

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA
RESOLUÇÃO - RDC Nº 742, DE 10 DE AGOSTO DE 2022

Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.

Ficha Técnica

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 9 de agosto de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I
DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo e abrangência

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos.

Art. 2º Essa Resolução abrange os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos que compõem os dossiês de anuência em pesquisa clínica, registro ou pós-registro de medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos.

§ 1º Essa Resolução se aplica aos estudos de BD/BE que compõem os dossiês de registro de medicamentos quando esses estudos forem utilizados como prova principal para comprovação de segurança e eficácia do medicamento.

§ 2º Provas adicionais, novos estudos ou avaliação de parâmetros diferentes dos descritos nesta Resolução poderão ser solicitados a qualquer momento.

Seção II

Definições

Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - analito: composto químico específico a ser mensurado em uma matriz biológica;

II - biodisponibilidade (BD): velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/ tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial;

III - biodisponibilidade relativa (BDR): comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental;

IV - bioequivalência (BE): demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

V - dado bruto: conjunto de valores, dados ou ocorrências em seu estado original, sem qualquer alteração ou tratamento;

VI - dossiê de estudo: conjunto de documentos que apresentam todos os dados necessários para comprovação da BE entre dois medicamentos;

VII - equivalentes farmacêuticos: medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico;

VIII - estudo de equivalência farmacêutica - conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos;

IX - estudos farmacodinâmicos: estudos que correlacionam a administração de um fármaco a um efeito mensurável;

X - evento adverso (EA): qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ou participante de pesquisa clínica no qual haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associado ao uso do medicamento;

XI - insumo farmacêutico ativo (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, podendo 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;

XII - medicamento comparador: medicamento com o qual o produto teste será comparado;

XIII - medicamento de índice terapêutico estreito: medicamento que apresenta estreita margem de segurança, possuindo concentração terapêutica próxima à concentração tóxica;

XIV - medicamento de referência: produto inovador registrado na ANVISA e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro;

XV - medicamento teste: medicamento submetido ao estudo de BD/BE ou estudo farmacocinético de produtos biológicos que é comparado a um medicamento comparador;

XVI - participante da pesquisa: indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu responsável legal, consente em participar do estudo;

XVII - protocolo de estudo: documento que descreve o(s) objetivo(s), o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização de um ensaio;

XVIII - termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar; e

XIX - unidade farmacotécnica: fração unitária do medicamento, correspondente a um frasco-ampola, uma ampola, uma seringa preenchida, um flaconete, um sachê, um envelope, um comprimido, uma cápsula, um óvulo vaginal, uma drágea, um adesivo transdérmico, um supositório ou outro acondicionamento ou forma farmacêutica permitidos pela legislação específica.

CAPÍTULO II

DO DOSSIÊ DE ESTUDO

Art. 4º Deve ser apresentado, como parte do dossiê do estudo, um resumo de todos os estudos de BD/BE que tenham sido realizados para o mesmo medicamento teste, excetuando-se os estudos pilotos realizados para fins exploratórios, conforme modelo de comunicação de outros estudos realizados com o medicamento teste, disponibilizado no Portal Eletrônico da Anvisa, indicando minimamente:

I - a finalidade dos estudos;

II - os medicamentos testes e comparadores utilizados;

III - os lotes dos medicamentos;

IV - os desenhos adotados; e

V - os resultados obtidos.

§ 1º Entende-se como o mesmo medicamento teste, os diferentes lotes deste medicamento, incluindo aqueles que foram produzidos com alteração menor, moderada ou maior, conforme definido na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, ou outro que venha a lhe suceder.

§ 2º O relatório completo dos estudos dispostos no caput poderá ser solicitado a qualquer momento.

§ 3º No caso de um mesmo medicamento teste apresentar estudos com conclusões diferentes, deve ser apresentada uma justificativa para a aceitação de um resultado em detrimento do outro.

CAPÍTULO III

DOS MEDICAMENTOS EM ESTUDO

Art. 5º Previamente ao início do estudo de BD/BE, os medicamentos teste e comparador devem ser analisados conforme dispõe a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, ou outro que venha a lhe suceder.

§ 1º A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e comparador, quando estes forem de uma mesma concentração, não deve ser superior a 5,00% (cinco por cento).

§ 2º Quando o estudo de equivalência farmacêutica não for aplicável, devem ser apresentados laudos de controle de qualidade de cada um dos medicamentos empregados no estudo.

Art. 6º Para medicamentos classificados como genéricos ou similares, o estudo de BD/BE deve ser realizado com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

Parágrafo único. Na impossibilidade de utilização do mesmo lote, deve ser apresentada justificativa para condução dos estudos com lotes diferentes.

Art. 7º Para a realização das provas de equivalência farmacêutica e BD/BE, o medicamento comparador deve ser adquirido em território nacional.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica aos casos de importação de medicamento comparador indisponíveis no mercado nacional, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 35, de 15 de janeiro de 2012, ou outro que venha a lhe suceder.

CAPÍTULO IV

DA ETAPA CLÍNICA DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA (BD/BE)

Seção I

Participantes de pesquisa do estudo de BD/BE

Art. 8º O estudo de BD/BE deve ser conduzido com participantes de pesquisa saudáveis.

Parágrafo único. Pode ser apresentada uma justificativa para a condução do estudo com pacientes.

Art. 9º Os princípios éticos, determinados em regulamentações brasileiras e acordos internacionais multilaterais aceitos pelo Brasil, devem ser respeitados.

§ 1º O protocolo de estudo e o TCLE devem ser aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou instituição de função equivalente, previamente à admissão dos participantes de pesquisa.

§ 2º Os procedimentos com cada participante de pesquisa do estudo somente poderão ser iniciados após a obtenção do consentimento livre do participante de pesquisa ou de seu representante legal.

Art. 10. O sexo dos participantes de pesquisa deve ser representativo da população indicada pela bula do medicamento.

Parágrafo único. Por questões de toxicidade, poderá ser apresentada justificativa para condução do estudo com apenas parte da população indicada pela bula.

Art. 11. Em relação às características dos participantes de pesquisa deve-se:

I - recrutar participantes de pesquisa com idade igual ou superior a 18 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido;

II - possuir um Índice de Massa Corporal (IMC) entre 18,5 e 30 kg/m² (inclusive); e

III - evitar indivíduos fumantes ou com histórico de abuso de álcool ou drogas;

Parágrafo único. No caso de estudos que necessitem de participantes de pesquisa com características diferentes das citadas anteriormente, a inclusão dos mesmos deve ser justificada;

Art. 12. Grávidas ou lactantes não devem participar dos estudos de BD/BE.

Parágrafo único. Quando aplicável, devem ser prescritos métodos contraceptivos e/ou selecionadas participantes com esterilização definitiva.

Art. 13. Os participantes de pesquisa devem passar por uma avaliação clínica antes do início do estudo e após sua finalização.

§ 1º A avaliação clínica deve abranger histórico médico, exame físico, eletrocardiograma (ECG) com doze derivações e avaliações laboratoriais incluindo sorologia, hematologia, bioquímica e urinálises.

§ 2º Dependendo do fármaco, podem ser necessárias outras avaliações clínicas antes do início do estudo.

§ 3º Recomenda-se a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; ureia; creatinina; fosfatase alcalina; glicemia; bilirrubina direta, indireta e total; proteínas totais; albumina; transaminases oxalacética e pirúvica (TGO e TGP); ácido úrico; colesterol total; triglicérides; urina tipo I (urina rotina); Beta HCG (para mulheres); sorologia para hepatite B, C e HIV.

§ 4º Os exames sorológicos não precisam ser repetidos no pós-estudo.

Art. 14. O delineamento do protocolo e a condução do estudo devem considerar as advertências, precauções, contraindicações, interações medicamentosas, eventos adversos esperados e outras informações constantes na bula do medicamento comparador.

§ 1º Os estudos devem ter acompanhamento específico para os eventos adversos potenciais de acordo com o fármaco e, sempre que necessário, devem incluir procedimentos adicionais de monitoramento dos participantes, com ênfase na segurança.

§ 2º Todo evento adverso deve ser avaliado sob a luz da Intensidade (leve, moderada ou intensa/severo), gravidade (grave ou não grave), causalidade (esperada ou não esperada), relação com a droga do estudo (não relacionado, improvável, possível, provável ou relacionada), evolução (recuperado, em recuperação, não recuperado, fatal ou desconhecido) e intervenção (medicamentosa, acompanhamento clínico, repetição de exame, internação ou encaminhamento).

Art. 15. Um formulário de registro de eventos adversos, relacionando os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos, deve ser preenchido.

Art. 16. Quando utilizadas outras medicações diferentes do objeto do estudo, devem ser evitados fármacos capazes de interferir na farmacocinética do IFA sob estudo, que interfiram na sua quantificação na etapa analítica ou que venham a ser utilizados como padrão interno.

Art. 17. Os testes de fenotipagem e genotipagem podem ser considerados em estudos de desenhos paralelos com fármacos que apresentem metabolismo ligado ao fenótipo, permitindo que metabolizadores lentos e rápidos sejam distribuídos entre os dois grupos de participantes.

Parágrafo único. A fenotipagem e genotipagem podem ser adotadas também por razões de segurança do participante de pesquisa.

Seção II

Fármacos cujos estudos de BD/BE devem ser conduzidos em pacientes

Art. 18. Medicamentos com significativo risco à segurança dos participantes de pesquisa podem ser testados em pacientes pertencentes à população alvo do medicamento em estudo e que estejam em tratamento de alguma patologia para a qual o medicamento comparador é indicado, conforme sua bula.

Parágrafo único. Devem ser incluídos no estudo apenas pacientes que se apresentem estáveis com relação à patologia.

Art. 19. Devem ser incluídos nos estudos preferencialmente pacientes em esquema de monoterapia.

Parágrafo único. No caso de inclusão de pacientes que estejam submetidos a politerapia, as co-medicações devem estar presentes em todos os períodos.

Art. 20. Em caso de participação de pacientes com distintos esquemas terapêuticos de dose, devem ser administradas unidades farmacotécnicas de mesma concentração.

§ 1º Caso o número de unidades farmacotécnicas a ser administrado seja incompatível com a dose a ser utilizada, o paciente não deve ser incluído no estudo.

§ 2º A análise estatística a ser realizada deve contemplar todas as possíveis fontes de variação que possam interferir na variável resposta, o que inclui a dose (inter paciente), caso seja necessário utilizar diferentes níveis de dose.

Art. 21. Os estudos a serem realizados devem considerar um delineamento experimental apropriado aos seus objetivos, sendo a dose, a ser administrada em um mesmo paciente, sempre a mesma, não sendo permitida a normalização de dose.

Parágrafo único. Em situações nas quais seja necessária a utilização de um desenho paralelo, este deve ser feito com balanceamento dos pacientes nos grupos teste e comparador, considerando o estágio e o tipo da patologia, bem como o histórico do tratamento e o regime de dose.

Art. 22. O estudo deve ser conduzido em dose única, entretanto, nos casos em que tal esquema de dose não é factível em pacientes, o estudo poderá ser conduzido com dose múltiplas.

§ 1º O regime terapêutico (posologia) dos pacientes não deve ser alterado para fins de estudos de BD/BE.

§ 2º Em estudos com doses múltiplas o tempo de início das coletas deve ser o mesmo nos diferentes períodos, devendo ser assegurada a obtenção do estado de equilíbrio antes das coletas das amostras.

Seção III

Forma de administração dos medicamentos

Subseção I

Medicamentos de liberação convencional

Art. 23. Os medicamentos devem ser administrados aos participantes de pesquisa pela via e modo de administração descritos em bula do medicamento comparador, de forma padronizada para todos os participantes.

Art. 24. A administração dos medicamentos em jejum ou na presença de alimento dependerá da formulação e das orientações de administração descritas na bula do medicamento comparador. Para tanto, deve ser aplicado o seguinte racional:

I - para formas farmacêuticas orais de liberação convencional, cujos fármacos não tenham absorção influenciada pela presença de alimentos, a administração do medicamento deve ser conduzida em jejum, exceto quando a bula do medicamento comparador restringir seu uso com alimento, situação na qual o estudo deve ser realizado na presença de alimento;

II - para formas farmacêuticas orais de liberação convencional cujos fármacos tenham absorção influenciada pela presença de alimento, resultando em alterações clinicamente significativas, a escolha da forma de administração durante o estudo dependerá dos seguintes fatores:

- a) na situação em que a indicação de uso exclusiva seja a administração em jejum, deve ser conduzido estudo em jejum;
- b) caso a indicação de uso exclusiva seja a administração com alimento, deve ser conduzido estudo com alimento; e
- c) se a indicação de uso permitir a administração em jejum ou com alimento, ou se não houver indicação clara em bula, devem ser conduzidos dois estudos, um em jejum e um com alimento.

III - para formulações envolvendo tecnologias específicas de produção, pode ser necessária a apresentação do estudo em jejum e na presença de alimento;

IV - para alguns fármacos, onde um pH elevado pode acarretar uma diferença na biodisponibilidade, considerando formulações distintas, pode ser necessária a realização de um estudo adicional com a administração prévia de inibidores de bomba de próton.

Parágrafo único. As informações tratadas nos incisos I, II, III e IV, estão compilados em ato normativo específico e, caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada, via canais de atendimento da Anvisa, uma consulta prévia à Anvisa para verificação da condução do estudo em jejum e/ou com alimento.

Art. 25. Para estudos conduzidos em jejum, deve ser considerado um período de jejum de, no mínimo, oito horas antes e quatro horas após a administração do medicamento.

Art. 26. Para os estudos conduzidos na presença de alimento, a composição da refeição deve seguir o que está descrito na bula do medicamento comparador.

§ 1º Não havendo indicação na bula com relação à composição da refeição, deve ser oferecida uma alimentação com elevado teor de gordura e altamente calórica, que provoque efeitos significativos no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco.

§ 2º Se o tempo de administração do fármaco com relação ao tempo de alimentação não estiver definido em bula, a alimentação deve ser oferecida trinta minutos antes da administração do medicamento, após um período de jejum de, no mínimo, oito horas.

Art. 27. Para estudos em dose múltipla, com fármacos que devem ser administrados em jejum, deve ser considerado o tempo mínimo de duas horas antes de cada administração.

Subseção II

Produtos de liberação modificada

Art. 28. Os estudos de BE para formas farmacêuticas orais de liberação prolongada devem ser conduzidos nas condições de jejum e com alimento.

Parágrafo único. Para fármacos que apresentem risco de segurança aos participantes de pesquisa em uma das situações, poderão ser apresentadas justificativas para a condução do estudo em uma única condição.

Art. 29. Para formas farmacêuticas orais de liberação retardada com revestimento gastro-resistente, deve ser conduzido estudo em jejum ou com alimento, conforme descrição da bula do medicamento comparador.

Parágrafo único. Caso a bula permita ambas as formas de administração, jejum e alimento, deve ser conduzido um estudo em cada situação.

Art. 30. Para as formulações de liberação prolongada, adicionalmente aos parâmetros primários para determinação da bioequivalência (ASC0-t e Cmax), deve ser considerado o parâmetro ASC parcial, para calcular a área do tempo zero até metade do intervalo de dosagem (ASC parcial inicial) e deste até o último tempo de coleta (ASC parcial final).

§ 1º O disposto no caput deste artigo se aplica exclusivamente a medicamentos que pretendam ser intercambiáveis em relação a um comparador. *(Incluído(a) pelo(a) Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)*

§ 2º Medicamentos com diferentes intervalos de dosagem descritos em bula devem adotar o tempo correspondente à metade da ASC0-t tendo a ASC parcial inicial e final o mesmo número de tempos de coleta. *(Incluído(a) pelo(a) Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)*

Parágrafo único. *(Suprimido pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)*

Seção IV

Delineamento do estudo farmacocinético

Art. 31. O desenho do estudo de BD/BE deve ser randomizado e cruzado, devendo os participantes de pesquisa receberem os medicamentos teste e comparador em períodos separados, em esquema de dose única.

§ 1º A adoção de um delineamento paralelo, em substituição ao cruzado, poderá ser realizada para fármacos que apresentam meia vida longa, desde que seja feita uma padronização dos dois grupos de participantes de pesquisa, de forma a minimizar a variabilidade.

§ 2º Estudos de dose múltipla somente podem ser adotados quando justificados.

Subseção I

Quantificação do analito

Art. 32. A quantificação do fármaco inalterado ou de seu metabólito deve seguir as recomendações descritas em ato normativo específico.

§ 1º Caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada, via canais de atendimento da Anvisa, uma consulta prévia à Anvisa para verificação da quantificação do analito ou de seu metabólito.

§ 2º No protocolo de estudo devem estar previamente definidos os analitos a serem quantificados, bem como quais analitos serão avaliados por métodos estatísticos e quais irão determinar o resultado do estudo.

Art. 33. A quantificação do analito deve ser feita a partir de uma matriz biológica em sangue, plasma ou soro.

§ 1º Pode ser aceita a quantificação do analito em outras matrizes biológicas (por exemplo, urina, fezes, humor aquoso) desde que não seja possível quantificar o analito na circulação sistêmica.

§ 2º Quando a quantificação dos analitos for feita na urina, devem ser apresentadas evidências de que a excreção urinária irá refletir a exposição sistêmica.

Subseção II

Cronograma de coleta

Art. 34. O cronograma de coletas deve permitir a caracterização do perfil farmacocinético do analito em estudo e deve ser estabelecido a partir dos

seguintes fatores:

I - o cronograma deve contemplar a coleta pré-dose e se estender por um tempo igual ou superior a três vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito;

II - devem ser previstos tempos de coleta para adequada caracterização da fase de absorção;

III - devem ser previstos tempos de coletas na região de Cmax para a caracterização deste parâmetro;

IV - a fase de eliminação deve ser evidenciada com, no mínimo, três pontos de coleta para a correta extração dos parâmetros farmacocinéticos; e

V - no caso de substâncias endógenas, devem ser realizadas no mínimo três coletas para a caracterização do nível basal de cada participante de pesquisa, em todos os períodos do estudo.

§ 1º No caso de formulações de liberação convencional, contendo fármacos que apresentam meia-vida de eliminação superior a 24 horas, deve ser utilizado um cronograma de coletas de, no mínimo, 72 horas, com determinação da área sob a curva truncada, ou um estudo paralelo.

§ 2º Em estudos com doses múltiplas, a amostra pré-dose deve ser coletada imediatamente antes da última administração da medicação.

Art. 35. O cronograma de coletas deve permitir uma estimativa avaliável dos seguintes parâmetros:

I - para plasma, sangue e soro: área sob a curva de 0 a t (ASC0-t) ou 0 ao tempo de coleta do truncamento (ASC0-trunc, quando se tratar de um estudo truncado), área sob a curva de 0 ao infinito (ASC0-∞), concentração máxima verificada sem interpolação de dados (Cmax), tempo para atingir a concentração máxima (Tmax);

RET., 18/08/2022 - Seção 1

II - para urina: excreção urinária cumulativa do fármaco inalterado (Ae0-t) e velocidade de excreção urinária máxima (Vumax);

III - outros parâmetros poderão ser solicitados, a critério da Anvisa.

Art. 36. O intervalo entre os períodos deve ser de, no mínimo, cinco meiasvidas de eliminação do fármaco ou metabólito.

Seção V

Medicamentos que contêm vitaminas

Art. 37. Medicamentos que contêm vitaminas associadas a insumos farmacêuticos ativos, que alegam propriedades terapêuticas e que não sejam suplementação alimentar, devem apresentar estudos de BD/BE comparando os parâmetros farmacocinéticos de todos os ingredientes ativos, como parte da documentação submetida para registro de medicamento sintético, desde que as vitaminas não sejam bioisentas.

Art. 38. Para avaliação da comparabilidade das vitaminas devem ser empregados os parâmetros ASC0-t, Cmax e Tmax, por meio da quantificação da vitamina inalterada ou de seu metabólito na circulação sistêmica.

§ 1º Outros modelos de comparabilidade poderão ser aceitos, com o envio de protocolo prévio para análise pela Anvisa.

§ 2º Para avaliação da comparabilidade das vitaminas aplicam-se também os artigos desta Resolução que tratam sobre substâncias endógenas.

Seção VI

Medicamentos transdérmicos

Art. 39. A quantidade de fármaco liberado por tempo dos medicamentos transdérmicos deve ser a mesma entre o medicamento teste e o medicamento comparador.

Art. 40. Adicionalmente aos parâmetros primários para determinação da bioequivalência (ASC0-t e Cmax), deve ser considerado o parâmetro ASC parcial, para calcular a área do tempo zero até metade do intervalo de dosagem (ASC parcial inicial) e deste até o último tempo de coleta (ASC parcial final).

Art. 41. O tempo e a frequência de coletas devem ser suficientes para caracterizar adequadamente a absorção, distribuição e eliminação do fármaco.

Art. 42. O desenho do estudo deve ser cruzado de dose única, randomizado, com dois tratamentos e dois períodos.

Parágrafo único. Outros desenhos podem ser aceitos de acordo com as características do produto e mediante justificativa.

Art. 43. O estudo deve ser realizado considerando as instruções relativas ao local e forma de aplicação definidos na bula do medicamento comparador.

§ 1º A área anatômica de aplicação dos medicamentos deve ser a mesma, utilizando o lado contralateral no período 2.

§ 2º A área de aplicação deve apresentar a pele intacta e sem cicatrizes ou tatuagens.

Art. 44. Considerando que a condição da pele pode influenciar a absorção do fármaco em estudo e, conseqüentemente, afetar a eficácia e segurança do medicamento, os graus de irritação e sensibilização da pele devem ser avaliados.

§ 1º O medicamento teste deve demonstrar um grau menor ou similar de irritação e sensibilização da pele em relação ao medicamento comparador.

§ 2º Os protocolos dos estudos de irritabilidade e sensibilidade devem ser enviados para análise prévia até a publicação de ato normativo específico.

Art. 45. Uma vez que a quantidade de fármaco a ser dosada na corrente sanguínea é dependente da área de exposição da pele ao adesivo, a adesão dos medicamentos na pele deve ser avaliada durante a condução do estudo farmacocinético.

§ 1º. As amostras de todos os participantes de pesquisa devem ser consideradas na avaliação farmacocinética independente do grau de adesividade do medicamento em uso.

§ 2º Os protocolos dos estudos de adesividade devem ser enviados para análise prévia até a publicação de ato normativo específico.

CAPÍTULO V

DA ETAPA BIOANALÍTICA DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA (BD/BE)

Art. 46. O método bioanalítico empregado para quantificação do fármaco em matriz biológica deve ser descrito detalhadamente, devendo ser seguida a [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 941, de 18 de novembro de 2024](#), que dispõe sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano, e suas atualizações ou outra que venha a lhe suceder. (Redação dada pela [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 942, de 18/11/2024](#))

Art. 47. As amostras de todos os participantes de pesquisa que finalizaram a etapa clínica devem ser quantificadas.

Parágrafo único. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 48. A análise das amostras poderá ser efetuada com ou sem réplica.

Parágrafo único. Para análise de amostras em replicata, os critérios de aceitação dos resultados devem ser descritos previamente no procedimento operacional do centro ou no protocolo do estudo.

Art. 49. O limite inferior de quantificação (LIQ) definido para o método deve ser menor do que 5,00% (cinco por cento) do Cmax médio observado no estudo para as amostras desconhecidas.

§ 1º. Caso após a condução de 10,00% (dez por cento) das corridas analíticas seja observado que o valor do LIQ se encontra acima de 5,00% (cinco por cento) do Cmax médio experimental obtido até aquele momento, um novo método poderá ser validado contemplando um LIQ adequado.

§ 2º Os resultados dos voluntários obtidos com o primeiro método devem ser considerados, não devendo os voluntários serem reanalisados por este motivo.

Art. 50. Caso um participante de pesquisa apresente interferente maior do que 5,00% (cinco por cento) do seu Cmax na coleta pré-dose (tempo zero), considerando o mesmo período, o cálculo estatístico deve ser apresentado sem o participante em questão.

Art. 51. A utilização de métodos bioanalíticos aquirais é aceitável para a maioria dos estudos de BD/BE relativa, entretanto, a quantificação individual dos enantiômeros deve ser realizada quando todos os requisitos abaixo são preenchidos ou desconhecidos:

I - os enantiômeros exibem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes; e

II - a razão da ASC dos enantiômeros é modificada devido a diferenças na velocidade de absorção.

Parágrafo único. Se um enantiômero for inativo ou contribui pouco para a ação do medicamento, é suficiente demonstrar a BE apenas para o enantiômero ativo.

CAPÍTULO VI

DA ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA (BD/BE)

Seção I

Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos

Art. 52. Os parâmetros farmacocinéticos devem ser obtidos das curvas de concentração do analito versus tempo e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência, devendo ser determinados os seguintes parâmetros:

I - área sob a curva de concentração versus tempo, calculada pelo método dos trapézoides, do tempo zero ao tempo t (ASC0-t), onde t é o tempo relativo à última concentração do analito determinada experimentalmente (acima do limite inferior de quantificação);

II - área sob a curva de concentração versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC0-inf), onde $ASC0-inf = ASC0-t + Ct/k$, onde Ct é a última concentração do analito determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação), k é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC0-t deve ser igual ou superior a 80% da ASC0-inf, quando não for utilizada ASC truncada;

III - pico e tempo da concentração máxima (Cmax) e (Tmax) do analito, obtido diretamente a partir dos dados experimentais, sem interpolação dos dados; e

IV - meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do analito, sem necessidade de tratamento estatístico.

Parágrafo único. A área sob a curva parcial, de 0 (zero) a um tempo pré-determinado, deve ser calculada quando aplicável.

Art. 53. Para estudos que empregam doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e comparador, devendo ser determinados os seguintes parâmetros:

I - ASC0-t calculado no intervalo de dose (τ) no estado de equilíbrio;

II - Cmax e Tmax, obtidos sem interpolação de dados; e concentração mínima do fármaco (Cmin), determinada no final do intervalo de dose do estado de equilíbrio;

III - concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C_{ss} = ASC0-t/\tau$); e

IV - grau de flutuação no estado de equilíbrio.

Art. 54. Todas as determinações com valores menores do que o limite inferior de quantificação (LIQ) devem ser consideradas iguais a zero para cálculos estatísticos.

Parágrafo único. Exceções ao disposto no art. 54, caput, devem ser justificadas.

Art. 55. No caso de substâncias endógenas, a análise estatística deve ser realizada empregando as concentrações plasmáticas quantificadas com e sem correção dos níveis basais, sendo que a conclusão da bioequivalência deve ser baseada nos valores corrigidos.

Art. 56. Para estudos que empregam desenhos alternativos, devem ser apresentados os modelos estatísticos e os parâmetros adequados à sua avaliação, por meio de submissão prévia do protocolo de estudo.

Art. 57. Devem ser utilizados programas estatísticos validados para análise dos dados.

Art. 58. Não é permitida a exclusão de nenhum participante de pesquisa que tenha concluído a etapa clínica e bioanalítica em conformidade ao protocolo elaborado.

§ 1º Para a exclusão de participantes do estudo é necessário que seja configurada a violação de critérios previamente estabelecidos no protocolo do estudo.

§ 2º Não é permitida a utilização de teste estatístico para identificação de outliers (valor aberrante) com o objetivo de excluir, da análise estatística, dados de participantes do estudo.

Art. 59. Para a realização da análise estatística de estudos de BD/BE com desfechos farmacocinéticos:

I - deve-se apresentar tabela contendo valores individuais, médias (aritmética e geométrica), desvio padrão e coeficiente de variação de todos os parâmetros farmacocinéticos relacionados à administração dos medicamentos teste e comparador;

II - os parâmetros ASC0-t e Cmax devem ser transformados em logaritmo natural.

Deve-se apresentar justificativas nos casos em que se optar por realizar a análise estatística nos dados em escala original;

III - deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos primários (ASC0-t e Cmax) transformados a fim de apurar a estimativa do erro experimental.

O modelo estatístico a ser utilizado deve contemplar todas as possíveis fontes de variação presente no estudo, bem como suas interações;

IV - deve ser construído um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença entre as médias de mínimos quadrados dos dados transformados dos medicamentos teste e comparador, para os parâmetros ASC0-t e Cmax.

O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros: (ASC0- t teste/ASC0-t comparador e Cmax teste/Cmax comparador).

A construção desse IC deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA obtida conforme item III;

V - duas formulações serão consideradas bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas (ASC0-t teste/ASC0-t comparador e Cmax teste/Cmax comparador) forem maiores que 0,80 e menores que 1,25 (80,00-125,00%).

Quando clinicamente relevante, Tmax deve ser considerado.

Parágrafo único. Caso outras ASC sejam empregadas como parâmetro primário, por exemplo ASC parcial, ASC0-tau e ASC truncada, essas ASC devem ser consideradas como desfecho primário.

Seção II

Determinação do número de participantes de pesquisa

Art. 60. O número de participantes de pesquisa deve assegurar poder estatístico suficiente para a rejeição da hipótese nula de não bioequivalência, não sendo permitido um número inferior a doze participantes.

Parágrafo único. O protocolo do estudo deve estabelecer número suficiente de participantes de pesquisa prevendo possíveis desistências e exclusões.

Art. 61. Para determinar o número de participantes de um estudo de BD/BE deve-se considerar:

I - o coeficiente de variação estimado intra-indivíduo a partir de um estudo piloto, de estudos anteriores ou de literatura científica;

II - o nível de significância desejado (5%);

III - o poder estatístico desejado de no mínimo 80%;

IV - o desvio médio do produto comparador compatível com a bioequivalência e com segurança e eficácia; e

V - a necessidade do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas estar dentro dos limites de bioequivalência, normalmente 80,00-125,00%, para dados log transformados.

§ 1º Nas situações onde informações confiáveis sobre a variabilidade esperada nos parâmetros a serem estimados não estão disponíveis, poderá ser utilizado um desenho de estudo sequencial de dois estágios, com a submissão prévia de protocolo.

§ 2º Indivíduos que exibem concentrações pré-dose superiores a 5,00% (cinco por cento) de Cmax devem ser excluídos da análise estatística.

Seção III

Medicamentos de alta variabilidade

Art. 62. A ampliação de intervalo de confiança para Cmax deve estar previamente prevista no protocolo do estudo, sendo aceitável somente para fármacos com ampla variabilidade intra-individual e desde que não seja clinicamente significativa.

§ 1º A variabilidade intra-individual a ser considerada é aquela obtida no estudo considerando o coeficiente de variação (CV%) intra-individual com valor superior a 30% para o medicamento comparador.

§ 2º A ampliação do intervalo de confiança para Cmax não é permitida para ingredientes farmacêuticos ativos com índice terapêutico estreito.

Art. 63. Um delineamento cruzado parcialmente replicado (com três períodos) ou totalmente replicado (com quatro períodos) deve ser utilizado, devendo ser administrado duas vezes, em cada participante de pesquisa, o medicamento comparador.

Art. 64. A extensão da ampliação deve ser definida com base na variabilidade intra-individual do medicamento comparador, observada no estudo de bioequivalência, de acordo com a equação $[LI, LS] = \exp [\pm k \text{ sWR}]$, onde:

RET., 18/08/2022 - Seção 1

I - LS é o limite superior do intervalo de confiança;

II - LI é o limite inferior do intervalo de confiança;

III - k constante regulatória de valor igual a 0,760; e

IV - sWR é o desvio padrão intra-individual do produto comparador para o parâmetro Cmax em escala logarítmica.

Parágrafo único. O anexo I apresenta tabela com modelo exemplificativo de como diferentes CVs podem levar a diferentes limites de aceitação.

Art. 65. A extensão máxima de ampliação aceita é 69,84-143,19%.

Art. 66. A possibilidade de ampliação de intervalo baseada em alta variabilidade intra-individual não se aplica à ASC.

Art. 67. A razão da média geométrica dos medicamentos teste e comparador deve situar-se dentro do intervalo de aceitação convencional de 80,00-125,00%.

Seção IV

Medicamentos de índice terapêutico estreito (MITE)

Art. 68. Em casos específicos de medicamentos de índice terapêutico estreito, o intervalo de aceitação para ASC deve ser ajustado para 90,00-111,11%; podendo acontecer o mesmo com Cmax onde for de particular importância a segurança, eficácia ou monitoramento do nível do fármaco.

CAPÍTULO VII

DOS ESTUDOS FARMACODINÂMICOS

Seção I

Delimitação do estudo farmacodinâmico

Art. 69. Alternativamente aos estudos farmacocinéticos, a avaliação da bioequivalência poderá ser realizada comparando medidas farmacodinâmicas.

§ 1º Estudos farmacodinâmicos são indicados somente quando não for possível quantificar o fármaco nos fluidos biológicos de forma precisa e exata ou quando a quantificação não for suficiente para demonstrar a segurança e eficácia da formulação.

§ 2º Para a condução de estudos farmacodinâmicos deve ser possível a obtenção de uma curva dose-resposta para fins de comparação de desempenho in vivo.

Art. 70. A resposta farmacodinâmica deve ser um efeito terapêutico ou farmacológico relacionado com a eficácia e/ou segurança do fármaco em estudo.

Parágrafo único. A resposta farmacodinâmica deve ser sensível a ponto de discriminar as respostas dos medicamentos teste e comparador.

Art. 71. A resposta deve ser medida quantitativamente por instrumento de forma a produzir um registro das medidas farmacodinâmicas.

Parágrafo único. Quando medidas instrumentais não forem possíveis, poderão ser utilizadas escalas visuais.

Art. 72. Os participantes de pesquisa devem ser avaliados previamente, excluindo aqueles que não forem considerados capazes de demonstrar a resposta farmacodinâmica medida.

Art. 73. Na determinação da relação dose-resposta, as doses estudadas devem estar na região íngreme da curva, de forma a evitar a administração de doses subterapêuticas ou doses que não consigam diferenciar respostas farmacodinâmicas.

Art. 74. Para a adoção de medidas farmacodinâmicas é necessária a submissão de protocolo de estudo para avaliação prévia da Anvisa.

§ 1º Os protocolos devem incluir a abordagem estatística proposta e os critérios de aceitação para a comparabilidade dos parâmetros de eficácia e segurança, com as devidas justificativas.

§ 2º O envio de protocolo é dispensado para os casos já previstos em Resolução.

Seção II

Estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos dermatológico (Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 75. O estudo farmacodinâmico que deve ser empregado na avaliação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos deve seguir ato normativo específico. (Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Parágrafo único. O ensaio envolve a aplicação da formulação na pele de participantes de pesquisa sadios e avaliação do grau de branqueamento da pele, após um período de remoção do produto.

Art. 76. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 77. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Parágrafo único. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 78. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Subseção I

Estudo piloto

Art. 79. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Parágrafo único. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 80. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 81. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 82. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

§ 1º (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

§ 2º (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 83. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Parágrafo único. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 84. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 85. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

§ 1º (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

§ 2º (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

§ 3º (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 86. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 87. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 88. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

I- (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

II- (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 89. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 90. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 91. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 92. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 93. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

I - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

II - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

III - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

IV - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

V - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Subseção II

Estudo comparativo

Art. 94. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 95. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

a) (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

b) (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

c) (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

d) (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

e) (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 96. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 97. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 98. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 99. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Parágrafo único. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

I - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

II - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 100. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 101. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Subseção III

Análise estatística do estudo de vasoconstrição comparativo

Art. 102. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Parágrafo único. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 103. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 104. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

Art. 105. (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

I - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

II - (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 106. Os protocolos de estudo a serem submetidos para avaliação prévia da Anvisa devem vir acompanhados de justificativa de submissão e modelo do TCLE.

Art. 107. Quando algum dos requisitos desta Resolução não for aplicável ao estudo de BD/BE, ou estudo farmacocinético, deve ser apresentada justificativa para não aplicação do requisito.

Art. 108. Poderão ser publicados em instrumentos regulatórios específicos as diretrizes para a realização de estudos com requisitos distintos dos aqui estabelecidos, em função das particularidades de um determinado fármaco ou produto.

Art. 109. Todos os desvios de protocolo devem ser relatados e justificados.

Art. 110. O inciso VI do art. 4º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 37/2011 passa a vigorar com a seguinte redação:

Art.4º

.....

"VI - Medicamentos de aplicação tópica, com exceção das formulações semissólidas contendo corticoides, não destinados a efeitos sistêmicos, que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador." (NR)

Art. 111. As formulações semissólidas de aplicação tópica, contendo corticoides já registradas, devem apresentar os resultados dos estudos farmacodinâmicos, seguindo o disposto nesta Resolução, de acordo com o fármaco presente na formulação, considerando as datas limites abaixo:

I - formulações contendo betametasona - 1º de julho de 2025; (*Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

II - formulações contendo clobetasol, desonida ou Gudroxicortida - 1º de janeiro de 2026; (*Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

III - formulações contendo dexametasona, hidrocortisona ou mometasona - 1º de julho de 2026; e (*Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

IV - formulações contendo fluocinolona, triancinolona ou outros fármacos - 1º de janeiro de 2027. (*Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

§ 1º Medicamentos contendo associações de diferentes fármacos devem apresentar os resultados dos estudos considerando o fármaco que tiver a primeira data limite imposta. (*Incluído(a) pelo(a) Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

§ 2º A não comprovação da bioequivalência, dos medicamentos semissólidos contendo corticoides de uso dermatológico, dentro do prazo estipulado no caput deste artigo, acarretará no cancelamento do registro do medicamento. (*Incluído(a) pelo(a) Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

Parágrafo único. (*Suprimido pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024*)

Art. 112. Ficam revogados:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 41, de 28 de abril de 2000, publicada no Diário Oficial da União nº 64, de 3 de maio de 2000, Seção 1, pág. 12;

II - a Resolução - RE nº 898, de 29 de maio de 2003, publicada no Diário Oficial da União nº 104, de 2 de junho de 2003, Seção 1, pág. 54;

III - a Resolução - RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006, publicada no Diário Oficial da União nº 77, de 24 de abril de 2006, Seção 1, pág. 101;

IV - o art. 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 154, de 12 de agosto de 2010, Seção 1, pág. 36.

Art. 113. Esta Resolução entra em vigor em 3 de julho de 2023.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO I

DIFERENÇAS DE CVS X LIMITES DE ACEITAÇÃO

| CV intra-individual (%) | Limite Inferior de confiança | Limite Superior de confiança |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 30 | 80,00 | 125,00 |
| 35 | 77,23 | 129,48 |
| 40 | 74,62 | 134,02 |
| 45 | 72,15 | 138,59 |
| ≥ 50 | 69,84 | 143,19 |

ANEXO II (Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 09/10/2024)

PUB D.O.U., 17/08/2022 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.