

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE  
REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO  
UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS –  
PRODUTOS BIOLÓGICOS**

**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 –  
PRODUTOS BIOLÓGICOS**

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 – PRODUTOS BIOLÓGICOS

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 Ensaios Clínicos – Produtos Biológicos / Brasília. Anvisa 2017

24 p.

DDCM; Dossiê do Medicamento Experimental; Produtos Biológicos; Ensaios Clínicos.



## SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO.....	4
2. INTRODUÇÃO .....	4
3. BASE LEGAL .....	5
4. OBJETIVO .....	5
5. SUBSTÂNCIA ATIVA .....	5
5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS.....	5
5.2 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO.....	6
5.3 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS.....	6
5.4 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	7
6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL.....	8
6.1 LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS .....	8
6.2 COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA .....	8
6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM .....	8
6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS.....	10
6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE .....	11
7. PLACEBO.....	12
7.1 COMPOSIÇÃO .....	12
7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS.....	12
7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO .....	12
7.4 CONTROLES ANALÍTICOS.....	13
8. MODELO DE RÓTULO .....	13
9. GLOSSÁRIO .....	14
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16
11. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	18
12. ANEXOS .....	25



# MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

## 1. SIGLÁRIO

DCB - Denominação Comum Brasileira  
DCI - Denominação Comum Internacional  
DDCM - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos  
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 produtos biológicos 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.

São produtos biológicos para fins deste manual:

- I. vacinas;
- II. soros hiperimunes;
- III. hemoderivados;
- IV. biomedicamentos classificados em:
  - a. medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e
  - b. medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

V. anticorpos monoclonais;

VI. medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos.

### 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 09/2015.

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

### 5. SUBSTÂNCIA ATIVA

As informações referentes às substâncias ativas devem ser apresentadas apenas para os medicamentos experimentais.

#### 5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS

##### 5.2.1 Informações gerais e Caracterização da substância ativa:

A caracterização da substância ativa deve ser apresentada de acordo com a RDC Nº 55/2010, conforme descrito abaixo:

- a) Nomenclatura da substância ativa e sinônimos;
- b) Estrutura primária, indicando os sítios de modificações pós-traducionais;
- c) Estruturas secundária, terciária e quaternária;
- d) Massa molecular relativa;
- e) Comparação das características físico-químicas, estruturais, biológicas, imunológicas, entre a molécula produzida e a molécula original, quando aplicável;
- f) Caracterização das formas resultantes de modificações pós-traducionais;
- g) Descrição e justificativa para modificações realizadas na molécula pós-cultivo, quando aplicável;
- h) Determinação da atividade biológica;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- i) Determinação do grau de pureza;
- j) Dados sobre agregados;
- k) Determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas;
- l) Determinação das características organolépticas, se aplicável.

No caso de medicamentos biológicos "não novos" que tenham a pretensão de serem registrados pela via da comparabilidade conforme RDC Nº 55/2010, a caracterização acima deverá ser feita de forma comparativa com o produto biológico comparador, informando e justificando o número de lotes utilizados para cada produto.

### 5.2 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO

O processo de fabricação, descrito como método geral de obtenção da substância ativa, está de acordo com a RDC Nº 55/2010, conforme descrito abaixo:

#### 5.2.1 Informações gerais

- a) Nome e endereço do fabricante da substância ativa utilizada na fabricação dos lotes do medicamento experimental;

#### 5.2.2 Processo de fabricação

- a) Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;
- b) Lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;
- c) Descrição das etapas de fabricação da substância ativa;
- d) Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de fabricação;
- e) Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações, quando disponível;
- f) Procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;
- g) Identificação, qualificação e quantificação dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação da substância ativa, quando aplicável;
- h) Tamanho mínimo e máximo dos lotes produzidos;
- i) Histórico do desenvolvimento da substância ativa, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudos de estabilidade, estudos não-clínicos e clínicos).

### 5.3 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS

- a) Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes da substância ativa, acompanhada das respectivas especificações com justificativa para a determinação destas;
- b) Descrição dos padrões de referência utilizados;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- c) Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;
- d) Certificado de análise do controle de qualidade dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental ou, na ausência deste documento, justificativa técnica.
- e) 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.

### 5.4 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade com a substância ativa devem ser conduzidos a fim de garantir a estabilidade durante o período de estocagem pretendido. Tais estudos devem avaliar a estabilidade da substância ativa sob as condições de estocagem propostas. Adicionalmente, os estudos de estabilidade acelerado e em condições de estresse podem ajudar a compreender o perfil de degradação do produto.

Dessa forma, apresentar:

- a) Descrição e especificação dos materiais de embalagem;
- b) Resultados dos estudos de estabilidade da substância ativa, caso seja armazenada, de acordo com a RDC Nº 50/2011. A temperatura utilizada nesses estudos será determinada pela zona climática na qual o fabricante se encontra.
- 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 a substância ativa e a embalagem primária.





## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

### 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.

#### 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.

#### 6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM

##### 6.3.1 Informações gerais

- a) Nome e endereço de todos os fabricantes do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;
- b) Forma farmacêutica e apresentação;
- c) Breve descrição do desenvolvimento da formulação, incluindo justificativa da utilização da forma farmacêutica;
- d) Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos não-clínicos e clínicos);
- e) Descrição do método de preparo para produtos que devam ser reconstituídos ou diluídos antes do uso.

##### 6.3.2 Informações sobre as etapas de fabricação

- a) Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;
- b) Lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;
- c) Descrição das etapas de fabricação do produto biológico, do diluente e do adjuvante;
- d) Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de fabricação;
- e) Testes e critérios de aceitação das etapas críticas do processo de fabricação;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- f) Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações;
- g) Procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;
- h) Identificação, qualificação e quantificação dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação do medicamento experimental, quando aplicável;
- i) Escala de produção em todas as etapas de desenvolvimento, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote a ser produzido;
- j) Descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção durante o desenvolvimento do produto biológico.

### 6.3.3 Informações sobre os excipientes

As informações sobre os excipientes devem ser apresentadas de acordo com a RDC Nº 55/2010, conforme descrito abaixo:

- a) Descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) Especificações dos excipientes;
- c) Descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com a substância ativa;
- d) Resumo de estudo que comprove a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final.

#### 6.3.3.1 Novos excipientes

Para os excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração ou excipientes não descritos nas farmacopeias elencadas pela RDC 37/2009, além das informações do item 3.3.3, informar:

- a) Testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites e outros testes relevantes, bem como as respectivas especificações;
- 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 deverá apresentar justificativa técnica para sua ausência.

#### 6.3.3.2 Excipientes de origem humana ou animal

Todos os excipientes de origem humana ou animal utilizados no processo de fabricação devem ser identificados.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

Além disso, devem ser submetidas informações sobre a avaliação da segurança dos agentes adventícios (como fontes, especificações e descrição dos testes realizados) e potencial contaminação.

### 6.3.4 Adjuvante

Quando aplicável, apresentar as seguintes informações referente aos adjuvantes:

- a) Caracterização físico-química;
- b) Mecanismo de ação;
- c) Propriedades adsorptivas;
- d) Pureza.

### 6.3.5 Diluente

Quando aplicável, apresentar as seguintes informações referente aos diluentes:

- a) Composição;
- b) Caracterização físico-química;
- c) Pureza.

### 6.3.5 Embalagem

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

## 6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS

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



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

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.

### 6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos de acordo com os requisitos descritos na RDC Nº 50/2011, justificando suas respectivas particularidades.

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.

O protocolo de tais estudos devem levar em consideração o perfil de estabilidade da substância ativa e o prazo de validade justificado a partir dos resultados disponíveis que assegurem a adequada administração aos participantes dos ensaios clínicos.

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](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 resumidos em uma tabela acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.

**Apenas para medicamentos experimentais de armazenamento em temperatura ambiente:**



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

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 ou que necessitem de 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. Nesse caso apresentar a avaliação da compatibilidade entre o produto e o diluente.

## 7. PLACEBO

### 7.1 COMPOSIÇÃO

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

### 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) Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;
- c) Controle de etapas críticas e intermediárias, no caso de produtos estéreis.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- d) Descrição da embalagem primária e, se relevante para a qualidade do placebo, da embalagem secundária.

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 no item 7.3.

### 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 estudo de estabilidade próprios do placebo.

## 8. 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:

- 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”



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

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.

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.

### 9. GLOSSÁRIO

I - Adjuvante: agente que auxilia ou aumenta a ação do princípio ativo (sinergismo) ou que afeta a sua absorção, seu mecanismo de ação, seu metabolismo ou sua excreção (farmacocinética), visando melhorar o efeito do medicamento;

II - Agente adventício: microrganismos contaminantes da cultura de célula ou do material de partida, incluindo bactéria, fungo, micoplasma/spiroplasma, micobactéria, riquetsias, protozoários, parasitas, encefalopatia espongiforme transmissível e viroses que acidentalmente podem ter sido introduzidas no processo de produção de um produto biológico.

III - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

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

V - 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;

VI - 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;

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

IX - 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;

X - 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;

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

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

XIII - Produto biológico a granel: é o produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contido em recipiente único, estéril, se aplicável, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;





## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

XIV - Produto biológico comparador: é o produto biológico já registrado na Anvisa com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no país;

XV - Produto biológico em sua embalagem primária: é o produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contido em seu recipiente final (embalagem primária), estéril, se aplicável, sem incluir o processo de rotulagem e embalagem e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

XVI - Produto biológico intermediário: é o produto farmacêutico, de origem biológica, parcialmente processado, que será submetido às subseqüentes etapas de fabricação, antes de se tornar um produto a granel;

XVII - Produto biológico terminado: é o produto farmacêutico, de origem biológica, que tenha completado todas as fases de produção, incluindo o processo de rotulagem e embalagem;

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

XIX - Substância ativa: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

### 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União de 17 de dezembro de 2010.
5. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União de 15 de maio de 2013.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

6. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de maio de 2012.
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](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 for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. EMA/CHMP/BWP/534898/2008. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012-05\\_quality\\_for\\_biological.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012-05_quality_for_biological.pdf).
10. 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](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf). Acesso em 10 de set. 2014.
11. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf) Acesso em 03 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](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](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 – PRODUTOS BIOLÓGICOS

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.

### 11. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição	---	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusão do título <b>11. Histórico de Alterações</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inserção de tabela comparativa das redações entre versões para um acompanhamento mais transparente das atualizações realizadas.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Novo item 5.2.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Junção das seções 2.1.1 e 2.1.2 para simplificação, com incorporação dos itens relevantes na nova redação.</li> <li>Esclarecimento de quais são as comparações esperadas entre a molécula produzida e a molécula original.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.2, item “g” – <del>Avaliação crítica da toxicidade</del> Identificação, qualificação e quantificação dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação da substância ativa, quando aplicável</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substituição para esclarecer o entendimento da área e para alinhar com requisitos internacionais.</li> <li>Substituição para adequação à terminologia.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.2, item “i” - Histórico do desenvolvimento da substância ativa, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudos de estabilidade, estudos <del>pré</del>-não-clínicos e clínicos)</li> </ul>	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Novo Item 5.3 – 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.</li> <li>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.</li> </ul> <p>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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esclarecimento sobre quais resultados de validação devem ser apresentados de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.4, caput - <del>Entretanto</del> Adicionalmente, os estudos de estabilidade acelerado e</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reescrita do texto para correto entendimento da frase.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>em condições de estresse podem ajudar a compreender o perfil de degradação do produto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>item “b” - Resultados dos estudos de estabilidade da substância ativa, caso seja armazenada, de acordo com a RDC Nº 50/2011, <del>justificando suas respectivas particularidades.</del> A temperatura utilizada nesses estudos será determinada pela zona climática na qual o fabricante se encontra.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para alinhamento aos requisitos da RDC 50/2011</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.1 - Lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no produto acabado, <del>como tampões e meios de cultura;</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Após contribuições, os exemplos foram removidos para não restringir as informações solicitadas no item.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.1, item “d” - Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudos de estabilidade, estudos <del>pré</del> não-clínicos e clínicos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substituição para adequação à terminologia</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.2.2, item “e” – <del>Relatório de validação</del> Testes e critérios de aceitação das etapas críticas do processo de fabricação, <del>quando disponível;</del></li> <li>Item “f” - Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações, <del>quando disponível;</del></li> <li>Item “h” - <del>Identificação, qualificação e quantificação dos</del> Avaliação crítica da</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simplificação para alinhamento aos requisitos internacionais.</li> <li>As informações do item devem ser sempre apresentadas, ainda que não sejam as definitivas</li> <li>Substituição para esclarecer o entendimento da área e para alinhar com requisitos internacionais.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>toxicidade dos</del> contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação do medicamento experimental, quando aplicável;</p>	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.3, item “c” - Descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com <del>a substância ativa</del> <del>e princípio ativo</del>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção de terminologia</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigo 6.3.2.1 (agora 6.3.3.1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção da numeração</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.3.1, caput e Item a</li> <li>Para os excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração ou excipientes não descritos nas farmacopeias elencadas pela RDC <del>Nº37/de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras</del>, além das informações <del>do item acima</del> 3.3.3, informar:             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites <del>e respectiva tabela contendo o resumo dos testes de validação dos parâmetros</del> e outros testes relevantes, <del>bem como as respectivas especificações</del>;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simplificação para melhor entendimento do texto</li> <li>Remoção do requisito de validação de parâmetros de novos excipientes dada a possibilidade desta não estar concluída durante o desenvolvimento clínico</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigo 6.3.2.2 (agora 6.3.3.2) - Todos os <del>materiais</del> excipientes de origem humana ou animal utilizados no processo de fabricação <del>tanto da</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção da numeração</li> <li>Simplificação do texto pelo entendimento de que se trata apenas do medicamento experimental</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>substância ativa, como do medicamento experimental, ou materiais que entrem em contato com esses durante o processo de fabricação,</del> devem ser identificados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Além disso, devem ser submetidas informações sobre a avaliação da segurança dos agentes adventícios (como fontes, especificações e descrição dos testes realizados) e potencial contaminação <b>viral</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maior abrangência do conceito de contaminação.</li> </ul>
<p>2ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Item 6.4, item “e” - <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.</b></li> <li>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.</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esclarecimento sobre quais resultados de validação devem ser apresentados de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.</p>	
<p>2ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Item 6.5 - Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados resumidos em uma tabela acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental. <b>Apenas para medicamentos experimentais de armazenamento em temperatura ambiente:</b> 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:</li> <li>• Resultados de estudo de estabilidade de longa duração em zona IVb ou</li> <li>• Resultados de estudo de estabilidade acelerado ou</li> <li>• Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo em anexo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>





## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>7.2 - Descrição de como as possíveis diferenças <del>organolépticas</del> entre o placebo e o medicamento experimental foram mascaradas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reescrita do texto para maior abrangência das possíveis diferenças</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>7.4 Item “b” - Justificativa técnica do prazo de validade do placebo. <del>,-exceto</del>          Nos <del>em</del>-casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação. <del>Nesse caso</del>, devem ser apresentados resultados de estudo de estabilidade <del>próprios do placebo</del>. <del>,-respeitando-as devidas particularidades do placebo</del>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção da numeração</li> <li>Nova redação para melhor clareza textual</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Item 9 – <a href="#">Glossário</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusão de glossário para adequação ao novo modelo de manuais e guias da Anvisa.</li> </ul>



# MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

## 12. ANEXOS

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

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

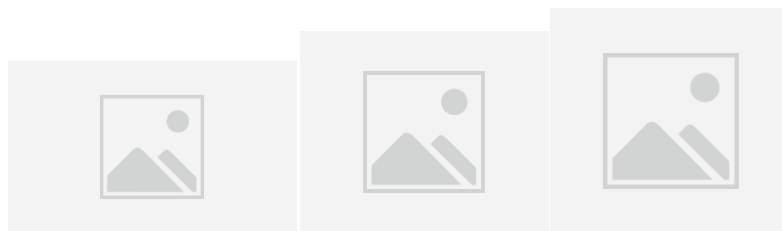
### Informações gerais:

- 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 geladeira (de 2 a 8°C) e longe da luz. Não deixar a medicação guardada no carro ou exposta ao sol. Não armazenar a medicação no banheiro. Não congelar o medicamento.



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. A injeção deve ser aplicada nos locais ensinados pelo médico, cada vez em um local.

Se você perder uma dose programada por qualquer razão (por exemplo, se você se esqueceu), 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!