Editado/Incluído)</i> • ...>b) Tabela (Anexo VII) + condições de estabilidade de acordo com as condições/zona da região • c) Fotoestabilidade [...] <i>(Editado)</i> • ...c) Tabela (Anexo VII) <i>(Incluído)</i> • d) Interação embalagem e IFA <i>(Editado/Reposicionado)</i> • ...>e) Embalagem e interação com IFA 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação dos resultados dos estudos de estabilidade e fotestabilidade do IFA.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL • 6.1 LISTA DE <u>TODOS</u> OS COMPONENTES E COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA • a) Tabela com todos os componentes [...] <i>(Editado/Reposicionado)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza
	<ul style="list-style-type: none"> • 6.2 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM • 6.2.1 Informações gerais <i>(Editado/Alteração da ordem)</i> • ...>6.1 LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS 	



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

<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> ...>a)...+ Informações deverão ser apresentadas em tabela – Anexo VIII (Incluído) • ...>6.2 COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA • ...>a)...+ Informações deverão ser apresentadas em tabela – Anexo VIII (Incluído) • 6.2.2 Informações sobre as etapas de fabricação (Editado/Reposicionado) • ...>6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM • ...>6.3.1 Informações gerais • 6.2.3 Informações sobre os excipientes • 6.2.3.1 Excipientes descritos em farmacopeias [...] 6.2.3.2 Excipientes usados pela primeira vez[...] (Excluído) a) Especificação do excipiente [...] (Excluído) b) dados do processo de fabricação d excipiente[...] (Excluído) 6.2.4 Embalagem (Editado/Reposicionado) b) Inviolabilidade[...] 6.3.3 Embalagem • ... >Inviolabilidade: considerado como especificação 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação da composição do Medicamento Experimental.
	<ul style="list-style-type: none"> • 6.3 A METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS • a) Apresentação dos testes de CQ (Reposicionado) • b) Avaliação de dos perfis de impurezas [...] (Reposicionado>6.4.3) 	



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

3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • c) Laudo de CQ (Reposicionado>c) • d) Tabela com resultados de validação [...] (Reposicionado>6.4.2) • 6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR A IDENTIDADE • 6.4.1 Controle de Qualidade • ...>a) Lotes a serem utilizados – tabela (Anexo X) • ...>b) Descrição ds testes de CQ – tabela (Anexo IX) • ...>c) COA • 6.4.2 Validação de Procedimentos Analíticos • ...>Tabela (Anexo VI) • 6.4.3 Caracterização de impurezas • ...>a) Tabela (Anexo XI) • ...>b) Justificativa para limites de impurezas (Guia ICH M7) • ...>c) Justificativa para ausência de CQ de solventes 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação das informações sobre Metodologia Analítica, parâmetros de controle e limites de especificação do Medicamento Experimental.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 6.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE • Referência à RDC 1/2005 (Editado) para “Legislação vigente” • ...>6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE QUE ASSEGUREM A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS PLANEJADOS • ...> 6.5.1 Resumo dos estudos de estabilidade e conclusões • ...>a) Protocolo [...] • ...>b) Tabela (Anexo VII) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação dos resultados dos estudos de estabilidade do Medicamento Experimental.



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"> • ...>c) Materiais de embalagem • A definição do prazo de validade [...] (Editado) • Os estudos de estabilidade devem ser realizados em lotes representativos [...] (Excluído) • 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: 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de apresentação dos documentos listados nesse item para todos os ensaios clínicos onde houver dispensação para uso domiciliar e não apenas para estudos fase III.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 7. PLACEBO • 7.1 COMPOSIÇÃO • a) Tabela com a fórmula [...] (Editado) • ...>a) Lista dos componentes[...] (Anexo VIII) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza. • Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação da composição do Placebo.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 7.2 CARCATERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS • A) Descrição de como as diferenças[...] (Editado) • ...>a) Descrição das características organolépticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO • a) Nome e endereços[...] (Excluído) • c) Controle de etapas críticas (Editado) • ...>b) Informações resumidas de quais controles em processo[...] 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova redação e formatação para melhorar clareza.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • 7.4 CONTROLE ANALÍTICOS • a) Breve descrição especificações, métodos[...] (Editado) 	



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"> b) Justificativa para o prazo de validade do placebo (Editado) 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação e formatação para melhorar clareza.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> 8 MEDICAMENTO COMPARADOR MODIFICADO 8.1 DESCRIÇÃO a) Tabela com fórmula[...] ...> Lista de todos os componentes – Tabela (Anexo VIII) 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação e formatação para melhorar clareza. Inclusão de Anexo, com modelo de Tabela para apresentação da composição do Medicamento Comparador Modificado.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> 9 MODELO DE RÓTULO (Editado) ...>10 MODELO DE RÓTULOS DOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão do texto da Instrução Normativa de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos experimentais (IN nº 45/2019).
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -RE nº 899/2003 (Atualizado) ...>-RE nº 166/2017. ...> Guia EMA: Requerimentos para a documentação de qualidade ...> Guia Health Canada: Requerimentos para a documentação de qualidade ...> IN nº 45/2019: Boas Práticas de Fabricação para Medicamentos Experimentais. 	<ul style="list-style-type: none"> Nova redação e formatação para melhorar clareza
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> 14. Anexos Anexo II - Características físico-químicas, organolépticas e biológicas Anexo III - Nome e endereço do fabricante. Anexo IV - Impurezas relacionadas à substância ativa. 	<ul style="list-style-type: none"> Esses anexos foram incluídos para facilitar a organização, visualização e recebimento das informações.



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">• Anexo V - Lotes da substância ativa a serem utilizados na produção do medicamento experimental.• Anexo VI - Validação de procedimentos analíticos.• Anexo VII - Resultados dos estudos de estabilidade.• Anexo VIII - Lista de componentes ativos e inativos.• Anexo IX - Controle de qualidade.• Anexo X - Lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos.• Anexo XI - Caracterização de impurezas.	
--	--	--



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

14. ANEXOS

ANEXO I

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

Medicamento XYZ – Inserir a apresentação do medicamento

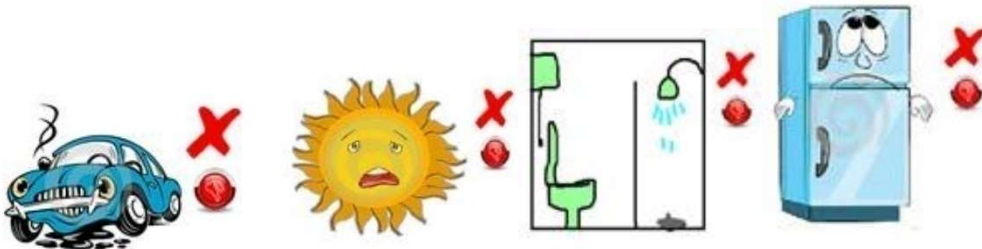
Informações gerais:

- 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!



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

ANEXO II

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS

Nomenclatura

1. Denominação Comum Brasileira (DCB)	
2. Denominação Comum Internacional (DCI)	
3. Nome químico	
4. Código da empresa ou Laboratório	
5. Chemical Abstracts Service (CAS)	

Estrutura

1. Fórmula estrutural, incluindo quiralidade/estereoquímica relativa e absoluta	
2. Fórmula Molecular	
3. Massa Molecular Relativa	

Propriedades Gerais

1. Descrição física (ex.: aparência, cor, estado físico)	
2. Forma física (ex.: forma polimórfica preferida, solvato, hidrato) e distribuição de tamanho de partículas	
3. Solubilidade (ex.: aquosa/não aquosa mg/mL)	
4. pH e pKa	
5. Outras informações relevantes	



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

ANEXO III

NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE

Nome	Endereço	Responsabilidade	Fase do ensaio clínico

ANEXO IV

IMPUREZAS RELACIONADAS AO IFA

Impurezas relacionadas ao IFA (ex: materiais de partida, subprodutos, intermediários, impurezas quirais, produtos de degradação, metabólitos)	Critério de aceitação	Justificativa do critério de aceitação

Impurezas relacionadas ao processo de fabricação (ex.: solventes residuais, reagentes, catalisadores)	Critério de aceitação	Resultados (Lotes não clínicos ou clínicos)		
		Lote	Lote	Lote

ANEXO V

LOTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA A SEREM UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

Número do Lote*	Tamanho do Lote	Data e local de Fabricação	Finalidade (ex: ensaio clínico Fase 3)

(*) Anexar cópias dos certificados de Análise



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

ANEXO VI

VALIDAÇÃO DE PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Parâmetros de validação*	Critérios de aceitação (quando aplicável)	Resultados ou valores encontrados
Especificidade		
Linearidade		
Faixa de trabalho		
Precisão		
Exatidão		
Limite de detecção		
Limite de quantificação		
Conclusão:		

* Os parâmetros listados são exemplificativos, podendo ser apresentados outros aplicáveis.

ANEXO VII

RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Nome do Medicamento:	Protocolo de Estabilidade:
Lote:	Data de início:
Fabricante	Duração do estudo:
Data de Fabricação:	Tamanho da embalagem:
Tamanho do lote:	Tipo de embalagem
Condições de estocagem:	Prazo de validade proposto:
	Intervalos de testes



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

Especificações			Data (inicial)	Data (1m)	Data (3m)	Data (6m)	Data (12m)
Teste	Método	Limites de especificação					

ANEXO VIII

LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS

Componentes (IFA, excipientes, corantes, revestimentos, diluentes)	Função	Forma Farmacêutica: (ex: comprimido revestido de liberação modificada)			
		Concentração 1		Concentração 2, 3...(se aplicável)	
		Qtde/unidade	%	Qtde/unidade	%

ANEXO IX

CONTROLE DE QUALIDADE

Testes (ex.: identidade, teor, impurezas, produtos de degradação)	Limites de especificação (*)	Procedimento analítico (Referência)

(*) Seguir os limites de especificação farmacopeicas ou justificar a utilização de outra referência



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

ANEXO X

LOTES DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL A SEREM UTILIZADOS NOS ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS

Número do Lote*	Tamanho do Lote	Data e local de Fabricação	Finalidade (ex: ensaio clínico Fase 3)

(*) Anexar cópias dos certificados de Análise

ANEXO XI

CARACTERIZAÇÃO DE IMPUREZAS

Impurezas e Produtos de Degradação, metabólitos	Limites de especificação	Justificativa do limite de especificação