



Influência do processo de harmonização da Anvisa de acordo com “*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*”, ICH, na expansão internacional de uma “*Contract Research Organization*”, CRO, brasileira.

Mariani Vitoria Coelho da Silva

Monografia em Engenharia Química

Orientadores:

Prof. Dr. Luiz Antonio d’Avila

Dra. Luciana Almeida Piovesan

Janeiro de 2023

Influência do processo de harmonização da Anvisa de acordo com “*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*”, ICH, na expansão internacional de uma “*Contract Research Organization*”, CRO, brasileira.

Mariani Vitoria Coelho da Silva

Monografia em Engenharia Química submetida ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenharia Química.

Aprovado por:

Profa. Dra. Eliana Flavia Camporese Servulo

Prof. Dr. Ronaldo Pedro da Silva

Orientado por:

Prof. Dr. Luiz Antonio d’Avila

Dra. Luciana Almeida Piovesan

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Janeiro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

C672i Coelho da Silva, Mariani Vitoria
Influência do processo de harmonização da Anvisa de acordo com "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use", ICH, na expansão internacional de uma "Contract Research Organization", CRO, brasileira. / Mariani Vitoria Coelho da Silva. -- Rio de Janeiro, 2023.
49 f.

Orientador: Luiz Antonio d'Avila.
Coorientadora: Luciana Almeida Piovesan.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Bacharel em Engenharia Química, 2023.

1. Normativas Anvisa. 2. ICH. 3. Harmonização Regulatória Internacional. 4. Mercado britânico. I. d'Avila, Luiz Antonio, orient. II. Almeida Piovesan, Luciana, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus que, em sua infinita bondade e misericórdia, me sustentou e permitiu que eu chegasse até aqui. Agradeço à minha Mãe Maria Santíssima pela sua constante interseção.

Agradeço também aos meus pais, Lúcio e Naira, que sempre me apoiaram e incentivaram em tudo; que se sacrificaram por mim, vibraram e choraram comigo.

Aos meus orientadores, Luciana Piovesan e Luiz Antonio d'Avila, agradeço imensamente pelos conselhos, correções, instruções e disponibilidade para darmos vida a este trabalho.

À minha família, tios, avós, primos e afilhados, obrigada por serem base e por terem aguentado tantos “não posso ir, preciso estudar” durante os anos de graduação.

Aos amigos que estão comigo desde o início e aos que se juntaram durante o caminho: Matheus, Thalles, Larissa Lopes, Luis, Tiago, Mariana, Guilherme, Luiza; obrigada por terem feito parte das alegrias e sofrimentos desses últimos anos. Obrigada pelo apoio, pelo abraço e pelos risos divididos.

Agradeço aos meus amigos Daniel Cozendey e Larissa Porciuncula que foram mais que importantes no processo deste trabalho. Dani, obrigada por saber exatamente o que dizer nos momentos que eu mais precisei, obrigada por ser fundamental desde o dia que te perguntei onde achava o formulário! Lari, obrigada pelo “sabia que a RDC de Boas Práticas vai mudar esse ano?”, que fez com que eu fosse buscar mais sobre o assunto e começasse a pensar no tema; obrigada pelo apoio de sempre!

Resumo da monografia apresentada à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenharia Química.

**Influência do processo de harmonização da Anvisa de acordo com
“*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for
Pharmaceuticals for Human Use*”, ICH, na expansão internacional de uma
“*Contract Research Organization*”, CRO, brasileira.**

Mariani Vitoria Coelho da Silva

Janeiro, 2023

Orientadores: Prof. Luiz Antonio d’Avila, *D. Sc.*

Luciana Almeida Piovesan, *D. Sc.*,

RESUMO

Com o avanço do sistema de informações e difusão da ideia de um “encurtamento do planeta”, houve uma maior velocidade nas trocas de informação. Aliando este processo ao crescimento populacional, a indústria farmacêutica e farmoquímica passaram a necessitar de uma maior regulamentação. Para tanto, foram criadas as Agências Reguladoras e os Conselhos de Harmonização Regulatória, dentre os quais se pode citar a Anvisa e o ICH, respectivamente. A criação destes órgãos e a cooperação dos mesmos impacta diretamente o trabalho de empresas como a *NanoBusiness*, que está submetida à Anvisa e, pela Agência ser membro regulador do Conselho, também ao ICH de maneira indireta. Este trabalho, portanto, tem como objetivo geral a análise do processo de harmonização internacional acontecido na Anvisa através de sua entrada no ICH e seu impacto no processo de expansão de empresas brasileiras no mercado britânico através do exemplo da *Nanobusiness* Informação e Inovação Ltda. Tendo definido os objetivos, partiu-se de uma busca de históricos de fundação da Anvisa e do ICH, para que fosse possível entender o processo de harmonização da Agência Reguladora Nacional e como isso trouxe consigo um impacto regulatório para o Brasil. Para tanto, foram realizadas buscas na literatura para estruturação das informações relacionadas às entidades envolvidas neste: Anvisa e ICH. Para um melhor detalhamento dos guias e das normativas, foram acessados os websites: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> e <https://www.ich.org/>, que geraram as planilhas que embasaram a análise comparativa. Como resultado, pôde-se observar um processo de alteração e revogação de normativas da Anvisa para adequação ao ICH. Este trouxe consigo impactos positivos e negativos para o mercado farmacêutico, para empresas como a *NanoBusiness* e para a própria Anvisa. Dentre os quais se pode citar: uma maior facilidade de troca de produtos e conhecimento e um custo de adaptação associado às adequações necessárias. Após as análises, concluiu-se que o processo de Harmonização Regulatória é muito vantajoso para todos que dele fazem parte e que a empresa em questão não deve apresentar grandes obstáculos regulatórios ao se expandir para o mercado britânico.

LISTA DE SIGLAS

AAS	<i>Atomic Absorption Spectrometry</i>
ABNT	Agência Brasileira de Normas Técnicas
Ainte	Assessoria de Assuntos Internacionais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARN	Agência Reguladora Nacional
BP	<i>British Pharmacopoeia</i>
BPF	Boas práticas de fabricação
BPC	Boas práticas clínicas
CG-FID	Cromatografia a gás com detector de ionização de chama (<i>Flame Ionization Detector</i>)
CGCRE	Coordenação Geral de Acreditação do Inmetro
EC	<i>European Commission</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
IGBA	<i>International Generic and Biosimilar Medicines Association</i>
IN	Instrução Normativa
ISO/IEC	<i>International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission</i>
MFDS	<i>Ministry of Food and Drug Safety</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MS	Ministério da Saúde
NBR	Norma Brasileira
NMPA	<i>National Medical Products Administration</i>
POP	Procedimento operacional padrão
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme</i>
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução
Reblas	Rede brasileira de laboratórios analíticos

SDG	<i>Sustainable Development Goals,</i>
SGQ	Sistema de gestão da qualidade
SQC	Substância Química Caracterizada
SQF	Sistema da qualidade farmacêutica
SWOT	<i>Strength, Weaknesses, Oportunities, Threats</i>
TGA	Termogravimetria
URSS	União das Repúblicas Socialistas Soviéticas
ONU	Organização das Nações Unidas
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMT	Organização Mundial do Turismo
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Organização do ICH. Disponível em: <https://www.ich.org/page/organisation-ich>.

Figura 2: Linha cronológica da Anvisa no ICH. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/arquivos/apresentacao-cereg-dialogos-regulatorios-internacionais-ich.pdf/view>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Correlação guias níveis I e II e suas correspondências regulatórias no Brasil.

Tabela 2: Normativas da Anvisa expostas nas tabelas do ICH e seu status atual.

Tabela 3: Status das RDCs correspondentes aos guias ICH de eficácia nível 3

Tabela 4: Status das RDCs correspondentes aos guias ICH multidisciplinares nível 3

Tabela 5: Status das RDCs correspondentes aos guias ICH de qualidade nível 3

Tabela 6: Análise SWOT para o mercado farmacêutico nacional com a entrada da Anvisa.

Tabela 7: Comparação do nível de implementação dos guias ICH pela Anvisa e MHRA.

Tabela 8: Assuntos abordados nos guias não plenamente implementados pela Anvisa.

Tabela 9: Referências dos guias ICH no SGQ da *NanoBusiness*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	8
2. OBJETIVO	11
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3.1. <i>INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN, ICH</i>	12
3.1.1 INÍCIO DO ICH	12
3.1.2. ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DO ICH	13
3.2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA	15
3.2.1. ANVISA: HISTÓRICO E ESTRUTURA	15
3.2.2 TRAJETÓRIA DA ANVISA NO ICH.....	16
3.2.3 IMPLEMENTAÇÃO DOS GUIAS NÍVEIS 1, 2 E 3 PELA ANVISA.....	18
4. METODOLOGIA	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1 ANÁLISE DAS NORMATIVAS DA ANVISA CONTEMPLADAS PELOS GUIAS ICH NÍVEIS 1 E 2.....	23
5.2 ALTERAÇÕES DA RDC 301/219 PARA RDC 658/2022	27
5.3 AVALIAÇÃO DO MERCADO	28
5.4 ESTUDO DE CASO DE UMA EXPANSÃO DE ATUAÇÃO DA EMPRESA <i>NANOBUSINESS</i> NO MERCADO BRITÂNICO.	31
6. CONCLUSÃO	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

No início dos anos de 1980 teve início a divulgação ampliada da ideia de um mundo “menor”, com fronteiras reduzidas e mais unificado. Essa ideia, conhecida como “globalização”, pode ser entendida como resultado de processos que se destacaram no fim do século XX, dentre os quais sobressaem: um maior impacto da dívida externa na economia dos países considerados como “terceiro mundo”, ou subdesenvolvidos; o estabelecimento do neoliberalismo como política eficaz e a separação dos países que formavam a União Soviética. Este termo, pode apresentar dois sentidos, um simbólico, que traz a ideia de mundo integrado, e um normativo [1].

Entende-se que esses movimentos acontecendo em momentos próximos reiteram o ideal de um mundo unificado. A desintegração da antiga URSS, com a queda do regime socialista associada ao alto endividamento externo dos países menos desenvolvidos economicamente, por conta de tentativas de investimento na dita “construção nacional”, culminou na reafirmação do capitalismo global. O sucesso das políticas neoliberais adotadas por Margareth Thatcher, no Reino Unido e Ronald Reagan, nos Estados Unidos são mais uma evidência desta afirmação; porém, apresentando uma nova face que se contrapõe ao modelo de “*welfare state*”, “estado de bem-estar social”, praticado na Europa Ocidental até o momento. A partir disso, o sentido normativo do termo “globalização” é descrito pelas ações, instituições e políticas neoliberais dominantes [1].

Tendo em vista que esse dito “encurtamento de distâncias”, fica evidente que surgem novas necessidades no contexto global, uma vez passam a existir mudanças nos modelos de negócio. O que antes era praticado a nível nacional com apenas uma pequena fração global, agora passa a ser majoritariamente internacional. A velocidade de troca de informações possibilita que haja um intercâmbio material e imaterial muito mais intensificado. À medida que as informações e os produtos se tornam globais, cresce, também, outras formas de controle e reconhecimento.

No espectro do reconhecimento pode-se destacar a necessidade de confiabilidade e veracidade das informações e até mesmo dos produtos intercambiados. Como existe a possibilidade de troca com diferentes países,

mercados e pessoas, a escolha por um em detrimento do outro é, em geral, pautada por custo e garantias. Pela visão de uma empresa, é de seu interesse que seus produtos, colaboradores e mercado em que está inserida correspondam às demandas internacionais; para que sua capacidade de penetração seja mais difusa, melhorando seu alcance.

O espectro do reconhecimento, perpassa por, além de uma posição de referência, uma necessidade reguladora maior. Ainda utilizando a visão de uma empresa e o mercado que está inserida, se este não for regulado de maneira harmonizada internacionalmente, esse “*status*” pode não ser atingido. O reconhecimento internacional é fundamental para a entrada de empresas e entidades em mercados e populações diversas.

Precedido aos movimentos observados e fundamental para esses, ocorre a criação de organizações mundiais. Dentre elas: ONU, Organização das Nações Unidas; OMC, Organização Mundial do Comércio; OMT, Organização Mundial do Turismo; OMS, Organização Mundial da Saúde, sendo a última mais relevante para as discussões deste trabalho.

A OMS foi criada em 1948 como parte da ONU, Organização das Nações Unidas, de maneira intergovernamental. Possui sede em Genebra, Suíça, e eclodiu de uma necessidade de intercâmbio global no tópico de saúde, por conta do cenário pós-guerra, principalmente europeu e africano. Por ter como principal objetivo a promoção de ações que melhorem a saúde internacional, tem como base a regulação e regulamentação que regem os países. Dentre suas responsabilidades estão a formulação de guias, manuais e documentos técnicos, além de assistência técnica para normas sanitárias e boas práticas, bem como a formulação e implementação de programas que possam controlar e erradicar doenças, sendo um exemplo claro e recente, os movimentos e recomendações que perpassaram os últimos 3 anos com a pandemia da COVID-19 [2]. Além do preconizado pela OMS, existe, também a Declaração Universal dos Direitos Humanos, que foi promulgada em 1948 pela ONU.

Segundo o Artigo 25 desta: “1. Todo ser humano tem direito a um padrão de vida capaz de assegurar a si e à sua família saúde, bem-estar, inclusive alimentação, vestuário, habitação, cuidados médicos e os serviços sociais indispensáveis e direito à segurança em caso de desemprego, doença invalidez, viuvez, velhice ou outros

casos de perda dos meios de subsistência em circunstâncias fora de seu controle. 2. A maternidade e a infância têm direito a cuidados e assistência especiais. Todas as crianças, nascidas dentro ou fora do matrimônio, gozarão da mesma proteção social.” Sendo assim, fica evidente que diferentes entidades internacionais se comprometem com a saúde [3].

A partir de suas responsabilidades, a OMS criou metas para o desenvolvimento sustentável mundial através dos *United Nations Sustainable Development Goals*, SDGs, a serem cumpridas até 2030. Dentre as metas estão a erradicação de doenças, pobreza e fome. Dos assuntos mais relevantes para as discussões deste, destaca-se o SDG 3: “*Ensure healthy lives and promoting well-being for all at all ages*”, “Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos em todas as idades”; que deve contar com a cooperação de empresas, órgãos reguladores e instituições não governamentais [4].

Outra iniciativa, desta vez em escala local, de promoção de saúde interligada à ideia da OMS, é a criação das agências reguladoras nacionais; dentre as quais a Anvisa, Agência de Vigilância Sanitária Brasileira e a FDA, *Food and Drug Administration*, Americana. Estas, por sua vez, nascem de uma necessidade regulatória nacional.

No caminho da globalização já citada anteriormente, unindo o mercado internacional, aqui evidenciando o mercado farmacêutico e farmoquímico, Agências Regulatórias Nacionais e empresas passaram a traçar diálogos e ações de aproximação através da convergência e harmonização regulatórias. A partir disso, surgem organizações com o intuito da promoção dessa cooperação e diálogo internacionais, dentre as quais se destaca o ICH, *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, com maior relevância para este estudo.

Observando benefícios e possibilidades promovidos pela harmonização internacional, a Anvisa começa a trilhar o caminho em direção à Assembleia do ICH.

Dentro do cenário nacional, existem empresas, como a *NanoBusiness*, que prestam serviços à Indústria Farmacêutica e, dentro do contexto apresentado, podem ser impactadas diretamente pelo processo de Harmonização Regulatória promovida pela AR brasileira.

2. OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho é a análise do processo de harmonização internacional acontecido na Anvisa através de sua entrada no ICH e seu impacto no processo de expansão de empresas brasileiras no mercado britânico através do exemplo da empresa *Nanobusiness* Informação e Inovação Ltda.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a motivação da Anvisa e do mercado farmacêutico nacional pela busca do processo de harmonização;
- Analisar o impacto da harmonização no mercado farmacêutico e farmoquímico nacional;
- Analisar o processo de harmonização e suas alterações nas normas e diretrizes da Anvisa;
- Comparar os guias ICH implementados pela Anvisa e pela *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*;
- Avaliar a adequação da empresa *NanoBusiness* às normas da MHRA, de acordo com os guias ICH, e as possíveis necessidades de adequação.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. **INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN, ICH**

3.1.1 INÍCIO DO ICH

O ICH, “*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*”, em tradução, Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, foi criado em 1990 como uma iniciativa para harmonização entre as Agências de Regulação e a Indústria Farmacêutica. Em 2015, pela Lei Suíça, passa a ser estabelecido como uma entidade sem fins lucrativos [5].

Em decorrência do desenvolvimento da Indústria Farmacêutica foi observada que havia a necessidade da criação de leis, diretrizes e regulamentos, para que pudesse existir um maior controle relacionado à qualidade dos produtos farmacêuticos. Porém, a divergência de requisitos técnicos entre os países exigia que testes fossem repetidos para cada mercado que se almejasse. Sendo assim, a Harmonização Internacional se fazia interessante justamente por facilitar e otimizar o processo de cooperação global [5].

Dentre as vantagens promovidas por uma Harmonização estão a diminuição do custo e do tempo para comercialização e aprovação gerados pela multiplicação de testes nos diversos países; o que possibilita o acesso mais fácil a novos fármacos, produtos associados à Indústria Farmacêutica e tratamentos de maneira segura e eficaz [5].

Os primeiros movimentos para harmonização iniciaram na Europa nos anos de 1980, com o objetivo de criação de um único mercado farmacêutico. Os resultados foram muito positivos e mostraram ser um processo viável. Com isso, os Estados Unidos e o Japão iniciaram discussões com a Europa sobre possibilidades de harmonização. A partir de então, os diálogos caminharam para culminarem na criação de fato do ICH em 1990 com a missão de “*achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective, and high quality medicines are developed and registered in the most resource-efficient manner*”, traduzindo: “alcançar uma maior harmonização

a nível global para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade serão desenvolvidos e registrados da forma mais eficiente em termos de recursos” [6].

Durante o tempo de atuação do Conselho, foram criados e aperfeiçoados os Guias de Eficiência, Qualidade e Segurança, bem como sua estrutura organizacional. O Conselho e os Grupos de Trabalho seguem aperfeiçoando, sugerindo novos temas e adaptando os Guias às novas realidades da Indústria e do Mercado.

3.1.2. ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DO ICH

O ICH é dividido em quatro grandes grupos: Assembleia, Comitê Gestor, Coordenadores e os Grupos de Trabalho, conforme a Figura 1.

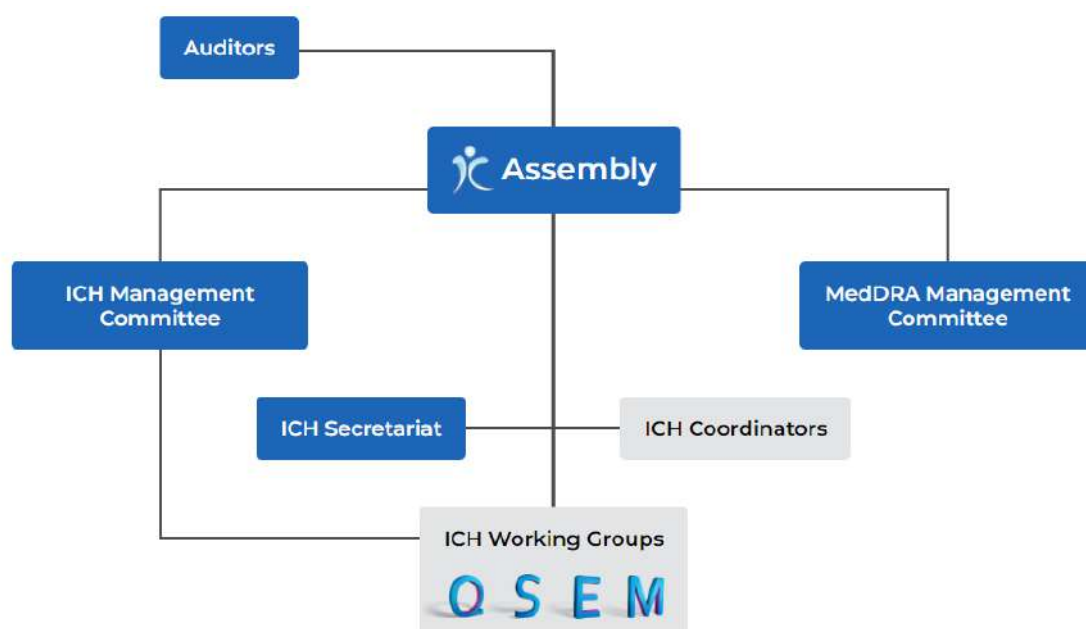


Figura 1: Organização do ICH. Disponível em: <https://www.ich.org/page/organisation-ich>.

A Assembleia, *Assembly*, trata da reunião de todos os membros e observadores da Associação do ICH. Dentre os membros estão membros reguladores (fundadores e permanentes), membros fundadores e membros da indústria. Já dentre os observadores: permanentes, autoridades administrativas, organizações da indústria, organizações internacionais reguladas e iniciativas regionais de harmonização. É responsável por decisões relacionadas aos Estatutos e à admissão de novos observadores e membros; bem como a adoção das diretrizes do Conselho.

Atualmente, em julho de 2022, existem 20 membros, incluindo a Anvisa, e 34 observadores [7].

O Comitê Gestor, *Management Committee*, é responsável pela supervisão de assuntos operacionais, em nome de todos os membros. Esses assuntos operacionais incluem: supervisão dos Grupos de Trabalho, assuntos financeiros e administrativos. Deve, também, propor ou recomendar tópicos para discussão na Assembleia. Em julho de 2022 é composto por dois Membros Observadores Permanentes e treze Membros Reguladores e da Indústria. Em junho de 2021, alguns integrantes, dentre os representantes eleitos, foram nomeados para o Comitê Gestor com permanência até a próxima eleição, em 2024. Dentre os eleitos consta: IGBA, *International Generic and Biosimilar Medicines Association*; Anvisa, Brasil; MFDS, *Republic of Korea and NMPA*, China [8].

Os Coordenadores, *ICH Coordinators*, é composto por um representante de cada membro do ICH. É importante ponto de contato com a Secretária do ICH - responsável pelo gerenciamento do dia a dia do ICH, bem como coordenar suas atividades - auxiliam a comunicação entre a Assembleia, o Comitê Gestor e os Grupos de Trabalho. São responsáveis pela distribuição de documentos para as pessoas adequadas de sua organização; além de acompanharem suas ações de acordo com os prazos estabelecidos [9].

Os Grupos de Trabalho, *Working Groups*, são definidos para cada tópico de harmonização. Cada Membro Observador indica um responsável técnico especialista para participar destes grupos de modo a cooperar com as discussões científicas. É demandado de cada grupo que mantenha um plano de trabalho disponível na página de Diretrizes do ICH [10].

3.2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA

3.2.1. ANVISA: HISTÓRICO E ESTRUTURA

A Agência de Vigilância Sanitária, Anvisa, foi criada em 1999 com a promulgação da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999. Sua sede e foro se encontram no Distrito Federal, DF, mas atua em toda extensão do território nacional em portos e aeroportos, fronteiras e recintos alfandegários. Funciona no sistema de autarquia associada ao Ministério da Saúde, MS, de maneira a possuir autonomia administrativa e financeira. Sua finalidade institucional é a promoção da proteção da saúde da população brasileira através de controle: sanitário, de produção e consumo de produtos e serviços, aqui incluindo ambientes, processos, insumos e tecnologias relacionados, que são submetidos à vigilância sanitária. Possui como missão: "Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde" [11].

A Anvisa nasce de uma necessidade de melhor estruturação do sistema de Vigilância Sanitária, que pertencia ao MS, antecedido por pouca autonomia dos dirigentes, capacidade técnica questionável, pouca capacidade de gerir o sistema; bem como situações de escândalos e fraudes, principalmente em medicamentos. Sendo assim, há na Agência uma independência administrativa e financeira que visa a preservação da idoneidade da instituição. Outra medida que objetiva a credibilidade das decisões é a diminuição de interferências de caráter político-partidário, estabilidade dos membros em seus cargos, bem como a separação entre os mandatos dos diretores e o período eleitoral nacional [12]. É, portanto, uma agência reguladora, ou seja, uma agência que define as regras e critérios técnicos que medicamentos, alimentos e produtos e processos relacionados a esses devem seguir.

Em relação à estrutura interna da Anvisa, as decisões e processos passam por um colegiado de 5 diretores, que são indicados pelo Presidente da República e aprovados pelo Senado Federal, sendo um deles o diretor presidente. O setor responsável por discussões e decisões no cenário internacional, assunto de interesse desde estudo, é a Ainte – Assessoria de Assuntos Internacionais, que pertence ao Gabinete do Diretor-Presidente [12].

Inicialmente, as discussões internacionais que a Anvisa participava se restringiam ao Mercosul. Atualmente, com os processos de internacionalização sofridos pela Agência, bem como sua participação como Membro do Comitê Gestor do ICH, essas discussões passaram a ser de caráter global. Esses processos começaram com a chamada Iniciativa Estratégica 7, de 2010, em que se pode destacar como objetivos: ter reconhecimento internacional, como instituição de referência, sobre a Agência em relação a outras Agências Reguladoras Nacionais, ARN; adequar à realidade local instrumentos e práticas de regulação adotadas internacionalmente, bem como as ferramentas de tomada de decisão pelo corpo técnico; otimizar a comunicação entre a Anvisa e outras ARNs, visando um melhor compartilhamento de conhecimento; contribuições para melhoras na Política de Saúde Brasileira; ampliar o acesso da população a produtos e serviços subordinados à Vigilância Sanitária, bem como otimizar esse acesso [12].

Com essas estratégias citadas, fica claro um interesse da Anvisa em caminhar em direção às práticas de convergência e harmonização internacionais, desde sua entrada para o ICH, como Observador, até chegar à eleição como Membro Regulador.

3.2.2 TRAJETÓRIA DA ANVISA NO ICH

Tendo em vista as diversas vantagens da Harmonização Internacional, tais como a minimização de custos e encurtamento de prazos para aceitação e implementação de fármacos, é de interesse das diversas agências regulatórias o ingresso no ICH. Iniciado, em 2009, com o convite para participação no Grupo de Cooperação Global. Em 2014 a Anvisa começa a dar os primeiros passos na direção da implementação de requisitos do Conselho, visando sua entrada neste [13].

O caminho da Anvisa até ser eleita como membro do comitê gestor do ICH é ilustrado na Figura 2.



Figura 2: Linha cronológica da Anvisa no ICH [13]

Para a entrada em cada grupo da estrutura organizacional, deve-se cumprir alguns requerimentos específicos relacionados à posição. Para haver a possibilidade de ser considerado um Membro observador, a autoridade legislativa ou administrativa, órgãos supranacionais e organizações internacionais, iniciativas regionais de harmonização responsáveis pela regulação de produtos farmacêuticos de uso humano devem avaliar como a associação ao Conselho trará benefícios ao mesmo. Faz parte dos direitos dos Observadores, como citado anteriormente, a presença em reuniões da Assembleia, sem participação na votação [7].

Do Membro Regulador é exigida implementação de Guias nível 1 de maneira compulsória; bem como o comprometimento com a implementação dos guias nível 2 em até 5 anos após sua entrada no grupo [7].

Tendo em vista os pontos apresentados, bem como os fatores financeiros envolvidos na entrada de uma agência, é necessário um planejamento a nível nacional e, também, uma maturidade da instituição. Para tanto, o início dos diálogos regulatórios na Anvisa é dado através da Ainte – Assessoria de Assuntos Internacionais [7].

Em 2009, com o convite para participação no Grupo de Cooperação Global, GCG, e a expertise adquirida no mesmo, a Anvisa observou que as vantagens dessa participação eram poucas comparadas às oportunidades que participar das decisões tomadas pelo ICH trariam. Para tanto, seria necessário caminhar na direção de garantir uma cadeira como Membro Regulador do Conselho [7].

Em 2015 aconteceu o aceite formal como Membro Observador, e a Anvisa iniciou sua participação nas Assembleias. Como o objetivo era o título de Membro Regulador, a discussão interna caminhou para a Anvisa alcançar este objetivo em

2016. Como todos os Guias necessários ainda não tinham sido implementados, as etapas para implementação destes iniciaram a partir deste ano. Ainda em 2016 há um vislumbre de proposta de ingresso ao Comitê Gestor com um plano que só viria a ser aprovado em julho de 2019 pela Diretoria Colegiada da Anvisa e, em novembro do mesmo ano, pelo ICH. Em 2021, o primeiro mandato da Anvisa expirou e, atualmente, a Agência está em seu segundo exercício como Membro do comitê Gestor [7].

3.2.3 IMPLEMENTAÇÃO DOS GUIAS NÍVEIS 1, 2 E 3 PELA ANVISA

A estrutura do ICH prevê guias em quatro grandes grupos e três níveis: Qualidade (Q), Segurança (S), Eficácia (E) e multidisciplinares (M). Sendo Guias nível 1: Q1, Q7 e E6(R1); nível 2: E2A, E2B, E2D, M1 e M4; e os demais, nível 3 [7, 14]. Os Guias nível 1 se subdividem em três grandes assuntos principais: Estabilidade (Q1), boas práticas de fabricação (Q7) e Boas Práticas Clínicas (E6). Dentro do Q1 tem-se a divisão listada a seguir:

- Q1A: Teste de estabilidade de novas substâncias e produtos farmacêuticos
- Q1B: Teste de estabilidade: teste de fotoestabilidade de novas substâncias e produtos farmacêuticos
- Q1C: Teste de estabilidade para novas formas de dosagem
- Q1D: Projetos de agrupamento e matrização para testes de estabilidade de novas substâncias e produtos farmacêuticos
- Q1E: Avaliação de dados de estabilidade
- Q1F: Dados de estabilidade do armazenamento para pedidos de registro nas Zonas Climáticas III e IV.

Em 2006 o Comitê entendeu que é mais interessante deixar as condições de armazenamento nas Zonas Climáticas III e IV para as respectivas regiões e para a OMS. Sendo assim, o Guia Q1F foi retirado [15]. A partir do momento em que a Anvisa começa a vislumbrar a possibilidade de participar do ICH como Membro Observador, o cenário nacional de Resoluções de Diretoria Colegiada (RDCs) e Instruções Normativas (INs), começa a ser transformado para a implementação dos Guias nível 1. A seguir serão descritas as alterações, bem como o contexto à época.

3.2.3.1 CAMINHO DA ANVISA COM A IMPLEMENTAÇÃO DOS GUIAS NÍVEL 1:

Até a participação da Anvisa na Assembleia do ICH, as normativas internas que regiam assuntos de estabilidade de substâncias farmacêuticas eram [7]:

- RE 01/2005 – Guia para a realização de estudos de estabilidade [16];
- RDC 45/2012 – Realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos [17];
- RDC 8/2001 - regulamento técnico que institui as boas práticas de fabricação do concentrado polieletrólíticos para hemodiálise – CPHD [18];
- IN 4/2007 – Guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados industrializados [19];
- RE 398/2004 - Guia para realização de estudos de estabilidade [20];

A RE 01/2005 estabelece definições gerais sobre estabilidade: estudo em condições “acelerada” e “longa duração”; definição do prazo de validade e condições de armazenamento para este estudo; seleção de lotes, frequência dos testes. Já a RDC 45/2012 traz resoluções mais detalhadas sobre os tópicos já apresentados na RE 01/2005. Sendo assim, comparando com os Guias Q1, podiam ser considerados os Guias Q1A e Q1E implementados; tendo como correspondência a RE 01/2005 e a RDC 45/2012. Com a participação da Anvisa nas discussões internacionais, observou-se a necessidade de melhorar a clareza e objetividade dos requerimentos; para tanto, optou-se por unir as normativas de maneira a contemplar todos os itens dispostos sobre estabilidade de IFAs e produtos comerciais, os PAs. Através da Consulta Pública 452/2017 foi possível agregar contribuições e caminhar ao encontro dos Guias Q1, estabelecendo, por exemplo, avaliação estatística em todos os estudos de longa duração, estudos de degradação forçada em IFAs; promovendo a harmonização das definições. Essas alterações e discussões culminaram na RDC 318/2019. Vale ressaltar que esses guias são considerados harmonizados com a legislação e normativas brasileiras mesmo tendo alguns itens particulares do Brasil, justificados por sua condição climática e extensão territorial [7, 21].

O Guia Q7 tem equivalência na RDC 69/2014, que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de IFAs, que já cumpria o disposto pelo Guia desde 2014, mesmo que não

integralmente. Essa Resolução nasce da Consulta Pública 14/2012, que contou com contribuições para adoção de conceitos trazidos no ICH Q7 [21,22].

O ICH E6(R1), referência de Boas Práticas Clínicas (BPCs), tem como equivalência um guia publicado no site da Anvisa sobre Boas Práticas Clínicas e está plenamente implementado desde 2019. Anteriormente aos diálogos de harmonização, o que regia as BPCs era a RDC 39/2008, baseada nas diretrizes do Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas, da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Em 2015 essa RDC passou por uma revisão visando maior previsibilidade da avaliação de ensaios clínicos no Brasil e uma maior convergência internacional. Esta, por sua vez, foi baseada em diretrizes de agências como FDA e EMA (*European Medicines Agency*, Europa), Membros Fundadores do ICH; levando essa revisão a uma harmonização regulatória. Até então era possível considerar as diretrizes harmonizadas, porém, em 2016 o ICH E6 passou por uma revisão, virando ICH E6(R1), para adequação com as novas tecnologias emergentes no contexto global. Esse guia já passou por uma nova revisão, E6(R2) e está prevista uma terceira, de maneira a manter o guia relevante à medida em que os novos estudos clínicos e novas tecnologias caminham [21].

3.2.3.2 GUIAS NÍVEL 2:

Para os Guias E2A, E2B e E2D, a equivalência é estabelecida pelas RDCs 09/2015 e 04/2009, que dispõem sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, respectivamente. Para o ICH E2A, ainda se inclui a esta lista, o “Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos” [23, 24, 25].

Já para os Guias multidisciplinares de nível 2, M1 e M4, há a correspondência com a RDC 406/2020, para o M1 e Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD)*¹ para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos, para o M4.

*¹ CTD, Documento Técnico Comum é um dossiê para o registro de medicamentos para uso humano. Originalmente foi pensado para utilização na Europa, nos Estados Unidos e no Japão; atualmente, tem sua ideia difundida ao ponto de outros países, através de suas Agências Reguladoras, desenvolverem seu próprio CTD [26]. Como no caso da Anvisa no Brasil, que elaborou o Guia de Organização do Documento Técnico Comum para o Registro de Medicamentos para Uso Humano publicado em 14 de agosto de 2019

Este documento aborda temas como boas práticas relacionadas a procedimentos e métodos que proporcionam adequação dos requisitos exigidos pelas normativas locais. Trata-se de um instrumento regulatório não normativo de caráter de recomendação. Ou seja, traz consigo uma abordagem de sugestão, fazendo com que haja a possibilidade de utilização de outras normas, desde que estas não firam a legislação já estabelecida [27].

Sendo assim, é possível inferir que os guias nível 2 foram implementados a nível nacional até o final de 2020, cumprindo assim, a exigência do ICH para a manutenção e nova possibilidade de pleito da Anvisa como Membro do comitê Gestor.

3.2.3.3 GUIAS NÍVEL 3:

Como não há exigências em relação à implementação dos guias nível 3, não há data limite para tanto. Porém, visando o mercado internacional, é de interesse da Anvisa, a adoção da maior quantidade possível de guias, de todos os níveis, para que haja uma maior harmonização através da equivalência de normativas Anvisa com o ICH.

4. METODOLOGIA

Tendo definido os objetivos, partiu-se de uma busca de históricos de fundação da Anvisa e do ICH, para que fosse possível entender o processo de harmonização da Agência Reguladora Nacional e como isso trouxe consigo um impacto regulatório para o Brasil. Para tanto, foram realizadas buscas na literatura para estruturação das informações relacionadas às entidades envolvidas neste: Anvisa e ICH. Para um melhor detalhamento dos guias e das normativas, foram acessados os websites: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> e <https://www.ich.org/>, que geraram as planilhas que embasaram a análise comparativa.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISE DAS NORMATIVAS DA ANVISA CONTEMPLADAS PELOS GUIAS ICH NÍVEIS 1 E 2.

Através dos dados disponíveis nas tabelas de equivalência do ICH [21], foi possível obter uma correlação entre os guias ICH níveis 1 e 2 e as normativas da Anvisa, como descrito na Tabela 1. Foram utilizados esses guias como recorte, uma vez que, para o atual cargo da Anvisa no ICH, membro do comitê gestor, há uma exigência de implementação destes.

Tabela 1: Correlação guias níveis 1 e 2 e suas correspondências regulatórias no Brasil.

Guia ICH	Status	Referência no Brasil
<i>M1 MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>	Implementado	RDC 406/2020 e IN 63/2020
<i>M4 Q&As (R3) Questions & Answers: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>M4(R4) Organisation Including the Granularity document that provides guidance on document location and paginations</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>M4E Q&As (R4) Questions & Answers: CTD on Efficacy</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>M4E(R2) CTD on Efficacy</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>M4Q Q&As (R1) Questions & Answers: CTD on Quality</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>M4S Q&As (R2) Questions & Answers: CTD on Safety</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>M4S(R2) CTD on Safety</i>	Implementado	Guia para a Organização do Documento Técnico Comum

		(CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos
<i>Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Implementado	RDC 318/2019
<i>Q1B Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Implementado	RDC 318/2019
<i>Q1C Stability Testing for New Dosage Forms</i>	Implementado	RDC 318/2019
<i>Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Implementado	RDC 318/2019
<i>Q1E Evaluation of Stability Data</i>	Implementado	RDC 318/2019
<i>Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients</i>	Implementado	RDC 69/14
<i>Q7 Q&As Questions and Answers: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients</i>	Implementado	Perguntas & Respostas: RDC 69/14 - Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos
<i>E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting</i>	Implementado	Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos, 2016 e RDC 09/2015
<i>E2B(R3) Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)</i>	Implementado	RDC 09/2015 e RDC 04/2009
<i>E2B(R3) Q&As Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports</i>	Em processo de implementação	RDC 09/2015 e RDC 04/2009
<i>E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting</i>	Implementado	RDC 09/2015 e RDC 04/2009
<i>E6(R2) Good Clinical Practice (GCP)</i>	Implementado	Nota no <i>site</i> da Anvisa

Como pode ser observado na Tabela 1, a maioria das normativas já estava em vigor quando a Anvisa foi eleita pela primeira vez para o cargo atual. Porém, não há um parâmetro de atualização destes dados nas páginas do ICH. Para uma avaliação sobre o status das normativas, foi realizada uma nova comparação, exposta na Tabela

2. Desta vez, utilizando como base os dados disponíveis na página da Anvisa no *site* eletrônico do Governo Federal [28]*²

Tabela 2: Normativas da Anvisa expostas nas tabelas do ICH e seu status atual.

Normativa Anvisa	Status	Normas que alteram ou revogam a normativa
RDC 406/2020	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 718/2022
IN 63/2020	Vigente	-
RDC 318/2019	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 731/2022
RDC 69/2014	Revogado	Revogada pela RDC 654/2022
RDC 09/2015	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 205/2017; Alterada pela RDC 449/2020; Alterada pela RDC 573/2021
RDC 04/2009	Vigente	-

Pode-se observar que a RDC 718/2022, que dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos, promove uma pequena alteração na 406/2020. Apenas seu inciso III do artigo 50 foi revogado [29].

A RDC 731/2022, que dispõe sobre a melhora da técnica legislativa e revogação de normas inferiores a Decreto editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, componentes da quinta etapa de consolidação, também promove uma pequena modificação na RDC 318/2019 através da revogação do artigo 113 [30].

A RDC 654/2022 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos é, dentre as acima listadas, a que promove maiores alterações uma vez que ela revoga a RDC 69/2022 [31].

A RDC 205/2017 aborda um outro âmbito de assuntos. Ela estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico

*² Para maiores consultas a respeito das alterações, observar "Anexo 1" com as mudanças destacadas em amarelo. As normativas revogadas não foram anexadas por não estarem mais em vigor.

ou prevenção de doenças raras e, também, não promove alterações tão significativas assim. Aliada à RDC 449/2020, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e a RDC 573/2021, alteram a RDC 09/2015. Como estas abrangem uma fatia do mercado farmacêutico destinado a produtos relacionados a doenças raras, pode-se entender que representam mudanças de menor impacto no mercado como um todo, uma vez que esse nicho não pode ser considerado representativo do ponto de vista geral [32, 33 e 34].

A partir disso, encaminha-se para uma análise mais direcionada aos guias nível 3, no qual estão inseridos todos os guias ainda não contemplados. Os guias de Eficácia nível 3 são contemplados pelas RDCs 413/2020, 09/2015, 04/2009, 55/2010, 200/2017 e 26/2014 e pela IN 14/2009, como descrito na Tabela 3 [28].

Tabela 3: Status das RDCs correspondentes aos guias ICH de eficácia nível 3

Normativa Anvisa	Status	Normas que alteram ou revogam a normativa
RDC 04/2009	Vigente	-
IN 14/2009	Revogada	Revogada pela RDC 406/2020
RDC 55/2010	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 187/2017; Alterada pela RDC 406/2020
RDC 26/2014	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 66/2014; Alterada pela RDC 105/2016; Alterada pela RDC 106/2016; Alterada pela RDC 235/2018; Alterada pela RDC 317/2019
RDC 09/2015	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 205/2017; Alterada pela RDC 449/2020; Alterada pela RDC 573/2021
RDC 200/2017	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 317/2019; Alterada pela RDC 361/2020; Alterada pela RDC 406/2020
RDC 413/2020	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 710/2022

Já os guias Multidisciplinares nível 3 são contemplados pelas RDCs 53/2015, 359/2020, 37/2011 e pelo Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos, como pode ser observado na Tabela 4 [28].

Tabela 4: *Status* das RDCs correspondentes aos guias ICH multidisciplinares nível 3

Normativa Anvisa	Status	Normas que alteram ou revogam a normativa
RDC 37/2011	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 675/2022
RDC 53/2015	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 171/2017
RDC 359/2020	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 513/2021

No caso dos guias de Segurança nível 3, existe a correspondência com o Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos e com a RDC 413/2020; ambos já abordados anteriormente.

Para os guias nível 3 de Qualidade, pode-se listar a correspondência com as RDCs 301/19, 359/2020, 361/2020, 318/2019, 166/2017, 413/2020, 53/2015, 49/2010, 69/2014; como pode ser observado na Tabela 5 [28].

Tabela 5: *Status* das RDCs correspondentes aos guias ICH de qualidade nível 3

Normativa Anvisa	Status	Normas que alteram ou revogam a normativa
RDC 49/2010	Revogada	Revogada pela RDC 298/2019
RDC 69/2014	Revogada	Revogada pela RDC 654/2022
RDC 166/2017	Vigente	-
RDC 301/2019	Revogada	Revogada pela RDC 658/2022
RDC 318/2019	Vigente com alterações	Alterada pela RDC 731/2022
RDC 361/2020	Vigente	-

Pode-se destacar a revogação da RDC 301/2019 como a mais relevante, uma vez que abarca diversos nichos do mercado farmacêutico.

5.2 ALTERAÇÕES DA RDC 301/2019 PARA RDC 658/2022

Pode-se declarar que, com a revogação da RDC 301/2019 e a promulgação da RDC 658/2022, é estabelecido um novo Marco Regulatório para as BPF de medicamentos. Essa alteração ocorreu de maneira precoce, um tanto inesperada pelos *players* do setor, à medida que a normativa anterior era do ano de 2019 e a

revogação ocorreu apenas 3 anos depois. Porém, ela acontece por conta da entrada da Anvisa no PIC/S, o *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* [38].

Esse movimento em direção ao PIC/S também pode ser entendido como um movimento de harmonização internacional, uma vez que os guias PIC/S também têm como referência Guias ICH. Um exemplo claro é no Guia de PIC/S de Boas Práticas de Fabricação que cita o guia ICH Q9 (guia de gerenciamento de riscos). Logo, pode-se inferir, considerando a implementação de parâmetros internacionais, que a revisão da resolução de BPF da Anvisa é muito vantajosa na jornada da harmonização internacional [38].

As alterações vieram com uma ideia mais geral em relação ao gerenciamento de riscos; não se traz mais a ideia de gestão da qualidade, mas sim um sistema da qualidade, levando a análise para uma visão mais global dos processos, mais focada na prevenção e contenção de danos que nas correções [38].

Além do sistema da qualidade, pode-se ressaltar uma outra preocupação da nova legislação: a contaminação cruzada. Esse tópico já era ressaltado na RDC 301, porém, agora, é visto de maneira integrada ao SQF (Sistema de Qualidade Farmacêutico). As medidas que levam à contenção da contaminação cruzada, devem ser proporcionais aos riscos analisados no gerenciamento [38].

Um ponto diferente das normativas anteriores é indicado, principalmente, nos artigos 8, 256 e 257, onde são citados os “Atributos Críticos de Qualidade”; que se referem à maneira adequada de fazer a amostragem para análise de produtos. Mais uma vez se observa a relevância do Gerenciamento de Riscos, uma vez que, caso haja qualquer desvio do critério de amostragem, este deve ser avaliado e investigado de acordo com o gerenciamento feito pelo SQF [38].

Tendo em vista todas as alterações descritas, para adequação regulatória, se faz necessária uma análise completa de todo Sistema de Gestão da Qualidade para que se possam ver os gargalos e sejam realizados ajustes [38].

5.3 AVALIAÇÃO DO MERCADO

A matriz SWOT tem a intenção de fazer uma breve análise de mercado farmacêutico nacional com a entrada da Anvisa no ICH através de suas forças, fraquezas, oportunidades e ameaças. Na Tabela 6, pode-se observar a análise SWOT realizada para esse segmento do mercado.

Tabela 6: Análise SWOT para o mercado farmacêutico nacional com a entrada da Anvisa.

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none"> - Participação regulatória internacional - <i>Status</i> internacional 	<ul style="list-style-type: none"> - Custos de adaptação e de manutenção - Extensão territorial prejudicando controle e comunicação - Necessidade de adaptação e revisão das resoluções e instruções normativas
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Entrada facilitada em mercados internacionais - Melhoria nos diálogos e intercâmbio com países membros e observadores do ICH - Ponto de destaque na América do Sul frente aos outros países - Intercâmbio intelectual e cursos de capacitação oferecidos pelo ICH 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de adaptação e revisão das resoluções e instruções normativas - Custos com deslocamento dos colaboradores até as reuniões

Como forças pode-se destacar que a participação na construção dos guias possibilita moldar um pouco estes ao contexto e às características nacionais. O “status” internacional, promovido pela harmonização, também se enquadra com uma força à medida que, tanto a Anvisa quanto as empresas que estão submetidas às suas regras, têm reconhecimento internacional.

Em contrapartida, como fraquezas pode-se destacar o custo de adaptação e de manutenção gerado pelas adequações que a indústria nacional precisa passar a partir das revisões de RDCs e INs, como por exemplo melhorias no Sistema de Gestão da Qualidade exigidos pela RDC 658/2022; a extensão territorial como um gargalo para o controle da adequação às normas. Todas essas decorrentes de revisões e reformulações realizadas nas normativas. Essa necessidade gera um custo intelectual alto, uma vez que deverão ocorrer novas consultas públicas e novas adequações legislativas. Sendo assim, também pode-se colocar a adequação normativa como uma ameaça. Ainda neste tópico, destaca-se também o custo que a Anvisa tem

periodicamente com deslocamento e acomodação dos servidores para as reuniões dos grupos de trabalho e para as Assembleias do ICH.

Contudo, vislumbra-se grandes oportunidades com o movimento de harmonização. Sendo elas: entrada melhor e mais facilitada de produtos farmacêuticos e medicinais em outros mercados, uma vez que estarão adequados aos padrões internacionais, tanto para os brasileiros, quanto para estrangeiros entrarem no mercado brasileiro em menos tempo; melhorias no diálogo e no intercâmbio de conhecimento internacionais, enriquecendo assim o capital imaterial tanto das Agências, em destaque a Anvisa, quanto das indústrias locais. Pode-se destacar como outro promotor de enriquecimento de capital imaterial, os cursos e capacitações promovidos pelo próprio ICH.

Uma particularidade da Anvisa e do mercado farmacêutico e farmoquímico brasileiro em relação aos de outros países é que, no bloco econômico, no caso o Mercosul, a Anvisa é a única agência com participação como membro do ICH. Isso joga um holofote no Brasil, por ser considerado o único país com mercado e agência harmonizados com a discussão e exigências internacionais.

O Brasil foi o primeiro país latino-americano a fazer parte do ICH como membro. Neste mesmo ano, Cuba, México e Colômbia integraram o Conselho apenas como Observadores. As recomendações e os Guias estabelecidos pelo ICH sempre foram considerados de grande importância para as Agências Sanitárias da América Latina; porém, foi a partir dos movimentos realizados em 2016 que os demais países e suas respectivas Indústrias Farmacêuticas começaram a se movimentar mais vigorosamente no sentido da Harmonização Internacional [35].

Atualmente, dentre os latino-americanos, a Anvisa ocupa uma posição de maior relevância como membro do comitê gestor. O Brasil, também ocupa uma posição de referência por apresentar a legislação e o mercado mais harmonizado; ou seja, sua legislação abrange a maior quantidade de Guias ICH [35]

É possível identificar que os guias com menor adesão da América Latina são os relacionados a Qualidade e Controle. O fato de o Brasil possuir todos os guias de níveis I e II pelo menos parcialmente implementados, se mostra como uma ótima oportunidade frente ao mercado internacional, pois tal fato faz com que a burocracia

de entrada e comércio de produtos farmacêuticos seja muito reduzida em comparação a outros países do mesmo continente. Diminuindo a burocracia, também se reduz tempo e custo. Pode-se concluir, portanto, que o Brasil, com a harmonização, se coloca internacionalmente em uma posição mais vantajosa para o intercâmbio de informação, serviços e produtos.

Para ilustrar as oportunidades para empresas brasileiras que foram previamente descritas, escolheu-se o cenário da expansão da empresa *NanoBusiness* para o mercado britânico.

5.4 ESTUDO DE CASO DE UMA EXPANSÃO DE ATUAÇÃO DA EMPRESA NANOBUSINESS NO MERCADO BRITÂNICO.

A *NanoBusiness* é uma empresa brasileira que desde 2008 presta serviços de desenvolvimento e análises relacionados à química no estado sólido. Para tanto, conta com laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos (Reblas/ Anvisa), atuando de acordo com as resoluções da própria Anvisa e a norma internacional ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017*³, com escopo determinado pelas análises de polimorfismo por difração de raios-x. De maneira complementar, oferece uma lista de serviços que contribuem no controle de qualidade das Indústrias Farmacêutica e Farmoquímica. Para tanto, conta com uma lista de técnicas tais como: calorimetria diferencial de varredura, distribuição de tamanho de partícula, termogravimetria, espectrometria de absorção atômica, microscopia óptica. Presta, ainda, serviços de consultoria, desenvolvimento e validação de métodos [36].

Visando a expansão de sua atuação internacional para o mercado britânico, a partir de uma oportunidade gerada pelo governo inglês, deve-se avaliar a adequação do sistema de qualidade da empresa às exigências impostas pela MHRA, à luz do ICH. Para tanto, parte-se de uma análise comparativa dos guias ICH implementados, ou em processo de implementação, nas agências em questão, como se observa na Tabela 7.

*³ O presente documento fornece as orientações a respeito dos requisitos da ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017, visando facilitar a sua implementação pelos laboratórios de ensaio, calibração e que realizam amostragem associada com ensaio ou calibração subsequente, bem como a sua avaliação pelos avaliadores e especialistas da Cgcre" [37].

Tabela 7: Comparação do nível de implementação dos guias ICH pela Anvisa e MHRA.

Guia ICH	Anvisa	MHRA	Observações
Q1	Implementado	Implementado	-
Q2	Implementado	Implementado	-
Q3	Parcialmente implementado	Parcialmente implementado	Q3C não implementado por ambas, Q3D em processo de implementação pela Anvisa, não implementado pela MHRA
Q4	Parcialmente implementado	Implementado	Anexos 1, 2, 4, 11 e 12 não implementados, Anexos 5, 6, 7, 9 em processo de implementação
Q5	Implementado	Implementado	-
Q6	Implementado	Implementado	-
Q7	Implementado	Implementado	-
Q8	Implementado	Implementado	-
Q9	Implementado	Implementado	-
Q10	Implementado	Implementado	-
Q11	Implementado	Implementado	-
Q12	Em processo de implementação	Não implementado	-
E1	Implementado	Implementado	-
E2	Parcialmente implementado	Implementado	Itens B, C (perguntas e respostas) e F em processo de implementação pela Anvisa
E3	Implementado	Implementado	-
E4	Implementado	Implementado	-
E5	Implementado	Implementado	-
E6	Implementado	Implementado	-
E7	Implementado	Implementado	-

E8	Parcialmente implementado	Sem dados	Item R1 parcialmente implementado pela Anvisa
E9	Parcialmente implementado	Implementado	Item R1 parcialmente implementado pela Anvisa
E10	Implementado	Implementado	-
E11	Implementado	Implementado	-
E14	Implementado	Implementado	-
E15	Não implementado	Implementado	-
E16	Implementado	Implementado	-
E17	Implementado	Implementado	-
E18	Implementado	Implementado	-
E19	Implementado	Sem dados	-
M1	Implementado	Implementado	-
M3	Implementado	Implementado	-
M4	Implementado	Implementado	-
M7	Implementado	Implementado	-
M8	Em processo de implementação	Sem dados	-
M9	Parcialmente implementado	Implementado	Item de perguntas e respostas não implementado pela Anvisa
M10	Em processo de implementação	Não implementado	-
S1	Parcialmente implementado	Implementado	Item B (R1) não implementado pela Anvisa
S2	Implementado	Implementado	-
S3	Parcialmente implementado	Implementado	Item A de perguntas e respostas não implementado pela Anvisa
S4	Implementado	Implementado	-
S5	Parcialmente implementado	Implementado	Item R3 não implementado pela Anvisa

S6	Implementado	Implementado	-
S7	Implementado	Implementado	-
S8	Não implementado	Implementado	-
S9	Implementado	Implementado	-
S10	Não implementado	Implementado	-
S11	Não implementado	Implementado	-

De acordo com o exposto acima, pode-se inferir que não são grandes as diferenças entre os guias implementados no Brasil, comparativamente aos implementados no Reino Unido. Tal fato já é esperado, uma vez que as Agências Regulatórias de ambos os países são membros reguladores do ICH, ou seja, cumprem os mesmos requisitos de adoção de guias.

Como todos os guias de nível 1 e 2 estão implementados pela Anvisa e pelo MHRA, parte-se, então, para uma análise dos guias parcialmente ou em processo de implementação pela Agência brasileira, avaliando os assuntos possivelmente aplicáveis à empresa, já que estes podem configurar gargalos para a *NanoBusiness*. Como esta é fiscalizada pela Anvisa, observa-se que, de todos os guias implementados, os adequados à realidade da empresa são adotados por meio de procedimentos em seu SGQ. É válida, então, a breve análise da adequação dos guias ainda não implementados pela Anvisa à *NanoBusiness*, conforme Tabela 8. Para esta análise foram desconsiderados os itens de perguntas e respostas não implementados por não se adequarem à realidade da empresa [21].

Tabela 8: Assuntos abordados nos guias parcialmente implementados pela Anvisa.

Guia ICH	Assunto do Guia	Anvisa	MHRA	Aplicável à empresa?
Q3 - Impurezas	B(R2) - Impurezas em novos produtos farmacêuticos	Em processo de implementação	Implementado	Sim
	C(R8) - Guia para solventes residuais	Não implementado	Sem dados	Sim

	D - Guia para impurezas elementares	Em processo de implementação	Sem dados	Sim
Q4 - Farmacopeias	Anexo 1 – cinzas / resíduo por ignição	Não implementado	Implementado	Sim
	Anexo 2 – Capítulo geral do teste de volume extraível de preparações parental	Não implementado	Implementado	Sim
	Anexo 4 – Capítulo geral do exame microbiológico de produtos não estéreis	Não implementado	Implementado	Não
	Anexo 5 – Capítulo geral do teste de desintegração	Em processo de implementação	Implementado	Sim
	Anexo 6 – Capítulo geral do teste de uniformidade de dose	Em processo de implementação	Implementado	Sim
	Anexo 7 – Capítulo geral do teste de dissolução	Em processo de implementação	Implementado	Sim
	Anexo 9 – Capítulo geral do teste de friabilidade dos comprimidos	Em processo de implementação	Implementado	Sim
	Anexo 12 – Capítulo geral do teste de peneiramento	Não implementado	Implementado	Sim
	Anexo 13 – Capítulo geral sobre densidade aparente e densidade compactada em pós	Não implementado	Implementado	Sim
	E2 – Farmacovigilância	F – Relatório de atualização de segurança de desenvolvimento	Em processo de implementação	Implementado
E8(R1) - Estudos clínicos	Considerações gerais para estudos clínicos	Em processo de implementação	Implementado	Não
E9(R1) – Estudos clínicos	Princípios estatísticos para estudos clínicos	Em processo de implementação	Implementado	Não
S1 – Estudos de carcinogenicidade	B(R1) - Estudos de carcinogenicidade de produtos farmacêuticos	Não implementado	Implementado	Não

S5 – Toxicologia reprodutiva	(R3) - Diretriz sobre detecção de toxicidade à reprodução para produtos farmacêuticos humanos	Não implementado	Implementado	Não
------------------------------	---	------------------	--------------	-----

Observando as Tabelas 7 e 8, pode-se declarar que são pequenos os obstáculos para a entrada da empresa *NanoBusiness* no mercado britânico. Para avaliar se algum desses guias não implementados pela Anvisa, considerados aplicáveis no cenário escolhido, são contemplados pelo SGQ da empresa, chegou-se à Tabela 9.

Tabela 9: Referências dos guias ICH no SGQ da *NanoBusiness*.

Guia ICH	Assunto do Guia	Referência <i>NanoBusiness</i>
Q3 - Impurezas	B(R2) - Impurezas em novos produtos farmacêuticos	Não possui
	C(R8) - Guia para solventes residuais	POP (SQC)
	D - Guia para impurezas elementares	POP (SQC)
Q4 - Farmacopeias	Anexo 1 – cinzas / resíduo por ignição	POP (SQC)
	Anexo 2 – Capítulo geral do teste de volume extraível de preparações parental	Não possui
	Anexo 5 – Capítulo geral do teste de desintegração	Não possui
	Anexo 6 – Capítulo geral do teste de uniformidade de dose	Não possui
	Anexo 7 – Capítulo geral do teste de dissolução	Não possui
	Anexo 9 – Capítulo geral do teste de friabilidade dos comprimidos	Não possui
	Anexo 12 – Capítulo geral do teste de peneiramento	Não possui
	Anexo 13 – Capítulo geral sobre densidade aparente e densidade compactada em pós	Não possui

O guia Q3 traz consigo diversas disposições sobre itens relacionados à impurezas para avaliação em produtos farmacêuticos. São recomendados os procedimentos analíticos além da classificação dos tipos de impurezas e do limite de aceitação de cada uma [21].

Como observado na Tabela 9, o guia referente a análises de impurezas, pode ser considerado contemplado pela *NanoBusiness* através do procedimento de Caracterização de Substância Química - POP (SQC). Este procedimento se refere ao “conjunto de ensaios que garante, inequivocamente, a autenticidade e qualidade da substância, no que se refere à sua identidade, pureza, teor e potência, devendo incluir dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância.” Para a caracterização são utilizadas diferentes técnicas analíticas, dentre as quais pode-se citar: ICP ou AAS, para impurezas elementares; CG-FID, para solventes residuais.

O guia Q3B(R2) dispõe sobre os mesmos elementos já citados, porém de maneira mais específica para novos produtos farmacêuticos. Por se tratar de novos produtos, existe a necessidade de alguns testes específicos, tais como testes para produtos de degradação.

Atualmente, a *NanoBusiness* não possui procedimentos que orientem especificamente sobre os itens dispostos no guia Q3B(R2), nem nos guias Q4 não implementados pela Anvisa - com exceção do anexo 1 que tem sua referência também no POP(SQC) através da análise de TGA. Porém, por se tratarem de guias farmacopeicos, podem ser de simples implementação no sistema. Como a farmacopeia brasileira não tem, até dezembro de 2022, adotadas as referências a todos os anexos do guia Q4, para que a empresa possa os ter como referência em procedimentos, é interessante utilizar como referência a *British Pharmacopoeia* - BP.

6. CONCLUSÃO

Tendo em vista todos os fatores explicitados neste, pode-se concluir que o processo de harmonização é muito favorável, tanto para agências regulatórias, por promover o intercâmbio de informações, de conhecimento, quanto para empresas, por facilitar e otimizar os processos de atuação destas em diversos países, e até mesmo de distribuição de produtos farmacêuticos.

Pode-se inferir, também, que existem custos associados ao processo de harmonização tanto para o mercado farmoquímico nacional quanto para a própria Anvisa, mas que a possibilidade de ganhos e oportunidades de desenvolvimento superam estes gargalos.

Observou-se, ainda, que, por ser membro regulador do ICH, a Anvisa pode ser considerada atualmente uma agência com a harmonização adequada a nível internacional de acordo com o ICH, uma vez que tem todos os guias nível 1 e 2 exigidos implementados e está em processo de implementação dos guias nível 3. Comparando com a Agência Reguladora britânica, também membro regulador do ICH, se observa uma grande equivalência em termos de adoção de guias, mesmo que a MHRA tenha mais deles implementados. Tal fato, possivelmente se deve à história de cada uma dessas agências: Anvisa vindo de um caminho de harmonização iniciado em 2014 e MHRA com um processo mais estruturado, uma vez que, até 2020 o Reino Unido fazia parte da União Europeia, que tem como Agência a EMA, *European Medicines Agency*, submissa à EC, *European commission* que é membro fundador do ICH. Ou seja, por ter feito parte de um grupo que estava submetido a um dos membros fundadores do ICH, o Reino Unido possui uma estrutura de harmonização mais robusta comparativamente ao Brasil.

Através do recorte feito para a *NanoBusiness*, fica evidente a grande vantagem que este processo traz para empresas brasileiras. Através de poucos ajustes, tais como a implementação de procedimentos internos desenvolvidos utilizando como referência a *British Pharmacopoeia*, pode-se abranger os guias ICH ainda não contemplados pelas normativas e pela Farmacopeia Brasileira. Porém, mesmo com esses pontos ainda não plenamente adotados, este fato não pode ser considerado um impeditivo regulatório para a atuação da *NanoBusiness* no mercado britânico, uma

vez que se trataria apenas de uma adaptação do escopo de trabalho. Os guias que, a princípio poderiam gerar gargalos a este processo, seriam os ligados ao SGQ da empresa, uma vez que influenciam em todo serviço prestado por ela, e até na autorização para trabalho. Porém, a *NanoBusiness* segue as normas previstas pela Anvisa, incluindo a RDC 658/2022, que está ligada diretamente ao SGQ, fazendo com que todos os requisitos mínimos sejam cumpridos. Pode-se concluir, portanto, que não existem restrições dentro do cenário do ICH.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CASTRO, Ramón Peña. Globalização. **Dicionário da Educação Profissional em Saúde**, 2009. Disponível em: <<https://www.sites.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/glo.html>>. Acesso em: 20 de outubro de 2022.
- [2] Matta, G.C. A Organização Mundial da Saúde: do controle de epidemias à luta pela hegemonia. *Trabalho, Educação e Saúde*, v. 3, n. 2, p. 371 – 396, 2005.
- [3] UNICEF. Declaração Universal dos Direitos Humanos. Brasília (DF): Escritório da Representação do UNICEF no Brasil. Disponível em: <<https://www.unicef.org/brazil/declaracao-universal-dos-direitos-humanos>>. Acesso em: 18 de outubro de 2022.
- [4] WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Global Health Observatory, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/world-health-statistics#tab=tab_1doi:10.14512/gaia.28.2.1>. Acesso em: 18 de outubro de 2022.
- [5] ICH, Harmonisation for better health. Overview of ICH, 2022. Disponível em: <https://admin.ich.org/sites/default/files/2022-11/OverviewOfICH_2022_1129_0.pdf>. Acesso em: 10 de novembro de 2022.
- [6] ICH, Harmonisation for better health. High-Level principles for ICH Patient Stakeholder Engagement. Novembro de 2022.
- [7] MUNEKATA, Igor Rocha. Ingressos da ANVISA no *International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH)* e seu impacto nas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, 2020.**
- [8] ICH, Harmonisation for better health. Management Committee. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/management-committee>> . Acesso em: 10 de novembro de 2022.
- [9] ICH, Harmonisation for better health. Coordinators. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/coordinators>> . Acesso em: 10 de novembro de 2022.

- [10] ICH, Harmonisation for better health. Working Groups. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/working-groups>> . Acesso em: 10 de novembro de 2022.
- [11] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acaoainformacao/institucional>>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.
- [12] PEREIRA, Patrícia Oliveira. Análise da Atuação Internacional da Anvisa na Perspectiva de seu corpo técnico e gerencial. **ENSP – PPGSP – Dissertações de Mestrado Profissional.** Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/14410/ve_Patr%c3%adcia_Oliveira_ENSP_2014?sequence=1&isAllowed=y
- [13] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/arquivos/apresentacao-ccreg-dialogos-regulatorios-internacionais-ich.pdf/view>>. Acesso em: 16 de novembro de 2022.
- [14] ICH, Harmonisation for better health. ICH GUIDELINES. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/ich-guidelines>> . Acesso em: 10 de novembro de 2022.
- [15] ICH, Harmonisation for better health. Quality Guidelines. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>> . Acesso em: 12 de novembro de 2022.
- [16] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001_29_07_2005.html>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.
- [17] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045_09_08_2012.html>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.
- [18] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0008_02_01_2001.html>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.

[19] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<
<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=77010>>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.

[20] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0398_12_11_2004.html>.
Acesso em: 18 de novembro de 2022.

[21] ICH, Harmonisation for better health. ICH Guideline Implementation. Disponível em: <
<https://www.ich.org/page/ich-guideline-implementation>>. Acesso em: 10 de novembro de 2022.

[22] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<
http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3637364/RDC_69_2014_.pdf/4e1c3d6d-120f-4801-b06f-cff4b242bbd0>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.

[23] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Material para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. Disponível em:<
<https://www.gov.br/anvisa/pt-r/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/manual-para-notificacao-de-eventos-adversos-e-monitoramento-de-seguranca-em-ensaios-clinicos-1a-edicao.pdf>>. Acesso em: 22 de novembro de 2022.

[24] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html>.
Acesso em: 22 de novembro de 2022.

[25] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em:<
http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf>.
Acesso em: 22 de novembro de 2022.

[26] JORDAN, Debbie. An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier. The European Medical Writers Association. VOL. 23 N. 2, 2014.

[27] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos. Disponível em: <
<https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/91575/files/Guia%20CTD.pdf>>.
Acesso em: 22 de novembro de 2022.

[28] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/gestao-do-estoque>>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[29] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_718_2022_.pdf/caa81352-b1ec-4856-b7bb-dc328dc2dcb9>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[30] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: < http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6463498/RDC_731_2022_.pdf/1e0af105-b7fa-470d-b7dc-8f5f4c34cb5f>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[31] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: <<https://organex.com.br/wp-content/uploads/2022/04/RDC-654-2022-BPF-IFA.pdf>>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[32] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Resolução RDC nº 573, 29 de outubro de 2021. Disponível em: < <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-573-de-29-de-outubro-de-2021-356219368>>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[33] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: < <https://abracro.org.br/wp-content/uploads/2020/12/RDC-449-15Dez2020.pdf>>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[34] ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf>.

Acesso em: 26 de novembro de 2022.

[35] SILVA, Gladys; CABELLO, Juliana Rahal; GABAN, Tatiana. *Overview of ICH guidelines acceptance in Latin America*. **Sindusfarma**, Novembro de 2018.

[36] NANOBUSINESS. Informação e Inovação. Brasília (DF): Escritório Representante no Rio de Janeiro. Disponível em: < <https://nanobusiness.com.br/a-nanobusiness/quem-somos>> .

Acesso em: 8 de dezembro de 2022.

[37] INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Orientações gerais sobre os requisitos da ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017. Disponível em:

<http://www.inmetro.gov.br/credenciamento/eventos-cgcre/13-14-15Workshop/00-DOQ-CGCRE-087_rev_00_-

Orientacoes gerais sobre os requisitos da ABNT NBR ISO IEC 17025 2017.pdf
f>. Acesso em: 5 de dezembro de 2022.

[38] GUELFÍ, Barbara. Saiba as diferenças entre a RDC 658 X RDC 301 e como adaptar o seu negócio. Disponível em: < <https://conteudo.kivalitaconsulting.com/e-book-rdc-658>> Acesso em 30 de novembro de 2022.

ANEXO 1



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010

(Publicada no DOU nº 241, de 17 de dezembro de 2010)

Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº- 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 13 de dezembro de 2010,

adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

Seção II

Definições

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I – alérgenos: são substâncias, geralmente de origem protéica, presentes em animais ou vegetais, capazes de induzir uma resposta IgE e/ou uma reação de alérgica do tipo I;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II – anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas;

III – atividade biológica: é a habilidade específica ou capacidade do produto atingir um efeito biológico definido;

IV – biomedicamentos: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;

V – comparabilidade: é a comparação científica, no que diz respeito a parâmetros não-clínicos e clínicos em termos de qualidade, eficácia e segurança, de um produto biológico com um produto biológico comparador, com o objetivo de estabelecer que não existam diferenças detectáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos;

VI – contaminantes: são impurezas indesejadas de natureza química, microbiológica ou de corpos estranhos, introduzidos nas matérias-primas ou produtos intermediários durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

VII – dossiê completo: é o conjunto total de documentos apresentados à Anvisa para demonstração dos atributos de qualidade, segurança e eficácia de um produto biológico. Esse dossiê é composto pela caracterização completa do produto e descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na manufatura do medicamento, além de substanciais evidências de segurança e eficácia clínicas, demonstradas por meio de estudos não-clínicos e clínicos de fases I, II e III;

VIII – embalagem primária: é a embalagem que mantém contato direto com o medicamento;

IX – embalagem secundária: é a embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;

X – hemoderivados: são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XI – impureza: é qualquer componente da substância ativa ou do produto acabado, que não seja a entidade química definida como substância ativa, um excipiente ou outros aditivos do produto acabado;

XII – imunogenicidade: é a habilidade de uma substância ativar uma resposta ou reação imune, tais como o desenvolvimento de anticorpos específicos, respostas de células T, reações alérgicas ou anafiláticas;

XIII – princípio ativo: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

XIV – probióticos: são preparações ou produtos contendo microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro;

XV – produto biológico: é o medicamento biológico não-novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso);

XVI – 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;

XVII – 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;

XVIII – 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;

XIX – 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;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XX – produto biológico novo: é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso);

XXI – 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;

XXII – produto biotecnológico: é o produto farmacêutico, de origem biológica, obtido por processo biotecnológico, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico “in vivo”;

XXIII – soros hiperimunes: são imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microorganismos ou vírus;

XXIV – vacinas: são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s);

XXV – via de desenvolvimento por comparabilidade: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador; e

XXVI – via de desenvolvimento individual: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e dados não-clínicos e clínicos para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto, de acordo com o estabelecido nesta Resolução.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção III

Abrangência

Art. 3º Esta Resolução se aplica aos produtos biológicos novos e produtos biológicos a serem submetidos à análise para concessão de registro.

Art. 4º São produtos biológicos para fins desta Resolução:

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.

V – anticorpos monoclonais;

VI – medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;

~~Art. 5º Esta Resolução não se aplica aos antibióticos e estrógenos conjugados semi sintéticos (anovulatórios), probióticos e alérgenos, sendo estes regulamentados em norma própria.~~

Art. 5º Esta Resolução não se aplica aos antibióticos e estrógenos conjugados semissintéticos (anovulatórios), Soros Hiperimunes, probióticos e alérgenos, sendo estes regulamentados em norma própria. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 187, de 8 de novembro de 2017)**

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 6º Somente os produtos biológicos novos e produtos biológicos registrados na Anvisa, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no País.

Art. 7º Devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, todas as solicitações de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos serão analisadas de acordo com os requisitos estabelecidos nesta Resolução e legislação sanitária vigente.

Art. 8º No momento de protocolar a solicitação de registro, a empresa deve comprovar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente.

Art. 9º A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar 1 (uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica em formato pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

Art. 10. A documentação protocolada deve ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada pelo representante e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deve rubricar todas as páginas do relatório técnico da documentação.

Parágrafo único. A seqüência de páginas numeradas deve estar de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.

Art. 11. A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve organizar a documentação apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução.

Art. 12. Todos os documentos encaminhados à Anvisa, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo o material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa, atendendo à legislação vigente.

Art. 13. Os documentos oficiais em língua estrangeira, apresentados para fins de registro, devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 14. A Anvisa poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto biológico novo ou produto biológico, e/ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança clínica, caso ocorram fatos que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art. 15. O detentor do registro de produto biológico novo ou produto biológico que tenha seu registro caducado ou cancelado somente poderá obter um novo registro do mesmo medicamento se reiniciar os procedimentos necessários para obter o registro do produto biológico novo ou produto biológico, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 16. O registro de produto biológico novo ou produto biológico fabricado em outros países somente poderá ser concedido pela Anvisa se o medicamento estiver registrado e liberado para uso em seu país de fabricação, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Parágrafo único. Excepcionalmente, produtos biológico novo e produto biológico não registrados em seu país de fabricação, mas registrados em outro país por necessidade epidemiológica, poderão ser registrados na Anvisa, após avaliação da documentação apresentada, desde que comprovado o impacto epidemiológico de sua utilização no Brasil.

Art. 17. A empresa, ao protocolar sua solicitação de registro, deve indicar o nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente, do adjuvante e do local de liberação do lote.

Parágrafo único. Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou produto biológico devem cumprir as boas práticas de fabricação, e apresentar o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa.

Art. 18. Todas as indicações terapêuticas solicitadas no registro, para o produto biológico novo ou produto biológico, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro do produto, conforme estabelecido nesta Resolução.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 1º Os estudos clínicos devem ser conduzidos com o produto biológico novo ou produto biológico apresentado para o registro.

§ 2º Os estudos clínicos devem ser aprovados pela autoridade sanitária do país onde se realizou a pesquisa clínica.

§ 3º Todas as pesquisas clínicas conduzidas no Brasil, com produto biológico novo ou produto biológico, devem ter autorização prévia da Anvisa, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 19. A extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicos.

§ 1º Os casos previstos no caput deste artigo serão possíveis depois de demonstrada a comparabilidade em termos de segurança e eficácia entre os produtos.

§ 2º O modelo do teste clínico utilizado para a comprovação da segurança e eficácia deve ser capaz de detectar diferenças potenciais, se existentes, entre os produtos.

§ 3º O mecanismo de ação e receptores envolvidos para as diferentes indicações pretendidas devem ser os mesmos.

§ 4º A segurança e a imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas.

Art. 20. Não será possível a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento individual.

Art. 21. Os relatórios dos estudos clínicos deverão seguir o disposto no “Guia para elaboração de relatórios de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos”, disponível na página eletrônica da Anvisa.

Art. 22. Caso o processo de produção do produto biológico novo ou produto biológico inclua a utilização de substâncias derivadas de animais ruminantes, a empresa solicitante do registro deverá apresentar a documentação de acordo com a legislação vigente para o controle de encefalopatia espongiforme transmissível (EET).

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 23. Excepcionalmente, a empresa poderá requerer o registro de produto biológico novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e com estudos fase III em andamento, desde que seja demonstrada uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença.

§ 1º Se o registro for concedido pela Anvisa, a segurança e eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.

§ 2º Nos casos previstos no caput deste artigo, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I – cronograma de realização e finalização dos estudos clínicos de fase III;

II – resultados preliminares dos estudos clínicos de fase III, caso disponíveis.

§ 3º Os resultados dos estudos clínicos de fase III devem ser apresentados à ANVISA tão logo estejam disponíveis, conforme apontado no cronograma de realização.

Art. 24. A empresa solicitante, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar documentação referente à validação da cadeia de transporte.

Art. 25. Para o registro de produtos biológicos novos, deverá ser apresentado um dossiê completo.

Art. 26. Os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

Art. 27. O produto biológico a ser utilizado como comparador no exercício de comparabilidade deverá ser o produto registrado na Anvisa, cujo registro tenha sido embasado por um dossiê completo.

§ 1º Em caso de comprovada indisponibilidade comercial do produto biológico comparador no mercado nacional e internacional, a eleição do medicamento a ser utilizado no exercício de comparabilidade deverá ser previamente discutida e anuída pela Anvisa.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 2º Na situação prevista no parágrafo anterior, será candidato a comparador o produto biológico novo registrado por outra autoridade regulatória que adote critérios técnico-científicos semelhantes aos da Anvisa e quando haja possibilidade de acesso total e irrestrito às informações de registro para a Anvisa.

§ 3º O mesmo produto biológico comparador deverá ser utilizado em todas as etapas do exercício de comparabilidade.

Art. 28. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade.

Art. 29. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco de acordo com a legislação sanitária vigente.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

Seção I

Documentação para o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos

Art. 30. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá protocolar um processo único, apresentando os seguintes documentos:

I – formulários de petição de registro – FP1 e FP2, devidamente preenchidos;

II – via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbada pelo banco, ou comprovante de isenção quando for o caso;

III – declaração do enquadramento do porte (capacidade econômica) da empresa;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

IV – cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário;

V – cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);

VI – cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia, comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim;

VII – justificativa técnica para o registro do produto;

VIII – cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

IX – cópia do CBPF, emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

X – histórico da situação de registro do produto biológico em outros países, quando for o caso;

XI – cópia do comprovante de registro no país de origem do produto biológico, emitido pela respectiva Autoridade Sanitária competente;

XII – cópia do modelo de bula aprovada pela autoridade sanitária competente do país de origem, acompanhada de tradução juramentada;

XIII – modelos de bula e embalagens primária e secundária, de acordo com a legislação vigente;

~~XIV – dados de farmacovigilância atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável; (Revogado pela Resolução – RDC nº 406, de 22 de julho de 2020)~~

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XV – código de barras (GTIN), para toda(s) a(s) apresentação(ões) ou mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto de acordo com a legislação sanitária vigente;

XVI – cópia do compêndio nacional, internacional ou interno da empresa com a determinação das especificações do produto biológico terminado;

XVII – informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre o controle de EET, quando aplicável;

XVIII – relatório técnico;

XIX – relatório de experimentação terapêutica; e

~~XX – relatório de farmacovigilância.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 406, de 22 de julho de 2020)**

Seção II

Relatório Técnico do Produto Biológico Novo e Produto Biológico

Art. 31. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I – nome e endereço do fabricante e do local de armazenamento do banco de células;

II – nome e endereço de todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

III – nome e endereço do emissor do certificado de liberação dos lotes do produto terminado;

IV – dados gerais sobre o produto:

a) forma farmacêutica e apresentação;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

b) composição 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;

c) funções que cada substância desempenha na fórmula;

d) via(s) de administração;

e) instruções de uso, quando for o caso;

f) indicações, finalidade ou uso a que se destina;

g) contra-indicações;

h) efeitos colaterais;

i) reações adversas;

j) restrições ou cuidados que devem ser considerados;

k) precauções e advertências;

l) interações medicamentosas e alimentares;

m) alteração nos testes laboratoriais;

n) sinais, sintomas e condutas, em caso de superdoses;

o) prazo de validade;

p) cuidados de conservação;

q) temperatura de conservação;

r) temperatura de transporte;

s) especificações do material da embalagem primária e secundária; e

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

t) códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado;

V – histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos);

VI – 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 detalhada de todas as etapas de fabricação do produto biológico, do diluente e do adjuvante;

d) identificação e justificativa para a seleção das etapas críticas do processo de fabricação;

e) descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações;

f) escala de produção em todas as etapas de fabricação, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização;

g) descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado;

h) relatório da validação dos procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;

i) relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação; e

j) validação e justificativa para os reprocessos;

VII – informações sobre o controle de qualidade:

a) descrição de todos os testes de controle de qualidade realizados, desde o princípio ativo até o produto terminado;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

b) descrição dos padrões de referência utilizados;

c) validação de metodologias analíticas de acordo com a legislação sanitária vigente; e

d) referência e justificativa para cada especificação determinada nos testes de controle de qualidade;

VIII – descrição dos cuidados de armazenamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;

IX – descrição dos recipientes e formas de acondicionamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante e condições a serem mantidas para garantir a qualidade dos produtos;

X – validação da cadeia de transporte:

a) qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte e validação dos procedimentos de transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante; e

b) qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte do produto biológico terminado em território nacional;

XI – descrição das soluções, componentes e meios de cultura usados na fabricação do produto biológico;

XII – informações sobre os excipientes:

a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;

b) especificações dos excipientes;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

c) descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com o princípio ativo;

d) estudo demonstrando a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final;

XIII – protocolo e relatório dos estudos de estabilidade de acordo com a legislação sanitária vigente;

XIV – contaminantes e impurezas:

a) caracterização dos contaminantes e impurezas;

b) descrição dos processos envolvidos para diminuição/remoção das impurezas originadas pela decomposição do produto ou pelo processo de fabricação;

c) justificativas para as especificações de impurezas no produto acabado; e

d) avaliação da segurança para agentes adventícios dos materiais de partida de origem biológica; e

XV – descrição e especificações das embalagens primária e secundária.

§ 1º As quantidades de cada substância, necessárias para o atendimento do previsto na alínea b do inciso IV do caput deste artigo, devem ser expressas no sistema métrico decimal ou unidade padrão.

§ 2º Sempre que uma unidade internacional de atividade biológica tiver sido definida pela Organização Mundial da Saúde, esta deve ser utilizada.

§ 3º A empresa solicitante deve apresentar documentação comprobatória do registro do hemoderivado na Anvisa, quando este for parte da composição do produto biológico e, caso o hemoderivado não seja registrado no país, a empresa deverá apresentar documentação conforme disposto nas seções II e III deste capítulo.

§ 4º Deverá ser utilizado padrão de referência internacional, quando disponível.

§ 5º Todas as metodologias de análise adotadas pelo importador devem ser detalhadamente descritas;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 6º Na existência de mais de um local de fabricação do princípio ativo, do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do diluente e do adjuvante, deve ser enviado um relatório comparativo do processo de fabricação e dos produtos fabricados entre os diversos locais, comprovando a manutenção das características do produto.

§ 7º O relatório a que se refere o parágrafo anterior deve conter, além de outras informações, os seguintes documentos:

I - descrição e avaliação das diferenças no processo produtivo entre os locais alternativos de fabricação;

II - estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas e dos parâmetros de segurança e eficácia da molécula; e

III - estudo de estabilidade de acordo com a legislação sanitária vigente, para cada local alternativo de fabricação.

Seção III

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados

Art. 32. Especificamente para os hemoderivados, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar as seguintes informações:

I – declaração da origem do plasma, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado;

II - declaração da origem das pastas utilizadas na produção do hemoderivado;

III - declaração da origem do plasma utilizado para a produção das pastas, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação das pastas;

IV – lista dos centros de coleta de plasma autorizados pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado;

V – lista dos testes sorológicos realizados:

a) em cada unidade de plasma ou de plasmáfereze;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

b) em cada *mini-pool* de plasma, indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmaférese que constitui o *mini-pool*; e

c) no lote de fracionamento (*pool*), indicando o volume médio do lote de fracionamento;

VI – controles sorológicos da bolsa de sangue ou plasma no banco de sangue, no *pool* de fracionamento e no produto terminado, sendo obrigatória a realização de testes para:

a) vírus da imunodeficiência humana – HIV 1 e HIV 2;

b) vírus da hepatite C – HCV;

c) vírus da hepatite B – HBV;

d) antígenos de hepatite B – HBsAg; e

e) sífilis;

VII – descrição dos testes para agentes infecciosos epidemiologicamente importantes no país de origem do plasma, relacionados com as doenças transmissíveis pelo sangue e seus derivados;

VIII – descrição dos testes da reação em cadeia da polimerase (teste de amplificação do ácido nucléico) – PCR (NAT), realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmaférese, em cada *mini-pool* de plasma, e no lote de fracionamento;

IX – validação dos métodos sorológicos e de PCR (NAT) utilizados;

X – relatório com a descrição dos procedimentos de remoção, redução ou eliminação e inativação virais utilizados e suas respectivas validações.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção IV

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Vacinas

Art. 33. Especificamente para as vacinas, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I – relatório com dados sobre as matérias-primas utilizadas, contendo as seguintes informações:

a) descrição das cepas utilizadas, com informação sobre sua origem, identificação, processos de obtenção ou construção, processos de atenuação e certificados de análise, de acordo com o tipo de vacina;

b) descrição dos lotes-semente mestre e de trabalho do vírus e linhagem celular utilizada, incluindo identificação, origem, caracterização, estabilidade, determinação de agentes estranhos/adventícios, controles, métodos utilizados na sua elaboração e frequência de realização dos ensaios;

c) descrição do sistema de bancos de célula mestre e de trabalho, incluindo identificação, certificados analíticos, origem, caracterização, estabilidade, controles em processo, métodos utilizados na sua elaboração, frequência de realização dos ensaios e definição do número de passagens;

d) demonstração de que as características das células se mantêm inalteradas durante os passos empregados na produção;

e) descrição das características do doador original, tais como tecido ou órgão de origem, origem étnica e geográfica, idade, sexo e condição fisiológica geral, para o caso de linhagens de células humanas;

f) descrição das condições do doador original e das características gerais, tais como espécie, linhagem, tecido ou órgão de origem, origem geográfica, idade e sexo, resultados de testes para agentes patogênicos e condição fisiológica para linhagens de células animais;

g) descrição do organismo do qual provém o substrato celular e das características gerais, tais como espécie, linhagem, genótipo, fenótipo,

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

patogenicidade, produção de toxinas, resistência a antibióticos e informações de biossegurança para linhagens de microorganismos;

h) descrição da origem, identificação e apresentação de certificados de qualidade para os ovos embrionados;

i) determinação da idade celular máxima *in vitro*;

j) descrição do processo de fabricação e do controle de qualidade da proteína carreadora;

k) descrição do processo de conjugação e/ou modificação; e

l) descrição do processo de inativação ou detoxificação.

Seção V

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Produtos Biotecnológicos

Art. 34. Especificamente para os produtos biotecnológicos, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar as seguintes informações:

I – descrição dos bancos de células mestre e de trabalho utilizados na fabricação do produto biotecnológico, sendo obrigatória a apresentação de:

a) seqüência do gene clonado;

b) descrição dos métodos de seleção de clones e controle de expressão;

c) descrição do método de inserção do vetor na célula;

d) documentação relacionada à estabilidade genética do vetor na célula hospedeira;

e) descrição da cepa/linhagem da célula hospedeira;

f) determinação da idade celular máxima *in vitro*;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

g) descrição do vetor de expressão usado para o desenvolvimento do banco de células mestre;

h) descrição do sistema de banco de células, identificando o número do lote do banco de célula mestre e de trabalho utilizado para a produção dos lotes clínicos e industriais;

i) descrição das atividades de controle de qualidade e estabilidade durante a produção e estocagem dos bancos de células mestre e de trabalho; e

j) relação e frequência de realização dos testes utilizados para a avaliação da estabilidade dos bancos de células mestre e de trabalho;

II – caracterização da substância ativa, sendo obrigatória a apresentação de:

a) estrutura primária, indicando os sítios de modificações pós-traducionais;

b) estruturas secundária, terciária e quaternária;

c) massa molecular relativa;

d) comparação entre a molécula produzida e a molécula original;

e) caracterização das formas resultantes de modificações pós-traducionais;

f) descrição e justificativa para modificações realizadas na molécula pós-cultivo, quando aplicável;

g) determinação da atividade biológica;

h) determinação do grau de pureza;

i) dados sobre agregados; e

j) determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas;

III - caracterização da substância ativa no produto biológico terminado, sendo obrigatória a apresentação de:

a) estruturas secundária, terciária e quaternária;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

- b) determinação da atividade biológica;
- c) determinação do grau de pureza;
- d) dados sobre agregados; e
- e) determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas.

Seção VI

Relatório de Experimentação Terapêutica

Art. 35. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo, a empresa solicitante deverá apresentar, além do disposto na documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, o relatório completo de todos os estudos não-clínicos, como também os protocolos e relatórios completos dos estudos clínicos, fases I, II e III.

Art. 36. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico a empresa solicitante deverá apresentar, além do disposto na documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, os relatórios completos de todos os estudos não-clínicos e clínicos, conforme disposto nesta Resolução.

CAPÍTULO IV

**DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE
DESENVOLVIMENTO INDIVIDUAL**

Art 37. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento individual, a empresa solicitante deverá apresentar a documentação descrita nas Seções I, II, e VI do Capítulo III desta Resolução.

Parágrafo único. A documentação solicitada no caput deste artigo deverá ser complementada com a documentação descrita na Seção III, IV ou V, de acordo com o produto que se pretende registrar.

Art. 38. Os dados de produção e controle de qualidade deverão atender aos padrões de qualidade já estabelecidos para o produto que se pretende registrar.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 39. A extensão dos estudos não-clínicos poderá ser reduzida, considerando fatores como complexidade da molécula, grau de caracterização da estrutura, extensão da caracterização do grau de impureza do produto, mecanismo de ação do produto, potencial de toxicidade e índice terapêutico.

Art. 40. Os estudos clínicos de fases I e II, quando necessários, não serão obrigatoriamente comparativos.

Art. 41. Os estudos clínicos de fase III serão sempre necessários.

Parágrafo único. Os estudos clínicos de fase III deverão ser comparativos (não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade) em relação ao produto biológico novo, com exceção dos hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica.

Art. 42. Quando disponíveis, os resultados de estudos clínicos de fase IV deverão ser apresentados.

CAPÍTULO V

DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE

Seção I

Documentação para o Registro de Produtos Biológicos

Art. 43. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I – relatório com dados sobre o produto biológico, sendo obrigatórias as seguintes informações:

a) descrição das técnicas analíticas utilizadas para detectar diferenças potenciais entre o produto biológico e o produto biológico comparador; e

b) dados da caracterização biológica e físico-química relacionados aos atributos de qualidade do produto biológico;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II – declaração indicando o nome do produto biológico comparador;

III – declaração com comprovação de que o mesmo produto biológico comparador foi utilizado ao longo dos estudos de desenvolvimento do produto biológico;

IV – informações sobre o sistema de expressão utilizado para a fabricação do produto biológico e produto biológico comparador;

V - comparação das moléculas do produto biológico e produto biológico comparador;

VI – relatórios dos resultados das análises comparativas entre os princípios ativos sempre que necessário;

VII – relatório contendo descrição detalhada das etapas do exercício de comparabilidade, com indicação da capacidade de detectar diferenças nos atributos de qualidade entre o produto biológico e o produto biológico comparador;

VIII – relatórios dos estudos de estabilidade comparativos, gerados em condições aceleradas e de estresse, de acordo com a legislação vigente;

IX – relatório contendo descrição das diferenças observadas no perfil de pureza e impureza entre o produto biológico e o produto biológico comparador;

X – avaliação dos contaminantes e impurezas identificados no produto biológico, com discussão do potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia;

XI – caracterização analítica do produto biológico e do produto biológico comparador;

XII – resultados dos ensaios biológicos comparativos necessários para a determinação do grau de comparabilidade; e

XIII - relatório conclusivo com demonstração da comparabilidade, contendo informações suficientes para predizer se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do produto biológico.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 1º Caso seja necessário isolar a substância ativa do produto biológico comparador utilizado no exercício de comparabilidade, a empresa solicitante do registro deve apresentar estudos que demonstrem que o princípio ativo não foi alterado pelo processo de isolamento.

§ 2º Um produto biológico não pode ser considerado comparável quando os procedimentos analíticos utilizados não forem suficientes para apontar diferenças relevantes, que possam impactar a segurança e eficácia do produto e/ou a relação entre os atributos de qualidade específicos, segurança e eficácia não estiver estabelecida.

§ 3º Todos os estudos do programa de desenvolvimento do produto biológico devem ser de natureza comparativa.

Seção II

Informação Não-clínica e Clínica

Art. 44. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios completos dos estudos não-clínicos.

Parágrafo único. Os estudos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

Art. 45. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos seguintes estudos não-clínicos *in-vivo*:

I – estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações terapêuticas pretendidas; e

II – estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida), incluindo a caracterização dos parâmetros da cinética de toxicidade, conduzidos em espécie(s) relevante(s).

Art. 46. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os protocolos e relatórios dos seguintes estudos clínicos:

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

I – estudos de farmacocinética;

II – estudos de farmacodinâmica; e

III – estudo(s) pivotal(is) de segurança e eficácia clínica.

§ 1º Os estudos de farmacodinâmica podem ser combinados com estudos de farmacocinética, desde que caracterizada a relação farmacocinética/farmacodinâmica.

§ 2º Os estudos clínicos comparativos são necessários para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

§ 3º O desenho e as margens de comparabilidade dos estudos de segurança e eficácia previstos no inciso III deste artigo devem ser especificados e respaldados estatística e clinicamente.

§ 4º Quando disponíveis, os resultados de estudos fase IV deverão ser apresentados.

CAPÍTULO VI

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 47. No momento do registro do produto biológico novo e produto biológico, será divulgada informação na página eletrônica da ANVISA com as bases técnicas para a aprovação do produto.

Parágrafo único. Em se tratando de produtos biológicos, será incluída informação sobre a via de desenvolvimento utilizada (individual ou por comparabilidade).

Art. 48. Fica revogado o item 2 do Capítulo III do Anexo da Resolução de Diretora Colegiada - RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005.

Art. 49. A empresa solicitante de registro de produto biológico poderá contatar a Coordenação de Produtos Biológicos – CPBIH para discutir aspectos relacionados ao desenvolvimento do produto, antes da submissão da documentação de registro, devendo utilizar os mecanismos disponíveis na Agência.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 50. Serão realizados pela Anvisa, de ofício ou a pedido da empresa, painéis técnicos, mediante autorização da Diretoria Colegiada, com vistas a dirimir dúvidas decorrentes da análise dos pedidos de registro de produto biológico novo ou produto biológico, conforme procedimento específico divulgado no sítio eletrônico da ANVISA.

Art. 51. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 52. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO - RDC Nº 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011

Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 2 de agosto de 2011, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 2º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos para a isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Seção II

Abrangência

Art. 3º Esta Resolução se aplica a todos os fabricantes de medicamentos genéricos, similares e novos.

Parágrafo único. No caso dos medicamentos novos, a abrangência desta norma é limitada a:

I - bioisenção para as demais dosagens, nos casos em que estudos de biodisponibilidade relativa são requeridos, conforme disposto na Resolução RDC nº 136/03, que dispõe sobre registro de medicamentos novos, e suas alterações posteriores; e

II - bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, nos casos de alteração maior de excipientes e alteração ou inclusão maior de processo de produção, descritos na Resolução RDC nº 48/09, que dispõe sobre o pós-registro de medicamentos, e suas alterações posteriores.

CAPÍTULO II

DO GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA

Seção I

Da bioisenção em razão da forma farmacêutica

Art. 4º Os estudos de bioequivalência para medicamentos genéricos ou similares serão dispensados para:

I - soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo) 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;

II - pós para reconstituição que resultem em soluções aquosas orais ou parenterais, desde que cumpram os requisitos descritos no inciso I;

III - gases;

IV - soluções oleosas parenterais que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e qualitativamente o mesmo veículo oleoso presente no medicamento de referência, em concentrações compatíveis com a função pretendida;

V - medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos na Lista 3 -

Fármacos de ação local no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência (acessível no portal da ANVISA); e

VI - medicamentos de aplicação tópica, não destinados 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.

§ 1º Nas hipóteses dos incisos I e VI, os excipientes utilizados na formulação teste deverão ser bem estabelecidos para forma farmacêutica, via de administração e em concentrações adequadas à função pretendida.

§ 2º Na hipótese do inciso I, os seguintes critérios também deverão ser atendidos:

I - diferenças entre as formulações dos medicamentos teste e referência, no que diz respeito ao uso de excipientes com função de conservante, tampão ou espessante, deverão ser devidamente justificadas;

II - para soluções de uso oral que contenham excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade do fármaco (como, por exemplo, manitol, sorbitol, maltitol, laurilsulfato de sódio, etoxilato de óleo de ricino, polissorbato 80 e outros), o medicamento teste deverá conter, no que diz respeito a esses excipientes, qualitativamente os mesmos do medicamento de referência e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica; e

III - a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente.

§ 3º O disposto no inciso VI deste artigo não se aplicará a adesivos transdérmicos ou suspensões (otológicas, oftálmicas, e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo).

§ 4º Para os medicamentos constantes do parágrafo § 3º, a equivalência terapêutica deverá ser demonstrada por meio de estudo de bioequivalência, farmacodinâmico ou clínico, conforme o caso.

Seção II

Da bioisenção para as demais dosagens

Art. 5º Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para as demais dosagens de medicamentos genéricos, similares ou novos serão dispensados para:

I - medicamentos de liberação imediata, de mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais e produzidos pelo mesmo fabricante; e

II - medicamentos de liberação retardada ou prolongada, de mesma forma farmacêutica, mesmo mecanismo de liberação, formulações proporcionais e produzidos pelo mesmo fabricante no mesmo local de fabricação.

§ 1º A produção de medicamentos de que trata o inciso II deste artigo poderá, excepcionalmente, ser realizada em locais de fabricação diferentes, nos casos previstos na Resolução RDC nº 48/09, que dispõe sobre pós-registro de medicamentos, e suas alterações posteriores.

§ 2º O(s) estudo(s) de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência poderá(ão) ser realizado(s) com a forma farmacêutica de maior ou menor dosagem, dependendo da linearidade farmacocinética a ou do risco à segurança do voluntário participante do estudo.

§ 3º Ficam isentas do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência disposto no parágrafo anterior as demais dosagens, desde que os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam semelhantes, conforme Resolução RDC nº 31/10, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, e suas alterações posteriores.

§ 4º O requerente deverá comprovar a proporcionalidade entre as formulações e a linearidade da farmacocinética.

§ 5º No caso de farmacocinética linear, o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser realizado com a forma farmacêutica de maior dosagem, devendo ser tecnicamente justificados os casos em que não for possível utilizar a maior dosagem no estudo.

§ 6º No caso de farmacocinética não linear, o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser realizado com a forma farmacêutica de maior dosagem, quando o aumento na dose resultar em um aumento desproporcionalmente maior nos parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (ASC) ou concentração plasmática máxima (Cmax), indicando saturação da biotransformação do fármaco.

§ 7º O estudo in vivo deverá ser realizado com a forma farmacêutica de menor dosagem quando o aumento na dose resultar em um aumento desproporcionalmente menor nos parâmetros farmacocinéticos ASC ou Cmax, ocasionado por saturação do processo de absorção e não por limitação da solubilidade do fármaco.

§ 8º Na hipótese de limitação da solubilidade do fármaco, o requerente deverá conduzir estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência tanto com a maior quanto com a menor dosagem.

Art. 6º As formulações serão consideradas proporcionais quando atenderem a pelo menos um dos seguintes critérios:

I - todos os componentes da formulação estiverem exatamente na mesma proporção em todas as diferentes dosagens; ou

II - a razão entre os excipientes e o peso total da formulação estiver dentro dos limites para alteração moderada de excipientes estabelecidos na Resolução RDC nº 48/09, que dispõe sobre pós-registro de medicamentos, e suas alterações posteriores.

Parágrafo único. As exceções aos critérios de proporcionalidade apresentados neste artigo deverão ser tecnicamente justificadas, e serão avaliadas, quanto à pertinência, pela Gerência-Geral de Medicamentos da ANVISA.

Seção III

Da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Art. 7º A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a medicamentos genéricos e similares, bem como a medicamentos novos (assim considerados apenas os previstos no parágrafo único do art. 3º desta Resolução) orais de liberação imediata que contenham fármacos presentes na Instrução Normativa nº 4 de 3 de agosto de 2011 que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, formulados com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução *in vitro*.

Art. 8º A requerente deverá apresentar dados comprobatórios da alta solubilidade dos fármacos descritos na Instrução Normativa nº 4 de 2011, que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica.

Parágrafo único. A alta solubilidade poderá ser demonstrada com dados próprios da requerente ou artigos científicos de revistas indexadas, desde que as condições experimentais satisfaçam todos os requisitos técnicos dispostos no art. 9º desta Resolução.

Art. 9º Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

§ 1º Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento). Caso o número de amostras utilizado seja maior do que três ($n > 3$), todas as replicatas deverão ser consideradas no cálculo do desvio médio.

§ 2º Deverá ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio (shake-flask ou diagrama de fases).

§ 3º Deverão ser utilizadas soluções tampão descritas preferencialmente na Farmacopéia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA.

§ 4º Deverá ser avaliada a estabilidade do fármaco em todas as condições experimentais, observando-se a duração total do estudo (comparação com o valor nominal em, no mínimo, três replicatas).

§ 5º O método de quantificação deverá ser capaz de diferenciar o fármaco de eventuais produtos de degradação.

§ 6º O pH deverá ser registrado no início e no final do experimento.

§ 7º Para a quantificação do fármaco, poderão ser utilizados métodos farmacopéicos, quando estes forem indicativos de estabilidade, ou, na sua ausência, métodos validados conforme Resolução RE nº 899/03, que dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e suas alterações posteriores.

§ 8º Todos os dados brutos gerados deverão ser encaminhados à ANVISA, de acordo com o modelo de relatório constante do Anexo desta Resolução e disponível no sítio eletrônico da ANVISA.

Art. 10. Os medicamentos teste e referência a serem submetidos ao estudo de dissolução deverão, inicialmente, ser analisados preferencialmente segundo sua monografia descrita na Farmacopéia Brasileira ou em outros compêndios autorizados pela legislação vigente, seguindo a Resolução RDC nº 31/10, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, e suas alterações posteriores.

Art. 11. A requerente deverá apresentar dados comprobatórios da rápida dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, ou seja, no mínimo 85% do fármaco deverão dissolver-se em até 30 minutos, em todas as condições testadas, tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento de referência.

Art. 12. A requerente deverá demonstrar a semelhança entre os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência sob todas as condições testadas.

§ 1º O estudo de perfil de dissolução comparativo deverá atender ao disposto na Resolução RDC nº 31/10, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, e suas alterações posteriores.

§ 2º As seguintes condições experimentais deverão ser atendidas:

I - aparatos e velocidade de agitação: pá a 50 rpm ou cesto a 100 rpm;

II - meios de dissolução: pH 1,2 (0,1 M HCl ou líquido gástrico simulado sem enzimas), pH 4,5 e pH 6,8 (ou líquido intestinal simulado sem enzimas);

III - temperatura: $37 \pm 1^\circ\text{C}$;

IV - utilização dos meios de dissolução descritos preferencialmente na Farmacopéia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA;

V - registro do pH no início e no final do experimento; e

VI - volume do meio: 900 ml.

§ 3º É vedado o uso de tensoativos no meio de dissolução.

§ 4º O uso de enzimas poderá ser aceito somente no caso de cápsulas de gelatina.

§ 5º Todos os dados brutos gerados deverão ser encaminhados à ANVISA, de acordo com modelo de relatório descrito no anexo desta Resolução e disponível no sítio eletrônico da Agência.

§ 1º Recomenda-se que a formulação teste empregue os mesmos excipientes presentes na formulação do medicamento de referência.

§ 2º A requerente deverá apresentar informações acerca da função de cada excipiente, bem como justificativa da quantidade utilizada.

§ 3º Caso sejam utilizados excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade dos fármacos (como, por exemplo, sorbitol, manitol, maltitol, laurilsulfato de sódio, etoxilato de óleo de ricino, polissorbato 80 e outros), o medicamento teste deverá conter, no que diz respeito a esses excipientes, qualitativamente os mesmos do medicamento de referência e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica.

§ 4º No caso de medicamentos orais de liberação imediata contendo o fármaco isoniazida, sacarídeos (como, por exemplo, lactose e sacarose) não deverão ser utilizados como excipientes, a fim de se evitar eventual interação fármaco-excipiente, com o conseqüente impacto sobre a biodisponibilidade.

Art. 15. No caso de medicamentos genéricos, similares ou novos formulados como combinações em dose fixa ou kits terapêuticos de uso concomitante, a bioisenção pautada no sistema de classificação biofarmacêutica somente será aplicável quando forem atendidos todos os critérios constantes desta Seção.

§ 1º No caso de medicamentos novos, o caput deste artigo será aplicável apenas quando se tratar de mesma dosagem, forma farmacêutica e via de administração daquela apresentada pelo medicamento de referência contendo o fármaco isolado, além de não haver interação farmacocinética entre os fármacos associados.

§ 2º Caso um dos princípios ativos contidos em uma combinação em dose fixa não atenda integralmente a todos os requerimentos da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, deverá ser apresentado estudo de bioequivalência in vivo, quantificando-se, pelo menos, esse ativo.

Art. 16. O não atendimento integral a todos os critérios estabelecidos nesta Seção implicará reprovação da solicitação de bioisenção.

Art. 17. A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes de um medicamento aprovado por meio do mecanismo da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, ou requerer novas provas para comprovação de segurança e eficácia, incluindo o próprio estudo de bioequivalência, caso ocorram fatos novos que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 18. Os estabelecimentos abrangidos por esta Resolução terão o prazo de 180 (cento e oitenta) dias, contados a partir da data de sua publicação, para promover as adequações necessárias a esta Resolução.

Parágrafo único. Por ocasião da primeira renovação de registro ocorrida após 30 de junho de 2012, todos os detentores de registros de medicamentos contendo ibuprofeno, concedidos com base nas diretrizes da Resolução RE nº 897/03, deverão apresentar os resultados do estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa.

Art. 19. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, ou instrumento legal que venha a substituí-la, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 20. O item II. 1. k da Resolução RDC nº. 17, de 2 de março de 2007, passa a vigorar com a seguinte redação:

'II. 1. k. Relatório de testes de Biodisponibilidade Relativa, para medicamentos não isentos deste estudo, conforme GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA, realizados em laboratório certificado pela ANVISA. Deverão ser utilizados lotes para os quais já tenha sido comprovada a estabilidade e que tenham sido produzidos nos equipamentos que serão utilizados na produção em escala industrial. O estudo de biodisponibilidade relativa deverá estar de acordo com o GUIA PARA PLANEJAMENTO E REALIZAÇÃO DA ETAPA ESTATÍSTICA DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA, anexo à Resolução RE nº 898/03 e suas atualizações, e GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA / B I O E -QUIVALÊNCIA, anexo a Resolução RE nº 1170/06 e suas atualizações. É facultado à empresa enviar Protocolo do estudo de Biodisponibilidade Relativa. Este protocolo deverá estar de acordo com o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA, anexo a Resolução RE nº 894/03 e suas atualizações. Os resultados deverão ser apresentados de acordo com o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA.'(NR)

Art. 21. O art. 7º da Resolução RDC nº. 134, de 29 de maio de 2003, passa a vigorar com a seguinte redação:

'Art. 7º Por ocasião da segunda renovação após 29/05/2003, os detentores de registros de medicamentos similares não isentos da prova de biodisponibilidade relativa deverão apresentar os resultados desta prova, com exceção dos produtos definidos nos arts. 8º e 9º, no formato proposto pelo GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA, anexo à Resolução RE nº 895/03 e suas atualizações.

§ 1º Nos casos previstos no caput deste artigo, a empresa estará desobrigada a submeter a este estudo o mesmo lote submetido à equivalência farmacêutica por ocasião da primeira renovação.

§ 2º Em casos excepcionais, em que os estudos de biodisponibilidade relativa não estiverem concluídos até a data do protocolo da renovação por razões independentes da ação da empresa, a renovação do registro poderá ser concedida.

§ 3º Na hipótese do parágrafo anterior deste artigo, a concessão da renovação dependerá da inclusão dos seguintes documentos na petição de renovação de registro:

- I - relatório das medidas adotadas pela empresa como prova de intenção de cumprimento da nova legislação;
- II - comprovante da data de entrada do teste no centro certificado; e
- III - relatório do centro certificado com a justificativa do atraso e prazo de cumprimento.

§ 4º A renovação de registro nos casos do § 2º será concedida a título precário, podendo ser cancelada em função do resultado final do teste.

§ 5º Os medicamentos de venda sem prescrição médica, não isentos da prova de biodisponibilidade relativa, deverão apresentar o estudo de bioequivalência por ocasião da primeira renovação a partir de 30 de junho de 2012. (NR)

Art. 22. Fica revogada a Resolução Específica da ANVISA RE nº 897, de 29 de maio de 2003.

Art. 23. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

Relatório para solicitação de bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica Dados administrativos

Art. 14. A bioisenção pautada no sistema de classificação biofarmacêutica não se aplicará a medicamentos com absorção na cavidade oral ou de liberação modificada.

1. Princípio ativo
2. Forma farmacêutica e dose
3. Medicamento de referência <Informar nome comercial, fabricante e local de fabricação>
4. Nome do requerente e endereço
5. Nome do fabricante do produto teste e endereço
6. Nome e endereço do centro de equivalência farmacêutica onde os ensaios de dissolução foram realizados

EU, RESPONSÁVEL TÉCNICO DA EMPRESA REQUERENTE, DECLARO, SOB AS PENAS DA LEI, QUE TODAS AS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS SÃO CORRETAS E VERDADEIRAS.

_____ (Local e Data)

_____ (Nome e assinatura do responsável técnico)

1. Medicamento teste

1.1 Tabela de composição do medicamento teste.

Art. 14. A bioisenção pautada no sistema de classificação biofarmacêutica não se aplicará a medicamentos com absorção na cavidade oral ou de liberação modificada.

Composição do lote utilizado nos estudos de dissolução	
Número do lote	
Tamanho do lote (em número de unidades e em peso)	
Data de fabricação do lote	
<Comentários, se houver>	

Composição de uma unidade de dose			
Componentes		Unidade de dose (mg)	Unidade de dose (%)

1.2 Equivalência Farmacêutica

Inserir certificado de equivalência farmacêutica.

< Anexar certificado de equivalência farmacêutica >

2. Medicamento de referência

2.1 Medicamento de referência

Inserir uma cópia da bula do medicamento de referência.

2.2 Informações qualitativas sobre a composição do medicamento de referência

Composição do lote utilizado nos estudos de dissolução	
Número do lote	
Data de fabricação	
<Comentários, se houver>	
Componentes	

2.3. Aquisição do medicamento de referência

< Anexar cópia da nota fiscal de compra do medicamento de referência e teste (se aplicável) >

3. Dados de solubilidade do fármaco

3.1 Delineamento do estudo de solubilidade

- Apresentar:

- ? o protocolo do teste de solubilidade;
 - ? a quantidade de fármaco utilizada no estudo;
 - ? informações sobre o fabricante da matéria-prima utilizada no estudo;
 - ? o método analítico utilizado, incluindo a referência bibliográfica e relatório de validação analítica (se for o caso);
 - ? o registro inicial e final das condições de pH;
 - ? o certificado analítico do padrão utilizado (anexar); e
 - ? 100% dos dados brutos gerados.
- < inserir as informações requeridas >

3.2 Resultados da avaliação da estabilidade do fármaco sob as condições de estudo de solubilidade

<preencher a tabela abaixo>

Replicatas	Condição pH 1,2	Condição pH 4,5	Condição pH 6,8
01			
02			
03			
Média			
CV (%)			
Desvio			

3.3 Resultados do teste de solubilidade

<preencher a tabela abaixo>

Replicatas	Sol. pH 1,2 (mg/ml)	Sol. pH 4,5 (mg/ml)	Sol. pH 6,8 (mg/ml)
01			

02			
03			
Média			
CV (%)			
Volume necessário para dissolver dose máxima por administração descrita em bula (ml)			

4. Comparação dos medicamentos teste e referência

4.1. Formulação

4.1.1 Identificar qualquer excipiente presente em qualquer um dos medicamentos que comprovadamente afete a biodisponibilidade.

- Deverá ser incluído um resumo baseado em dados de literatura científica descrevendo o mecanismo pelo qual esse efeito ocorre.

- Deverá ser apresentada justificativa acerca da quantidade utilizada dos excipientes críticos na formulação teste.

< inserir as informações requeridas >

4.1.2 Identificar as diferenças qualitativas entre os medicamentos teste e referência.

< inserir as informações requeridas >

4.1.3 Avaliar detalhadamente o potencial impacto de qualquer diferença entre as formulações dos medicamentos teste e referência no que diz respeito ao processo de absorção.

< inserir as informações requeridas >

4.2. Perfil de dissolução comparativo

Apresentar:

? 100% dos dados brutos gerados

? Certificado de perfis de dissolução para cada condição experimental empregada

< inserir as informações requeridas >

4.3. Resumo dos resultados obtidos (solubilidade e dissolução) e conclusão

< inserir as informações requeridas >

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014

Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 8 de maio de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica a produtos industrializados que se enquadram nas categorias de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos.

§ 1º São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade.

§ 2º São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização.

§ 3º Os produtos tradicionais fitoterápicos não podem se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves, não podem conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica.

§ 4º Não se considera medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal.

§ 5º Os medicamentos fitoterápicos são passíveis de registro e os produtos tradicionais fitoterápicos são passíveis de registro ou notificação.

§ 6º Os medicamentos e produtos obtidos de fungos multicelulares e algas deverão ser avaliados conforme esta Resolução até que tenham regulamentação específica.

§ 7º Conforme previsto no Art. 22 do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, as plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, doravante denominadas chás medicinais, serão dispensadas de registro, devendo ser notificadas de acordo com o descrito nesta Resolução na categoria de produto tradicional fitoterápico.

§ 8º Os chás medicinais notificados não podem conter excipientes em suas formulações, sendo constituídos apenas de drogas vegetais.

§ 9º Não são objeto de registro ou notificação as preparações elaboradas pelos povos e comunidades tradicionais do país sem fins lucrativos e não industrializadas.

Seção III

Definições

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

I - algas: seres vivos eucarióticos autotróficos que sintetizam clorofila;

II - chá medicinal: droga vegetal com fins medicinais a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor;

III - controle biológico: método alternativo à análise quantitativa dos marcadores da matéria-prima vegetal e do produto acabado, baseado na avaliação da atividade biológica proposta para o fitocomplexo;

IV - decocção: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste na ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água;

V - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

VI - documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais, a exemplo das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa;

VII - doença de baixa gravidade: doença auto-limitante, de evolução benigna, que pode ser tratada sem acompanhamento médico;

VIII - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

IX - efetividade: capacidade de promover resultado biológico observado durante utilização no ser humano;

X - fitocomplexo: conjunto de todas as substâncias, originadas do metabolismo primário ou secundário, responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados;

XI - fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal;

XII - folheto informativo: folheto que acompanha os produtos tradicionais fitoterápicos contendo informações de composição e uso do produto para instruir o consumidor;

XIII - fungos multicelulares: seres vivos eucarióticos multinucleados que não sintetizam clorofila, não armazenam amido como substância de reserva e, em sua maioria, não possuem celulose na parede celular;

XIV - infusão: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste em verter água potável fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água;

XV - insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV): matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico;

XVI - maceração com água: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste no contato da droga vegetal com água potável, a temperatura ambiente, por tempo determinado, específico para cada droga vegetal. Método indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradem com o aquecimento;

XVII - marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico. O marcador pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo;

XVIII - matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal;

XIX - nomenclatura botânica: espécie (gênero + epíteto específico);

XX - nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família;

XXI - notificação: prévia comunicação à Anvisa informando que se pretende fabricar, importar e/ou comercializar produtos tradicionais fitoterápicos;

XXII - perfil cromatográfico: padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies;

XXIII - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

XXIV - planta medicinal fresca: a planta medicinal usada logo após a colheita/coleta sem passar por qualquer processo de secagem;

XXV - registro: instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo;

XXVI - relação "droga vegetal : derivado vegetal": expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida. O valor é dado como um primeiro número, fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal;

XXVII - relatório de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se apresentam os resultados do plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, características do lote que foi submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;

XXVIII - relatório técnico: documento apresentado pela empresa, descrevendo os elementos que compõem e caracterizam o produto, e que esclareça as suas peculiaridades, finalidades, modo de usar, as indicações e contra-indicações e outras informações que possibilitem à autoridade sanitária proferir decisão sobre o pedido de registro; e

XXIX - uso tradicional: aquele alicerçado no longo histórico de utilização no ser humano demonstrado em documentação técnico-científica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário.

CAPÍTULO II

DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS NACIONAIS

Seção I

Das medidas antecedentes ao registro

Art. 4º O solicitante do registro deverá requerer à Farmacopeia Brasileira a inclusão dos constituintes do fitoterápico na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB) caso esses ainda não estejam presentes nessa lista.

Seção II

Documentação

Art. 5º Todos os documentos deverão ser encaminhados em via impressa numerada, com assinatura do responsável técnico nos Formulários de Petição (FP), laudos, relatórios, declarações e na folha final do processo.

§ 1º O solicitante do registro deverá adicionar à documentação impressa CD-ROM ou DVD contendo arquivo eletrônico em formato *pdf*.

§ 2º O disposto no *caput* deste artigo não se aplica aos casos de submissão dos documentos em meio eletrônico.

Art. 6º Toda documentação expedida por autoridades sanitárias ou governamentais em idioma estrangeiro usada para fins de registro deverá ser acompanhada de tradução juramentada.

Art. 7º A empresa deverá protocolar um processo para cada medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, apresentando os seguintes documentos:

I - formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos, carimbados e assinados;

II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - cópia da autorização de funcionamento, emitida pela Anvisa para a empresa solicitante do registro do medicamento;

IV - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), válido, emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC;

V - relatório técnico separado para cada forma farmacêutica; e

VI - cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT), atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.

§ 1º As empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos devem possuir CBPF para medicamentos, conforme RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, ou suas atualizações; enquanto as empresas fabricantes de produtos tradicionais fitoterápicos devem possuir CBPF para medicamentos ou CBPF para produtos tradicionais fitoterápicos, conforme RDC nº 13, de 14 de março de 2013, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de produtos tradicionais fitoterápicos, ou suas atualizações.

§ 2º Logo após a folha de rosto do peticionamento, deve ser inserido um índice dos documentos a serem apresentados, os quais devem ser juntados à petição na ordem disposta nesta Resolução.

§ 3º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Seção III

Relatório técnico

Art. 8º O relatório técnico deve conter as seguintes informações:

I - dados das matérias-primas vegetais, incluindo:

a) nomenclatura botânica completa; e

b) parte da planta utilizada;

II - *layout* dos rótulos das embalagens primária e secundária;

III - *layout* de bula para medicamento fitoterápico ou folheto informativo para produto tradicional fitoterápico;

IV - documentação referente a cada local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação;

V - relatório do estudo de estabilidade;

VI - relatório de produção;

VII - relatório de controle da qualidade;

VIII - relatório de segurança e eficácia/efetividade, quando aplicável;

IX - descrição de sistema de farmacovigilância, conforme RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, ou suas atualizações; e

X - laudo de controle da qualidade de um lote do fitoterápico para cada um dos fornecedores qualificados, sendo aceitos, no máximo, três fornecedores de IFAV por forma farmacêutica a ser registrada.

§ 1º No caso de existência de mais de um fornecedor, deverá ser apresentado laudo de controle da qualidade de três lotes para o primeiro fornecedor e de um lote para cada um dos fornecedores adicionais.

§ 2º Para cada forma farmacêutica, os fornecedores devem apresentar especificações semelhantes quanto ao marcador, teor, tipo de solvente, extrato utilizado e relação droga : derivado vegetal a fim de garantir a manutenção das especificações do produto acabado.

Seção IV

Relatório do estudo de estabilidade

Art. 9º A empresa solicitante do registro ou notificação deverá apresentar relatório do estudo de estabilidade acelerado concluído acompanhado do estudo de estabilidade de longa duração em andamento de três lotes-piloto, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos, todos de acordo com a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005, que publicou o Guia para a realização de estudos de estabilidade, ou suas atualizações.

Parágrafo único. Decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento ou para o produto tradicional fitoterápico, a empresa deverá protocolar, na forma de complementação de informações ao processo, relatório do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes de um fornecedor e um lote para cada fornecedor adicional, apresentados no pedido de registro, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e dos cuidados de conservação definitivos.

Seção V

Relatório de produção e controle da qualidade

Art. 10. O relatório de produção deve conter as seguintes informações:

I - forma farmacêutica;

II - descrição detalhada da fórmula conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI) ou a denominação utilizada no Chemical Abstracts Service (CAS), nessa ordem de prioridade;

III - descrição da quantidade de cada componente expressa no Sistema Internacional de unidades (SI) por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula;

IV - definição dos tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos;

V - descrição de todas as etapas do processo de produção, por meio de fluxograma, contemplando os equipamentos utilizados e o detalhamento da capacidade máxima individual;

VI - metodologia do controle em processo; e

VII - descrição dos critérios de identificação do lote industrial.

Art. 11. O relatório de controle da qualidade deve apresentar as seguintes informações:

I - dados sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), conforme RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, que proibiu, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado, e RDC nº 68, de 28 de março de 2003, que estabelece as condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações, quando cabível;

II - laudo de análise de todas as matérias-primas utilizadas e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos;

III - referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa para o controle dos IFAV e produto acabado, conforme RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras, ou suas atualizações;

IV - especificações do material de embalagem primária; e

V - controle dos excipientes utilizados na produção do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico por método estabelecido em farmacopeia reconhecida. Na hipótese de o método não ser estabelecido em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, deve-se descrever detalhadamente todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade.

Parágrafo único. Quando não forem utilizadas referências farmacopeicas reconhecidas pela Anvisa, deve ser apresentada descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade e ser enviada cópia de toda a

documentação técnico-científica utilizada para embasar o método analítico aplicado, os métodos analíticos devem ser validados de acordo com o Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos, publicado pela Anvisa na RE nº 899, de 29 de maio de 2003, ou suas atualizações.

Art. 12. Quando terceirizados, os testes referentes ao controle da qualidade do fitoterápico deverão ser executados em laboratórios habilitados na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou por empresas fabricantes que tenham CBPFC para fabricar medicamentos.

Parágrafo único. A terceirização do controle da qualidade de produtos tradicionais fitoterápicos poderá ser feita ainda com empresas que possuam CBPFC para fabricar produtos tradicionais fitoterápicos.

Subseção I

Da droga vegetal

Art. 13. Deve ser apresentado laudo de análise da droga vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

I - caracterização (cor);

II - identificação macroscópica e microscópica;

III - descrição da droga vegetal em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, ou, em sua ausência, em outra documentação técnico-científica, ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado;

IV - grau de cominuição, quando se tratar de chás medicinais ou drogas vegetais utilizadas como produto final ao consumidor;

V - testes de pureza e integridade, incluindo:

a) determinação de matérias estranhas;

b) determinação de água;

c) determinação de cinzas totais;

d) determinação de cinzas insolúveis em ácido clorídrico, a ser realizada quando citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação;

e) determinação de metais pesados;

f) determinação de resíduos de agrotóxicos e afins;

g) determinação de radioatividade, quando aplicável;

h) determinação de contaminantes microbiológicos;

i) determinação de micotoxinas, a ser realizada quando citados, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por micotoxinas;

VI - detalhes da coleta/colheita e das condições de cultivo, quando cultivada;

VII - métodos de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando aplicável;

VIII - método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;

IX - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade da droga vegetal; e

X - análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.

§ 1º A opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser tecnicamente justificada.

§ 2º Os chás medicinais notificados estão isentos da exigência descrita no inciso X deste artigo.

§ 3º Quando o fitoterápico acabado tiver como IFAV um derivado vegetal, o laudo de análise da droga vegetal que originou o derivado fica isento das exigências descritas no inciso V, alíneas “e”, “f”, “g” e “i”.

§ 4º A Anvisa dará um prazo de dois anos a partir da publicação desta Resolução para que as empresas apresentem as avaliações de resíduos de agrotóxicos e afins e para as análises de ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos.

Art. 14. Quando a droga vegetal for adquirida de fornecedores, o fabricante do fitoterápico deverá enviar laudo do fornecedor, contendo obrigatoriamente as informações constantes no art. 8º, inciso I, e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII, e laudo de análise da droga vegetal realizado pelo fabricante do fitoterápico, contendo os demais requisitos do art. 13.

§ 1º Quando a droga vegetal for utilizada para obtenção do derivado pelo fabricante do fitoterápico, e se o laudo do fornecedor da droga vegetal informar o método utilizado, especificação e resultados referentes aos testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V desta Resolução, os mesmos testes não precisam ser realizados pelo fabricante do fitoterápico, bastando apresentar os constantes no laudo do fornecedor.

§ 2º Quando a droga vegetal for utilizada diretamente como o produto acabado, mesmo que o laudo do fornecedor da droga vegetal informe o método utilizado, especificação e resultados referentes a algum dos testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V desta Resolução, os mesmos testes precisam ser realizados pelo fabricante do fitoterápico, devendo ser apresentados no laudo da droga vegetal.

Subseção II

Do derivado vegetal

Art. 15. Quando a empresa fabricante do fitoterápico utilizar derivados vegetais no seu processo de fabricação, deve ser apresentado laudo de análise do derivado vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

I - solventes e excipientes utilizados na extração do derivado;

II - relação aproximada droga vegetal : derivado vegetal;

III - testes de pureza e integridade, incluindo:

a) determinação de metais pesados;
b) determinação de resíduos de agrotóxicos e afins;
c) determinação de resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos com etanol e/ou água);

d) determinação de contaminantes microbiológicos;

e) determinação de micotoxinas, a ser realizada quando citados, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por micotoxinas;

IV - método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;

V - caracterização físico-química do derivado vegetal, incluindo:

a) para extratos fluidos: caracterização, resíduo seco, pH, teor alcoólico e densidade relativa;

b) para extratos secos: determinação de água, solubilidade e densidade aparente;

c) para óleos essenciais: determinação da densidade, índice de refração e rotação óptica;

d) para óleos fixos: determinação do índice de acidez, de ésteres e de iodo;

VI - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade do derivado vegetal; e

VII - análise quantitativa dos marcadores ou controle biológico.

§ 1º Outros testes podem ser adicionados ou substituir os descritos no inciso V de acordo com monografia farmacopeica reconhecida.

§ 2º A opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser tecnicamente justificada.

§ 3º Quando a empresa não for a produtora do derivado vegetal, não é necessário constar em seu laudo os ensaios descritos nos incisos I, II e IV do art. 15, sendo necessário enviar laudo de fornecedor, contendo as informações constantes do art. 8º, inciso I, e art. 15, incisos I, II e IV.

§ 4º A Anvisa dará um prazo de dois anos após a publicação desta Resolução para que as empresas apresentem as avaliações de resíduos de agrotóxicos e afins e para as análises de ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos.

§ 5º A empresa fabricante do fitoterápico deve apresentar laudo da droga vegetal, emitido pelo fornecedor do derivado vegetal, com as informações descritas no art. 14 desta Resolução.

Subseção III

Do produto acabado

Art. 16. Deve ser apresentado laudo de análise do produto acabado, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

I - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade das matérias-primas vegetais;

II - análise quantitativa dos marcadores específicos de cada espécie ou controle biológico; e

III - resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do fitoterápico, de acordo com a forma farmacêutica solicitada.

§ 1º A opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser tecnicamente justificada.

§ 2º Para associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, poderão ser apresentados os perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie.

§ 3º Para associações de espécies vegetais em que a identificação de marcadores não seja possível para alguma espécie no produto acabado, devem ser apresentados:

a - a justificativa da impossibilidade técnica de identificação na associação de um marcador específico de determinada espécie;

b - a documentação comprobatória de que os métodos analíticos normalmente aplicados em diferentes comprimentos de onda para a identificação na associação foram investigados;

c - a identificação dos marcadores nas espécies vegetais, durante o controle em processo, quando a identificação ainda for possível;

d - a identificação realizada imediatamente antes da introdução do IFAV no produto acabado;

e - os estudos de desenvolvimento do produto e dos lotes piloto, incluindo os perfis analíticos durante a adição gradual dos IFAV; e

f - o controle do registro dos lotes (histórico dos lotes).

Seção VI

Relatório de segurança e eficácia/efetividade

Subseção I

Dos medicamentos fitoterápicos

Art. 17. A segurança e a eficácia dos medicamentos fitoterápicos devem ser comprovadas por uma das opções seguintes:

I - ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia; ou

II - registro simplificado, que deverá ser comprovado por:

a) presença na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme Instrução Normativa-IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; ou

b) presença nas monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia (*Community herbal monographs with well-established use*) elaboradas pelo Comitê de Produtos Medicinais Fitoterápicos (*Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC*) da *European Medicines Agency* (EMA).

§ 1º Os medicamentos fitoterápicos que forem originados de matéria-prima vegetal listada no Anexo II desta Resolução devem obrigatoriamente cumprir as especificações ali dispostas.

§ 2º Quando a droga vegetal ou o derivado que se pretende registrar constar tanto da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado brasileira, quanto de monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, devem ser seguidas as especificações da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado brasileira.

Art. 18. Os ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia deverão seguir os parâmetros:

I - quando não existirem ensaios não clínicos que comprovem a segurança, esses deverão ser realizados seguindo, como parâmetro mínimo, a última versão publicada pela Anvisa do Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, no que for aplicável a medicamentos fitoterápicos; e

II - quando não existirem ensaios clínicos que comprovem a segurança e eficácia, esses deverão ser realizados seguindo as Boas Práticas Clínicas (BPC), a norma vigente para realização de pesquisa clínica, a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, que aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica, o guia de "Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos", publicado pela OMS/MS, em 2008, e as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 446, de 11 de agosto de 2011, e da Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997, ou suas atualizações.

§ 1º Quando existirem em documentação técnico-científica ensaios não clínicos e clínicos publicados, esses devem ser apresentados à Anvisa para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade do estudo. Sendo válidos, não precisam ser realizados novos estudos pelo solicitante do registro, devendo ser apresentada à Anvisa a cópia de toda a documentação técnico-científica a eles correspondente.

§ 2º Os ensaios apresentados devem ter sido realizados com a mesma droga vegetal (quando essa for o produto acabado) ou derivado vegetal, indicação terapêutica e posologia que se pretende registrar.

§ 3º Todos os estudos clínicos conduzidos em território nacional devem ser submetidos à anuência prévia da Anvisa, segundo a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, ou suas atualizações.

§ 4º A aprovação prévia dos estudos conduzidos em território nacional é obrigatória para a utilização dos resultados desses estudos para fins de registro.

§ 5º Os ensaios clínicos previamente publicados em documentação técnico-científica devem apresentar resultados positivos estatisticamente significativos para a indicação terapêutica proposta.

Art. 19. Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas.

Art. 20. Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio das monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, o solicitante deve seguir integralmente todas as informações constantes nessas monografias.

Art. 21. Para o registro de associações, todos os dados de segurança e eficácia deverão ser apresentados para a associação que se pretende registrar.

Parágrafo único. As documentações técnico-científicas podem ser apresentadas para as espécies vegetais em separado de forma complementar aos dados de segurança e eficácia.

Subseção II

Dos produtos tradicionais fitoterápicos

Art. 22. A segurança e a efetividade dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser comprovadas por uma das opções seguintes:

I - comprovação de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos; ou

II - registro simplificado, que deverá ser comprovado por:

a) presença na Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; ou

b) presença nas monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia (*Community herbal monographs with traditional use*) elaboradas pelo HMPC do EMA.

§ 1º Não podem constar na composição dos produtos tradicionais fitoterápicos as espécies descritas no Anexo I desta Resolução.

§ 2º Os produtos tradicionais fitoterápicos que forem originados de matéria-prima vegetal listada no Anexo II desta Resolução devem obrigatoriamente cumprir as especificações ali dispostas.

§ 3º Quando a droga vegetal ou o derivado que se pretende registrar constar tanto da Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado brasileira, quanto de monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia, devem ser seguidas as especificações da Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado brasileira.

§ 4º O tempo de uso tradicional deverá ser comprovado para o IFAV na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essas alterações não promoveram mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto.

Art. 23. O uso tradicional deverá ser comprovado por meio de documentações técnico-científicas, que serão avaliadas conforme os seguintes critérios:

I - o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização;

II - alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica;

III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas;

IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas nas documentações técnico-científicas;

V - ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros; e

VI - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 (trinta) anos para as alegações de uso propostas.

Art. 24. A alegação de uso do produto tradicional fitoterápico deverá ser comprovada por meio das documentações técnico-científicas listadas no Anexo III desta Resolução, ou suas atualizações, e em pelo menos três delas deverão constar as seguintes informações:

I - nomenclatura botânica e parte da planta utilizada;

II - droga ou derivado vegetal utilizado; e

III - alegações de uso e via de administração.

Parágrafo único. A referência não pode citar outra referência utilizada na comprovação como fonte primária.

Art. 25. As seguintes informações devem ser apresentadas para a droga ou derivado vegetal que se pretende registrar:

I - modo de preparo; e

II - concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado, quando se tratar de derivado.

Parágrafo único. As informações de que trata este artigo devem ser referenciadas em pelo menos uma documentação técnico-científica listada no Anexo III, ou suas atualizações, desta Resolução.

Art. 26. A posologia a ser pleiteada para o produto tradicional fitoterápico deve ser baseada em extensa revisão nas documentações técnico-científicas dispostas no Anexo III desta Resolução, ou suas atualizações, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as referências encontradas.

Parágrafo único. As documentações técnico-científicas utilizadas devem obrigatoriamente relatar a nomenclatura botânica e não apenas o nome popular da espécie vegetal.

Art. 27. Quando a comprovação da segurança e efetividade for efetuada por registro simplificado pela presença na Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas.

Art. 28. Quando a comprovação da segurança e efetividade for efetuada por meio do registro simplificado, utilizando-se as monografias de uso tradicional do EMA, deverão ser seguidas todas as informações constantes nessas monografias.

Art. 29. Não existindo documentação técnico-científica para um produto tradicional fitoterápico em associação, devem ser apresentados dados das espécies em separado e a justificativa da racionalidade da associação.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS IMPORTADOS

Art. 30. Os fabricantes ou seus representantes que pretenderem comercializar fitoterápicos produzidos em território estrangeiro, além de cumprir os requisitos desta Resolução referentes à fabricação nacional, terão que apresentar:

I - autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando aplicável;

II - cópia do CBPFC emitido pela Anvisa para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção;

III - cópia do CBPFC emitido pela Anvisa ou do protocolo do pedido de inspeção para esse fim, para a linha de produção da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária;

IV - laudo de análise com metodologia, especificação e resultados de controle da qualidade que o importador realizará, de acordo com a forma farmacêutica e apresentação, com o produto acabado, a granel ou na embalagem primária; e

V - comprovação do registro do produto, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país de origem.

§ 1º Na impossibilidade de apresentação do documento solicitado no inciso V, deverá ser apresentada comprovação de registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional e aprovado em ato próprio da Anvisa.

§ 2º No caso de a Anvisa ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária à Anvisa, acompanhado de cópia do CBPFC, por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país fabricante.

§ 3º A Anvisa poderá efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.

Art. 31. Deve ser enviada à Anvisa cópia dos resultados e da avaliação do teste de estabilidade na embalagem primária de comercialização seguindo o "Guia para a realização de estudos de estabilidade" publicado pela Anvisa na RE nº 1, de 29 de julho de 2005, ou suas atualizações.

Art. 32. O prazo de validade do produto importado a granel deve ser contado a partir da data de fabricação do produto no exterior e não da data de embalagem no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na Anvisa.

Art. 33. Todo o material relativo ao produto, tais como os relatórios de produção e controle da qualidade e as informações contidas em rótulos, bulas, folhetos e embalagens devem estar em idioma português.

Art. 34. Havendo necessidade de importar amostras, deve-se solicitar à Anvisa a devida autorização prévia para a importação.

CAPÍTULO IV

DA RENOVAÇÃO DO REGISTRO

Art. 35. Todas as empresas, com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses da data de vencimento do registro já concedido, deverão apresentar à Anvisa os seguintes documentos para efeito de renovação:

I - FP devidamente preenchido;

II - via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

III - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) válido, emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC;

IV - Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) para o medicamento ou produto tradicional fitoterápico com fichas de notificação de eventos adversos preenchidas, caso esses tenham sido relatados, conforme RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, que Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, ou suas atualizações;

V - resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento;

VI - listagem que contemple todas as alterações e inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do medicamento ou produto, acompanhada de cópia do Diário Oficial da União (DOU) ou, na ausência, cópia do(s) protocolo(s) da(s) petição(ões) correspondente(s); e

VII - cópia das notas fiscais comprovando a comercialização do fitoterápico e a relação de estabelecimentos compradores, em um máximo de três notas fiscais emitidas no País, por forma farmacêutica e concentração.

§ 1º Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada.

§ 2º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de renovação de registro, mas impedirá sua aprovação.

§ 3º Nos casos dispostos nesta Resolução em que for solicitada a apresentação de Relatório de Farmacovigilância, ou Plano de Minimização de Risco, a documentação deverá ser protocolada por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos.

Art. 36. As alterações na bula, no folheto informativo e nas rotulagens devem ser solicitadas por notificação específica, não podendo ser inseridas em bula, folheto informativo e rotulagens informações não aprovadas pela Anvisa no momento do registro ou em petições de alterações pós-registro, sujeitando-se os infratores às medidas sanitárias cabíveis.

Art. 37. Para a renovação do registro de produtos importados deverão ser apresentados, além do disposto no art. 35, laudos analíticos do controle da qualidade de três lotes importados nos últimos três anos, de acordo com a forma farmacêutica, realizados pelo importador no Brasil.

CAPÍTULO V

DA NOTIFICAÇÃO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Art. 38. Somente será permitida a notificação como produto tradicional fitoterápico daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, de acordo com os seguintes critérios:

I - deve ser realizada uma notificação individual por produto, conforme esta Resolução, por meio do sítio eletrônico da Anvisa;

II - a notificação deve ser atualizada sempre que houver modificação em quaisquer informações prestadas por meio da notificação eletrônica; e

III - para a notificação será considerada a concentração, a droga ou o derivado vegetal e a alegação de uso específica descrita no FFFB, podendo haver alterações nos excipientes desde que justificadas.

§ 1º Quando o produto tradicional fitoterápico a ser notificado for um chá medicinal, fica esse produto isento da apresentação de testes de estabilidade, desde que o prazo de validade estabelecido para o produto seja de até 1 (um) ano.

§ 2º Pode ser aceito um prazo de validade maior para um chá medicinal, desde que o fabricante apresente estudos de estabilidade, conforme definido no art. 9º desta Resolução, que garantam a manutenção das características do produto no período proposto, conforme o Guia para realização de estudos de estabilidade, publicado pela Anvisa na RE nº 1, de 29 de julho de 2005, ou suas atualizações.

§ 3º No momento da notificação, o solicitante deve apresentar o método utilizado, especificação e resultados obtidos dos testes dispostos nos artigos 13, 14, 15 e 16 dessa Resolução, devendo esses dados estar disponíveis para fins de inspeção ou de auditoria.

§ 4º No momento da notificação, o solicitante deve apresentar os estudos de estabilidade dispostos no art. 9º desta Resolução.

§ 5º A relação de produtos tradicionais fitoterápicos notificados e de fabricantes cadastrados será disponibilizada para consulta no sítio eletrônico da Anvisa imediatamente após a realização da notificação.

Art. 39. Quando se tratar de um chá medicinal, deixa de ser obrigatória a exigência constante no inciso II do art. 16, exceto nos casos em que for solicitado um prazo de validade superior a 1 (um) ano.

Art. 40. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, os modelos de embalagem e folheto informativo dispostos no Capítulo VIII e Anexo IV desta Resolução.

Art. 41. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, as informações padronizadas na última edição do FFFB.

Art. 42. As informações apresentadas na notificação são de responsabilidade do fabricante e objeto de controle sanitário pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Art. 43. O fabricante deve realizar todos os testes descritos na monografia farmacopeica específica reconhecida.

Art. 44. Apenas as empresas fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) para medicamentos ou produtos tradicionais fitoterápicos podem notificar e fabricar os produtos abrangidos por esta Resolução.

CAPÍTULO VI

DA RENOVAÇÃO DA NOTIFICAÇÃO

Art. 45. A renovação da notificação será feita no sítio eletrônico da Anvisa com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses da data de vencimento da notificação já concedida.

Parágrafo único. No momento da renovação de que trata o caput, deverão ser apresentados:

I - os testes de controle da qualidade exigidos nos artigos 13, 15 e 16 desta norma realizados com o último lote fabricado; e

II - o último estudo de estabilidade de acompanhamento concluído, o qual não precisará ser apresentado apenas quando se tratar do estabelecido no § 1º do art. 38.

CAPÍTULO VII

DAS EMBALAGENS, BULA E DO FOLHETO INFORMATIVO

Art. 46. Os medicamentos fitoterápicos devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula, conforme RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que “Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde”, ou suas atualizações; e os produtos tradicionais fitoterápicos devem ser acompanhados de folheto informativo, conforme o Capítulo VIII e Anexo IV desta Resolução.

Art. 47. Os *layouts* dos rótulos das embalagens primária e secundária de medicamentos fitoterápicos devem seguir a RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, que Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos, ou suas atualizações; e os dos produtos tradicionais fitoterápicos devem seguir o disposto no Capítulo VIII desta Resolução.

CAPÍTULO VIII

DA EMBALAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Art. 48. Deve ser utilizada fonte Times New Roman, com tamanho mínimo de 10 pt (dez pontos) e espaçamento simples entre as letras no folheto informativo.

Art. 49. As letras utilizadas nas embalagens dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser de fácil leitura.

Art. 50. Não poderão constar nas embalagens e folheto informativo de produtos tradicionais fitoterápicos, designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro e confusão quanto à origem, procedência, natureza, forma de uso, finalidade de uso, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades diferentes daquelas propostas no registro ou notificação.

§ 1º É proibido:

I - incluir imagens de pessoas fazendo uso do produto tradicional fitoterápico;

II - incluir selos, marcas nominativas, figurativas ou mistas de instituições governamentais, entidades filantrópicas, fundações, associações e sociedades médicas, organizações não governamentais, associações que representem os interesses dos consumidores ou dos profissionais de saúde e selos de certificação de qualidade, exceto se exigidos em normas específicas;

III - incluir imagens ou figuras que remetam à indicação do sabor do produto tradicional fitoterápico;

IV - usar expressões ou imagens que possam sugerir que a saúde de uma pessoa poderá ser afetada por não usar o produto tradicional fitoterápico;

V - usar expressões ou imagens que possam sugerir que o produto possua um efeito potencialmente mais intenso que a de um outro medicamento fitoterápico ou de um produto tradicional fitoterápico registrado ou notificado;

VI - utilizar rótulos com *layout* semelhante ao de um medicamento fitoterápico ou de um produto tradicional fitoterápico registrado ou notificado anteriormente por outra empresa;

VII - utilizar rótulos com *layout* semelhante para medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico registrado ou notificado pela mesma empresa;

VIII - utilizar rótulos com o termo medicamento ou algum outro que tenha sinonímia com esse; e

IX - utilizar o termo produto natural ou congêneres que transmitam a ideia de que o produto é inócuo.

§ 2º É permitido:

I - utilizar figuras anatômicas a fim de orientar o consumidor sobre a correta utilização do produto; e

II - informar o sabor do produto tradicional fitoterápico.

Art. 51. No caso de serem incluídas na embalagem do produto tradicional fitoterápico as logomarcas das empresas titulares do registro ou notificação, fabricantes e responsáveis pela embalagem, elas devem ter dimensão máxima de 50% (cinquenta por cento) do tamanho do nome comercial e não prejudicar a presença das informações obrigatórias.

Seção I

Da embalagem

Art. 52. As embalagens devem garantir a proteção do produto contra contaminações e efeitos da luz e umidade e apresentar lacre ou selo de segurança que garanta a inviolabilidade do produto.

Art. 53. Os produtos tradicionais fitoterápicos deverão possuir embalagens primária e secundária.

Parágrafo único. Na hipótese de a empresa fazer constar em uma embalagem única todas as informações previstas nas Subseções I e II desta Seção, de forma legível, o produto tradicional fitoterápico poderá ter apenas a embalagem primária.

Art. 54. Nos chás medicinais, recomenda-se que a embalagem contenha doses individualizadas ou um medidor apropriado à dose a ser utilizada.

Art. 55. As embalagens devem conter mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação.

Art. 56. É facultativo incluir nas embalagens secundárias ou, na sua ausência, nas embalagens primárias, a tinta reativa e sob a mesma a palavra "Qualidade" e a logomarca da empresa titular do registro, caso elas contenham mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação.

§ 1º Os medicamentos fitoterápicos sem exigência de prescrição médica e os produtos tradicionais fitoterápicos devem colocar a tinta reativa na altura do local que corresponde à faixa de restrição de uso.

§ 2º Qualquer outro local da face externa da embalagem pode ser utilizado, desde que seja justificado tecnicamente, não afete as demais exigências legais e seja colocada uma indicação ao consumidor do local onde se deve raspar.

Subseção I

Das informações para embalagem secundária

Art. 57. Nos rótulos das embalagens secundárias dos produtos tradicionais fitoterápicos, devem ser inseridas exclusivamente as seguintes informações:

I - nome comercial do produto tradicional fitoterápico;

II - nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica;

III - concentração do IFAV, conforme o caso:

a) quando o produto tradicional fitoterápico tiver como IFAV um derivado vegetal, a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela quantidade de cada derivado vegetal, em peso ou volume, a correspondência em marcadores e a descrição do derivado;

b) quando o produto tradicional fitoterápico tiver como IFAV uma droga vegetal que será utilizada em forma farmacêutica, a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela quantidade de cada droga vegetal, em peso, da droga utilizada e a correspondência em marcadores; ou

c) quando o produto tradicional fitoterápico for constituído de droga vegetal que será utilizada como chá medicinal, a concentração de cada droga vegetal será dada pela quantidade expressa como dose individual da droga vegetal;

IV - a via de administração;

V - a quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas, conforme o caso;

VI - a quantidade total de acessórios dosadores que acompanham as apresentações, quando aplicável;

VII - a forma farmacêutica;

VIII - a restrição de uso por faixa etária, na face principal, incluindo a frase, em caixa alta, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE___", "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ___", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro ou notificação o uso do produto tradicional fitoterápico, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de produto tradicional fitoterápico sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro ou notificação;

IX - a frase: "Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado.";

X - a frase: "Utilizado como", complementado pela respectiva alegação de uso, conforme aprovado no registro ou notificação;

XI - a frase: "Se os sintomas persistirem, procure orientação de um profissional de saúde.";

XII - as contraindicações do produto;

XIII - os cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do produto tradicional fitoterápico;

XIV - nome e endereço completo da empresa titular do registro ou da notificação no Brasil;

XV - o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro ou da notificação, citando a cidade e o estado, precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da empresa titular do registro ou "Notificado por:" antes dos dados da empresa titular da notificação;

XVI - o nome e endereço da empresa fabricante, quando o produto tradicional fitoterápico for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro ou da notificação;

XVII - o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do produto tradicional fitoterápico, quando ela diferir da empresa titular do registro ou da notificação ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" ou "Notificado por:", conforme o caso, ou "Importado por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro ou da notificação;

XVIII - número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) da empresa titular do registro ou da notificação;

XIX - a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável;

XX - nome do responsável técnico e respectivo número de Conselho Regional de Farmácia (CRF);

XXI - o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou da notificação;

XXII - número do lote;

XXIII - data de fabricação;

XXIV - prazo de validade;

XXV - código de barras;

XXVI - o nome comercial do medicamento ou, na sua falta, a denominação genérica de cada princípio ativo pela Denominação Comum Brasileira (DCB) em sistema Braille; e

XXVII - a frase em caixa alta e negrito: **PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO**.

§ 1º Poderá ser adicionada uma imagem da parte das espécies vegetais utilizadas no produto tradicional fitoterápico.

§ 2º Quando se tratar de produto tradicional fitoterápico registrado, deve ser inserida a sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde, conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos.

§ 3º Quando se tratar de produto tradicional fitoterápico notificado, deve ser inserida a frase: "PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº XX/XXXX", completando com o número desta Resolução, sucedido pelo ano de sua publicação.

§ 4º Para os chás medicinais para os quais não seja necessária a realização dos estudos de estabilidade, os cuidados de conservação a serem informados devem ser: conservar em temperatura ambiente (de 15 a 30º C) e proteger da luz e umidade.

Art. 58. Nos rótulos das embalagens secundárias dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser inseridas as seguintes frases de advertência:

I - "MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS", em caixa alta; e

II - "Informações ao paciente, posologia, modo de usar e efeitos indesejáveis: vide folheto informativo".

Parágrafo único. No caso de contraindicação, precaução ou advertência para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, deve-se incluir, em negrito, as frases de advertências previstas na RDC nº 137, de 20 de maio de 2003, ou suas atualizações.

Subseção II

Das informações para embalagem primária

Art. 59. Os rótulos das embalagens primárias de produto tradicional fitoterápico devem conter as seguintes informações:

I - nome comercial do produto tradicional fitoterápico;

II - nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica;

III - concentração do IFAV, conforme o inciso III do art. 57;

IV - a via de administração;

V - o nome do titular do registro ou sua logomarca, desde que essa contenha o nome da empresa;

VI - o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou da notificação;

VII – número do lote; e

VIII – prazo de validade.

§ 1º É permitido incluir o nome ou as logomarcas das empresas responsáveis pela fabricação e embalagem dos medicamentos, desde que essa contenha o nome da empresa e seja informada a etapa da cadeia de sua responsabilidade, incluindo as frases: "Fabricado por:", "Embalado por:", e que não se prejudique a legibilidade das informações exigidas para a embalagem primária.

§ 2º É permitido incluir as demais informações previstas para a embalagem secundária na embalagem primária, desde que sejam inseridas integralmente e não prejudiquem a legibilidade das informações obrigatórias.

§ 3º É facultativo incluir a data de fabricação do produto tradicional fitoterápico.

Seção II

Do folheto informativo

Art. 60. Quanto à forma, o folheto informativo do produto tradicional fitoterápico deve, além do disposto no art. 48:

I - apresentar colunas de texto com, no mínimo, 50 mm (cinquenta milímetros) de largura e ter o texto alinhado à esquerda ou justificado, hifenizado ou não;

II - quando houver necessidade, o limite de redução do espaçamento entre letras será de -10% (menos dez por cento);

III - utilizar caixa alta e negrito para destacar os itens padrões do folheto informativo, descritos nos incisos I, II e III, bem como para as perguntas padrão dispostas no Anexo IV;

IV - possuir texto itálico apenas para nomes científicos; e

V - ser impresso na cor preta em papel branco de forma que, quando o folheto informativo estiver sobre uma superfície, a visualização da impressão na outra face não interfira na leitura.

§ 1º Para a impressão de folheto informativo em formato especial, com fonte ampliada, deve ser utilizada a fonte Verdana com tamanho mínimo de 24 pt (vinte e quatro pontos), com o texto corrido, não devendo apresentar colunas.

§ 2º Para a impressão de folheto informativo em formato especial, em Braille, o arranjo dos pontos e o espaçamento entre as celas Braille devem atender às diretrizes da Comissão Brasileira de Braille (CBB) e das Normas Brasileiras de Acessibilidade editadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Art. 61. Quanto ao conteúdo, o folheto informativo deve conter integral e exclusivamente as informações padronizadas no Anexo IV, seguindo a ordem estabelecida no Anexo.

Art. 62. Nenhuma informação além das dispostas nesta Resolução pode estar presente no folheto informativo.

CAPÍTULO IX

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 63. Os produtos que, até a vigência da presente norma, eram classificados como medicamentos fitoterápicos, que não possuam comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos não clínicos e clínicos, e que passarem a se enquadrar na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos, nos termos do art. 2º desta Resolução, deverão ser reclassificados como produtos tradicionais fitoterápicos no momento da primeira renovação após a publicação desta Resolução.

Parágrafo único. A adequação prevista no caput deste artigo será obrigatória, devendo a empresa, para tanto, adequar a embalagem e o folheto informativo conforme disposto nesta Resolução, e disponibilizá-los no período máximo de seis meses após a aprovação da adequação, não sendo exigidas informações adicionais de segurança e eficácia/efetividade.

Art. 64. Os medicamentos fitoterápicos registrados que não possuam comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos não clínicos e clínicos e que não passarem a se enquadrar na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos, nos termos do art. 2º desta Resolução, deverão apresentar os estudos não clínicos e clínicos até o momento da segunda renovação a partir da data de publicação desta Resolução para que possam permanecer na categoria de medicamentos fitoterápicos, sob pena de terem seus registros cancelados.

Art. 65. Em relação aos produtos que até a vigência da presente norma eram enquadrados como medicamentos fitoterápicos e que a partir da publicação desta Resolução se enquadrem na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos e forem passíveis de notificação, nos termos do art. 38º, deve-se solicitar o cancelamento do registro do medicamento no prazo legal estabelecido, com antecedência mínima de 180 dias, e posteriormente proceder à notificação do produto até o momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução.

Parágrafo único. Caso todas as informações apresentadas na notificação estejam corretas, a Anvisa procederá ao cancelamento do registro concomitantemente à liberação da notificação do produto.

Art. 66. Os produtos que se encontrarem regularmente notificados no momento da publicação desta Resolução deverão se ajustar ao estabelecido nesta Resolução até o momento da sua primeira renovação.

Art. 67. Para as petições que já estejam protocoladas na Anvisa, será concedido o prazo de 6 (seis) meses para protocolo das adequações necessárias, contados a partir da data de publicação desta Resolução.

Art. 68. A Anvisa poderá realizar auditorias e solicitar análise fiscal para monitoramento da qualidade e da conformidade do medicamento fitoterápico e do produto tradicional fitoterápico com as informações apresentadas no registro/renovação/notificação.

Art. 69. O disposto na presente Resolução não prejudica a aplicação de disposições mais estritas a que estejam sujeitas as substâncias entorpecentes, psicotrópicas e precursores ou qualquer outro produto submetido a controle especial, conforme o disposto na RDC nº 39, de 9 de julho de 2012, que "Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências", ou suas atualizações.

Art. 70. No momento da primeira renovação após a publicação desta Resolução, será aceita a adequação de formulações com supressão de espécies vegetais ativas, desde que comprovadas a segurança, eficácia/efetividade e qualidade para a nova formulação, nos termos desta Resolução.

Art. 71. Se um produto for registrado por registro simplificado com base na Lista de registro simplificado brasileira ou nas monografias de uso bem estabelecido ou de uso tradicional do EMA e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou a monografia do EMA vier a ser revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e eficácia/efetividade, conforme determina esta Resolução, e manter o registro.

Parágrafo único. As modificações implementadas conforme adequação prevista no caput devem estar disponíveis ao consumidor no período máximo de seis meses após a sua aprovação pela Anvisa.

Art. 72. Quando da atualização das listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, empresas que possuam fitoterápicos registrados contendo espécies que sofreram modificações que impliquem necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou nova metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade terão um prazo de até três anos para adequação, prazo esse contado a partir da data de publicação da alteração dessas listas, nas seguintes condições:

I – para as petições já protocoladas na Anvisa ou que venham a ser protocoladas em até um ano da publicação das listas de registro simplificado;

II – para produtos já registrados que venham a ter renovações a ser peticionadas em até três anos de publicação das listas de registro simplificado, nos termos do Parágrafo 2º do art. 8º do Decreto nº 8.077/2013;

§ 1º - As demais petições não citadas nos Incisos I e II devem ser protocoladas adequadas ao disposto nas listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos atualizadas.

§ 2º Ao fim do período descrito nos Incisos I e II, caso a alteração não tenha sido implementada, será publicado o indeferimento do registro do produto.

§ 3º A adequação prevista nos Incisos I e II pode ocorrer antes desse prazo a critério da empresa.

§ 4º Nos casos particulares em que for detectado risco sanitário os prazos poderão ser alterados por decisão da Anvisa.

Art. 73. Ficam revogadas as Resoluções de Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 14, de 31 de março de 2010, e RDC nº 10, de 9 de março de 2010, a Resolução - RE nº 90, de 16 de março de 2004, e a Instrução Normativa - IN nº 5, de 31 de março de 2010.

Art. 74. Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO I

LISTA DE ESPÉCIES QUE NÃO PODEM SER UTILIZADAS NA COMPOSIÇÃO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

<i>Abrus precatorius</i> (sementes e raízes)	<i>Heliotropium</i> spp.
<i>Acorus calamus</i>	<i>Ipomoea carnea</i> subsp. <i>Fistulosa</i> (folhas)
<i>Ageratum conyzoides</i>	<i>Ipomoea burmanni</i> (<i>Rivea corymbosa</i>)

<i>Aleurites fordii</i> (folhas, frutos e sementes)	<i>Ipomoea hederacea</i>
<i>Aleurites moluccanus</i> (sementes e frutos)	<i>Ipomoea violacea</i> (<i>Ipomoea tricolor</i>)
<i>Allamanda cathartica</i>	<i>Jatropha curcas</i>
<i>Amanita</i> spp.	<i>Lantana camara</i> (frutos e folhas)
<i>Anadenanthera peregrina</i>	<i>Lithraea brasiliensis</i>
<i>Anadenanthera macrocarpa</i> (sementes e folhas)	<i>Lithraea molleoides</i>
<i>Argemone mexicana</i> (folhas, flores e sementes)	<i>Lobelia inflata</i>
<i>Argyreia nervosa</i>	<i>Lophophora</i> spp.
<i>Aristolochia</i> spp.	<i>Manihot esculenta</i>
<i>Asarum</i> spp.	<i>Melia azedarach</i> (parte aérea e frutos)
<i>Asclepias curassavica</i>	<i>Microsporum audouinii</i>
<i>Aspergillus fumigates</i>	<i>Microsporum canis</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>Nerium oleander</i>
<i>Aspergillus niger</i>	<i>Nicotiana glauca</i>
<i>Aspergillus sydowi</i>	<i>Nicotiana tabacum</i>
<i>Aspergillus terreus</i>	<i>Opuntia cylindrica</i>
<i>Baccharis coridifolia</i>	<i>Palicourea marcgravii</i>
<i>Banisteriopsis caapi</i>	<i>Papaver bracteatum</i>
<i>Brugmansia arborea</i>	<i>Pedilanthus tithymaloides</i>
<i>Brugmansia suaveolens</i>	<i>Peganum harmala</i>
<i>Brunfelsia uniflora</i>	<i>Petasites</i> spp.
<i>Calotropis procera</i>	<i>Petiveria alliacea</i>
<i>Cannabis</i> spp.	<i>Piptadenia macrocarpa</i>
<i>Catha edulis</i>	<i>Piptadenia peregrina</i>
<i>Claviceps paspali</i>	<i>Plumbago scandens</i> (folhas e raízes)
<i>Combretum glaucocarpum</i> (folhas)	<i>Prestonia amazonica</i>
<i>Conocybe</i> spp.	<i>Psylocybe</i> spp.
<i>Consolida ajacis</i>	<i>Pteridium aquilinum</i>
<i>Cnidioscolus phyllacanthus</i> (folhas e espinhos)	<i>Rhizopus oligosporus</i>
<i>Crotalaria</i> spp.	<i>Salvia divinorum</i>
<i>Cryptostegia grandiflora</i>	<i>Senecio</i> spp.
<i>Cynoglossum officinale</i>	<i>Sida acuta</i>
<i>Datura</i> spp. (folhas, frutos e sementes)	<i>Sophora secundiflora</i>
<i>Dieffenbachia seguine</i>	<i>Spartium junceum</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Spigelia anthelmia</i>
<i>Erythroxylum coca</i>	<i>Stropharia cubensis</i>
<i>Euphorbia tirucalli</i> (látex)	<i>Strychnos gauthieriana</i>
<i>Ficus pumila</i> (folhas e látex)	<i>Strychnos ignatii</i> (<i>Ignatia amara</i>)
<i>Geotrichum candidum</i>	<i>Thevetia peruviana</i>
<i>Gloriosa superba</i>	<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Gymnopilus</i> spp.	<i>Tussilago farfara</i>
<i>Haemadictyon</i> spp.	<i>Viola sebifera</i>

spp. - todas ou quaisquer espécies do gênero.

Deve-se verificar as sinónimas botânicas das espécies citadas as quais também estão proibidas.

ANEXO II

**LISTA DE ESPÉCIES VEGETAIS COM RESTRIÇÕES PARA O
REGISTRO/NOTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS
TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS**

<i>Arnica</i> spp.	O IFAV só pode ser utilizado para uso externo
Espécies com alcaloides pirrolizidínicos	A exposição diária de alcaloides pirrolizidínicos não pode ser superior a 1 ppm, ou seja 1 µg/g
<i>Mentha pulegium</i>	Só pode ser utilizado se a posologia proposta para o produto não exceder uma dosagem diária de tujona de 3 a 6 mg
<i>Ricinus communis</i>	Só pode ser utilizado o IFAV óleo fixo obtido exclusivamente das sementes
<i>Solanum</i> (quaisquer espécies)	Se o IFAV é para qualquer uso que não o externo, não pode conter mais que 10 mg (dez miligramas) de alcaloides esteroidais
<i>Symphytum officinale</i>	O IFAV só pode ser utilizado para uso externo

Deve-se verificar as sinonímias botânicas das espécies citadas as quais também terão restrições.

ANEXO III

LISTA DE REFERÊNCIAS PARA A COMPROVAÇÃO DA TRADICIONALIDADE DE USO

- 1-AMARAL, A.C.F.; SIMÕES, E.V.; FERREIRA, J.L.P. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. FIOCRUZ. Rio de Janeiro, Brasil: Abifito, 2005.
- 2-AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA. American herbal pharmacopoea and therapeutic compendium – Monografias.
- 3-ANFARMAG. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Fitoterapia magistral. Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. Publicações Anfarmag. 2005.
- 4-ARGENTINA. Listado de drogas vegetales que se incluyen en el registro de medicamentos fitoterapicos de larga tradición. ANMAT, 2009.
- 5-BARBOSA, WLR et al. Etnofarmácia. Fitoterapia popular e ciência farmacêutica. Belém: Editora CRV. 2011.
- 6-BARRET, M. The handbook of clinically tested herbal Medicines. Vol. 1 e 2, 2004.
- 7-BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. Herbal medicine - Expanded commission E monographs. 1.ed. Newton, MA, EUA: American Botanical Council. 2000.
- 8-BLUMENTHAL, M. The ABC clinical guide to herbs. Austin, USA: The American Botanical Council, 2003.
- 9-BIESKI, IGC, MARI GEMMA, C. Quintais medicinais. Mais saúde, menos hospitais - Governo do Estado de Mato Grosso. Cuiabá. 2005.
- 10-BORRÁS, M.R.L. Plantas da Amazônia: medicinais ou mágicas. Plantas comercializadas no Mercado Municipal Adolpho Lisboa. Valer Editora. 2003.
- 11-BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 1992. v.1.
- 12-BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 2006. v.2.
- 13-BRANDÃO, M.G.L.; ZANETI, N.N.S. Plantas Medicinais da Estrada Real. Belo Horizonte: Editora O Lutador, 2008.
- 14-Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o

- Programa de pesquisa de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília, 2006.
- 15-CÁCERES, A. Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria USAC, MSPAS, 2009.
- 16-CARDOSO, CMZ. Manual de controle de qualidade de matérias - primas vegetais para farmácia magistral. Pharmabooks. 2009.
- 17-CARVALHO, J.C.T. Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto, Brasil: Tecmedd Editora, 2004.
- 18-CARVALHO, J.C.T. Formulário Médico- Farmacêutico de Fitoterapia. 2º Edição, Pharmabooks, 2005.
- 19-COLETTO, L. M. M. et al. Plantas medicinais: nativas dos remanescentes florestais do oeste do Paraná. Coordenação: Assessoria de Comunicação Social. Foz de Iguaçu: Itaipu Binacional, 2009.
- 20-DERMARDEROSIAN, A. (coed.) et al. The Review of Natural Products - The most complete source of natural product information. St. Louis, USA: Wolters Kluwer Health, 2008.
- 21-DUKE, JAMES, A. Duke's Handbook of Medicinal Plants of Latin America. CRC Press, Taylor and Francis Group, LLC, 2009.
- 22-EBADI, M.S. Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine. CRC Press LLC, 2002.
- 23-EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCO). Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2 ed. Exeter, UK: European Scientific Cooperative on Phytotherapy and Thieme, 2003.
- 24-FETROW, C.W.; AVILA, J.R. Manual de medicina alternativa para o profissional. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2000.
- 25-GARCIA, A.A. Fitoterapia: vademecum de prescripción. Plantas medicinales. 3ª edición. Barcelona, España: Masson, 1998.
- 26-GILBERT, B.; FERREIRA, J.L.P.; ALVES, L.F. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. FIOCRUZ. Curitiba, Brasil: Abifito, 2005.
- 27-GRUENWALD, J et al. PDR for herbal medicines. 2000.
- 28-GUPTA, M.P. Plantas medicinales iberoamericanas. Bogotá: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología, Cyted, Convenio Andrés Bello. 2008.
- 29-GUTIÉRREZ. I.E.M. et al. Plantas medicinais do semiárido conhecimentos populares e acadêmicos. EDUFBA. 2010.
- 30-HIRT, H.M.; M'PIA, B. Medicina natural nos trópicos. 2004.
- 31-IEPA. Farmácia da terra - Plantas medicinais e alimentícias. 2ª ed. Macapá. 2005.
- 32-ÍNDICE TERAPÊUTICO FITOTERÁPICO. EPUB. 2008.
- 33-LAINETTI, R.; BRITO, N.R.S. A cura pelas ervas e plantas medicinais brasileiras. Rio de Janeiro: Grupo Ediouro Editora TecnoPrint. 1979.
- 34-LIMA, J.L.S. et al. Plantas medicinais de uso comum no Nordeste do Brasil. Campina Grande, 2006.
- 35-Listas oficiais de Programas de Fitoterapia em Municípios e Estados do país.
- 36-LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª edição. Nova Odessa, Brasil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008.
- 37-MASSON, S.A. Fitoterapia – Vademecum de Prescripcion, 4ª ed. Elsevier, 2003.
- 38-MATOS, F.J.A. As plantas das Farmácias Vivas. Fortaleza. 1997a.
- 39-MATOS, F.J.A. O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha. 2 ed. UFC Edições. 1997b.
- 40-MATOS, F.J.A. Farmácias vivas. UFC Edições. 4ª ed. Fortaleza. 2002.
- 41-MATOS, F.J.A. Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste Brasileiro. 3ª ed. Editora UFC. Fortaleza, 2007.
- 42-MATOS, F.J.A.; VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M. Guia fitoterápico. Fortaleza. 2001.
- 43-MCKENNA, D. J. et al. Botanical medicines - The desk reference for major herbal supplements. New York, USA: Haworth Herbal Press, 2002
- 44-MELO-DINIZ et al. Memento de plantas medicinais. As plantas como alternativa terapêutica. Aspectos populares e científicos. Ed. UFPB. 2006.

- 45-Monografias, dissertações ou teses aprovadas em instituições de ensino superior nacionais ou internacionais.
- 46-NEWALL, C.A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. Herbal medicines-a guide for health-care professionals. London, Reino Unido: The Pharmaceutical Press. 1996.
- 47-Monografias do Natural Health Products Directorate's (NHPD), disponíveis em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/index-eng.php>
- 48-MILLS, S.; BONE, K. The essential guide to herbal safety. St. Louis, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- 49-MILLS, S.; BONE, K. Principles and practice of phytotherapy - Modern herbal medicine. St. Louis, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 1999.
- 50-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. 1999.
- 51-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. 2004.
- 52-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. 2007.
- 53-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4. 2009.
- 54-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). 2010.
- 55-PANIZZA, S.T.; VEIGA, R.S. & ALMEIDA, M.C. Uso tradicional de plantas medicinais e fitoterápicos. São Luís: CONBRAFITO, 2012.
- 56-PEREIRA, M.A.S., et al. Implantação da fitoterapia no município de Jardinópolis – SP. Ribeirão Preto: Legis Summa, 2008.
- 57-PHYSICIANS DESK REFERENCE. PDR for herbal medicines. 4 ed. Montvale, USA: Thomson Healthcare, 2007.
- 58-PROPLAM - Guia de Orientações para implantação do Serviço de Fitoterapia. Rio de Janeiro. 2004.
- 59-Publicações científicas indexadas em revistas nacionais ou internacionais.
- 60-RODRIGUES, A.G. et al. A fitoterapia no SUS e o programa de plantas medicinais da Central de medicamentos. Brasília. 2006.
- 61-SÁNCHEZ, O; ÁNGEL, R. Manual de agrotecnología de plantas medicinales nativas. San José, Costa Rica: Ediciones Sanabria. 2007.
- 62-SILVA JÚNIOR, A.A. Essentia herba: plantas bioativas. Florianópolis: Epagri, 2006. v.2.
- 63-SIMÕES, C.M.O. et. al. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. 5ª ed. Editora da Universidade UFRGS. 1998.
- 64-SOUSA, M.P. et al. Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras. 2 ed. Fortaleza, Brasil: Editora UFC, 2004.
- 65-TRAMIL. Hacia una farmacopea caribeña (TRAMIL 7). Santo Domingo: Editora Lionel Germonsén Robineau, 1995.
- 66-VIANA, G.; LEAL, L. K.; VASCONCELOS, S. Plantas medicinais da Caatinga: atividades biológicas e potencial terapêutico. Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora, 2013.
- 67-WITCHL, M et al. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis. 3 ed. Medpharm. CRC Press. Washington. 2004.

ANEXO IV

INFORMAÇÕES A SEREM DISPONIBILIZADAS NO FOLHETO INFORMATIVO DO PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

I - identificação do produto tradicional fitoterápico:

a) nome comercial;

b) nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica completa;

c) parte da planta utilizada; e

d) a frase em negrito: **Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado.**

II - informações quanto às apresentações e composição:

a) a forma farmacêutica;

b) a composição qualitativa e quantitativa, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, sendo que a concentração deve seguir o disposto no inciso III do art. 57;

c) para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB;

d) a quantidade total de peso, volume líquido e unidades farmacotécnicas, conforme o caso;

e) a quantidade total de acessórios dosadores que acompanham as apresentações, quando aplicável;

f) a via de administração, em caixa alta e negrito;

g) a frase, em caixa alta e negrito, "**USO ADULTO**" ou "**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE ____**" ou "**USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____**", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro ou na notificação o uso do produto tradicional fitoterápico, ou "**USO ADULTO e PEDIÁTRICO**", no caso de produto tradicional fitoterápico sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro ou notificação;

h) para a forma farmacêutica líquida, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final; e

i) para produtos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gota);

III - informações ao paciente:

1. PARA QUÊ ESTE PRODUTO É INDICADO?

Descrever as alegações de uso devidamente registradas na Anvisa.

2. COMO ESTE PRODUTO FUNCIONA?

Descrever, resumidamente, as ações do produto em linguagem acessível à população.

Informar o tempo médio estimado para início da ação farmacológica do produto, quando aplicável.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE PRODUTO?

Incluir as contraindicações relatadas na documentação técnico-científica.

Incluir as seguintes frases em negrito:

"Este produto é contraindicado para uso por (informando a população especial conforme aprovado no registro ou notificação).

"Este produto é contraindicado para menores de _____" (citando a idade em meses ou anos)._____";

"Mulheres grávidas ou amamentando não devem utilizar este produto, já que não há estudos que possam garantir a segurança nessas situações".

No caso de contraindicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas na RDC nº 137, de 20 de maio de 2003, ou suas atualizações.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE PRODUTO?

Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do produto, conforme aprovado no registro ou notificação.

Incluir alterações de condições fisiológicas, informando aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Mesmo quando não há relatos, é necessário incluir a frase em negrito: **"Não há casos relatados que o uso deste produto interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas"**.

No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas na RDC 137 de 20 de maio de 2003, ou suas atualizações.

Incluir interações relatadas na literatura científica com outros produtos, como plantas, medicamentos e alimentos. Mesmo quando não há relatos, é necessário incluir a frase em negrito: **"Não há casos relatados que o uso deste produto interaja com outros produtos, como plantas, medicamentos e alimentos"**.

Incluir as frases:

"Caso os sintomas persistam ou piorem, ou apareçam reações indesejadas não descritas na embalagem ou no folheto informativo, interrompa seu uso e procure orientação do profissional de saúde";

"Se você utiliza medicamentos de uso contínuo, busque orientação de profissional de saúde antes de utilizar este produto"; e

"Este produto não deve ser utilizado por período superior ao indicado, ou continuamente, a não ser por orientação de profissionais de saúde".

"Informe ao seu profissional de saúde todas as plantas medicinais e fitoterápicos que estiver tomando. Interações podem ocorrer entre produtos e plantas medicinais e mesmo entre duas plantas medicinais quando administradas ao mesmo tempo.

"Este produto contém álcool no teor de _____." (informando o teor alcoólico).

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE PRODUTO?

Descrever os cuidados específicos de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento do produto, conforme estudo de estabilidade. Informar o prazo de validade do produto a partir da data de fabricação, aprovada no registro ou notificação, citando o número de meses.

Incluir as seguintes frases em negrito:

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”;

“Não use produto com prazo de validade vencido.”

“ Para sua segurança, guarde o produto na embalagem original.”;

Incluir os cuidados específicos de conservação do produto tradicional fitoterápico uma vez abertos ou preparados para uso, quando sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original.

Para os chás medicinais para os quais não seja necessária a realização dos estudos de estabilidade, os cuidados de conservação a serem informados devem ser: conservar em temperatura ambiente (de 15 a 30° C) e proteger da luz e umidade.

Incluir a frase em negrito:

“Após aberto, válido por _____” (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudo de estabilidade do produto tradicional fitoterápico).

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do produto, conforme aprovado no registro ou notificação.

Incluir as frases em negrito:

“Antes de usar, observe o aspecto do produto. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo”; e

“Este produto deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

6. COMO DEVO USAR ESTE PRODUTO?

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do produto.

Inserir a frase: Os produtos tradicionais fitoterápicos não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações;

- dose para forma farmacêutica e concentração, expressas, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo;

- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;

- intervalos de administração (em minutos ou horas);

- vias de administração;

- orientações para cada alegação de uso nos casos de posologias distintas;

- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no

registro ou notificação; e

- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais. Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

Conforme a característica da forma farmacêutica, incluir as frases em negrito:

"**Este produto não deve ser partido, aberto ou mastigado.**", no caso de comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras formas farmacêuticas que couber, ou "**Este produto não deve ser cortado.**", no caso de adesivos e outras que couber.

Quando se tratar de chá medicinal, incluir as frases, conforme o caso:

1. se utilizada por infusão, deverá constar a seguinte frase: "colocar (o número de) mL ou (o número de) medida de água fervente sobre (o número de) g ou (o número de) medida do produto em um recipiente apropriado. Abafar por cerca de 15 minutos, coar, se necessário, e utilizar";

2. se utilizada por decocção, deverá constar a seguinte frase: "colocar (o número de) g ou (o número de) medida do produto em (o número de) quantidade de água fria e ferver por cerca de 3 a 5 minutos, deixar em contato por aproximadamente 15 minutos, coar, se necessário, e utilizar"; ou

3. se utilizada por maceração com água, deverá constar a seguinte frase: "cobrir (o número de) g ou (o número de) medida do produto com (o número de) mL ou (o número de) medida de água e deixar em temperatura ambiente por (o número de) horas; agitar ocasionalmente, coar, se necessário, e utilizar";

4. incluir a frase: "Preparar imediatamente antes do uso". Essa frase é dispensada para algumas espécies vegetais em que há a orientação de preparo para mais de uma dose a ser utilizada no mesmo dia.

5. incluir a frase: "Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este produto, procure orientação com seu farmacêutico ou profissional de saúde. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu profissional de saúde.".

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;
- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);
- o volume final do produto preparado; e
- concentração do produto preparado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE PRODUTO?

Descrever a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração (dose omitida), quando for o caso.

Incluir a seguinte frase, em negrito: "**Em caso de dúvidas, procure orientação de profissional de saúde.**"

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE PRODUTO PODE ME CAUSAR?

Informar as reações adversas, explicitando os sinais e sintomas relacionados a cada uma. Quando não se conhece a frequência delas, deve-se incluir a frase em negrito: **“A frequência de ocorrência dos efeitos indesejáveis não é conhecida.”**; e

Incluir as frases:

“Informe ao seu profissional de saúde o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do produto. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).”

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www._____](http://www.notivisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal." (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE PRODUTO?

Descrever os sintomas que caracterizam a superdose e orientar quanto às medidas preventivas que amenizam o dano até a obtenção de socorro, quando aplicável.

Inserir as frases em negrito: **"Em caso de uso de grande quantidade deste produto, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou folheto informativo, se possível."**

"Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder."

Quando não se têm relatos de casos de superdose, deve-se incluir a frase em negrito: **“Não há casos de superdose relatados”**.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015

(Publicada no DOU nº 41, de 3 de março de 2015)

Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Observação: Vide Instrução Normativa nº 20, de 2 de outubro de 2017.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II e § 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 2009, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 05 de fevereiro de 2015 adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do Objetivo

Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa.

Seção II

Da Abrangência

Art. 2º Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

Parágrafo único. Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para:

- I- nova indicação terapêutica;
- II- nova via de administração;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

III- nova concentração;

IV- nova forma farmacêutica;

V- ampliação de uso;

VI- nova posologia;

VII - novas associações; ou

VIII- qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro.

Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico, devendo ser iniciados somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.

I- excetuam-se do disposto no **caput**, os ensaios clínicos fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar a eficácia e a segurança para fins de registro ou renovação, os quais são considerados como ensaios clínicos fase III;

II- nos casos de ensaios clínicos fase IV cujo medicamento já possua um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) aprovado na Anvisa, a petição de Notificação deve ser vinculada ao DDCM;

III- ensaios clínicos fase IV e observacionais que não fazem parte de um DDCM previamente aprovado e que envolvam procedimentos de importação ou exportação, estarão sujeitos à Notificação de Ensaio Clínico e emissão de um Comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 (trinta) dias corridos, a partir da data de recebimento da notificação pela Anvisa,

IV- a Notificação de Ensaio Clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)*; e



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. (Revogada pela Resolução-RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)~~

Art. 4º Esta Resolução não é aplicável a estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa, ensaio clínico com cosméticos, com produtos para saúde, com alimentos, com terapia gênica e células-tronco, devendo estes seguir regulamentações específicas.

Art. 5º A Anvisa poderá emitir orientações sobre a aplicabilidade desta Resolução para casos não previstos de ensaios clínicos com medicamentos.

Seção III

Das Definições

Art. 6º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I- Auditoria - análise sistemática e independente das atividades e documentos relativos ao estudo para determinar se as atividades avaliadas foram desempenhadas e os dados registrados, analisados e relatados com precisão ao cumprir o protocolo, os procedimentos operacionais padrão definidos pelo patrocinador, as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;

II- Boas Práticas Clínicas (BPC) - padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6);

III- Boas Práticas de Fabricação (BPF) - parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro;

IV- Boas Práticas de Laboratório (BPL) – sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos relacionados à saúde e à segurança ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados;

V- Brochura do Investigador - compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos;

VI- Centro de Ensaios Clínicos - organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), na qual são realizados ensaios clínicos;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

VII- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos;

VIII- Comitê Independente de Monitoramento de Segurança - comitê independente, constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos. Recomenda ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido;

IX- Comunicado Especial (CE) - documento de caráter autorizador, emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do DDCM, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico;

X- Comunicado Especial Específico (CEE) - documento, emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico sujeito ao regime de notificação ou para um ensaio clínico sujeito ao descrito no Capítulo X (Das Disposições Transitórias) dessa norma;

XI- Conhecimento de carga - documento emitido, na data de embarque do bem ou produto, pelo transportador ou consolidador, constitutivo do contrato de transporte internacional e prova da disposição do bem ou produto para o importador;

XII- Data de Início do Ensaio Clínico - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no mundo;

XIII- Data de Início do Ensaio Clínico no Brasil - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no Brasil;

XIV- Data de Término do Ensaio Clínico - corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no mundo ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XV- Data de Término do Ensaio Clínico no Brasil - corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no Brasil ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XVI- Desvio de protocolo de ensaio clínico - qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico;

XVII- Documento de delegação de responsabilidade de importação - documento emitido pelo patrocinador da pesquisa, onde consta a indicação do importador autorizado e as responsabilidades referentes ao transporte e desembaraço da mercadoria importada;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

XVIII- Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): Documento emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico, nos casos de não manifestação sobre o DDCM;

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

XX- Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico - compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;

XXI- Emenda ao protocolo de ensaio clínico - qualquer proposta de modificação em um protocolo de ensaio clínico original, apresentada sempre com a justificativa que a motivou, podendo tal emenda ser substancial ou não;

XII- 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;

XXIII- Evento Adverso (EA) - qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não;

XXIV- Evento Adverso Grave - aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) ameaça à vida;
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;

g) evento clinicamente significativo.

XXV- Evento Adverso Inesperado - evento não descrito como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou na bula.

XXVI- Formulário de Relato de Caso - documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador;

XXVII- Inspeção - O ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao ensaio clínico e que podem estar localizados onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador, da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados;

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

XXIX- Investigador - pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o investigador é o líder do grupo e será chamado de investigador principal;

XXX- 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;

XXXI-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;

XXXII- Monitoria - ato de rever continuamente o processo de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis;

XXXIII- Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;

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

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

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

XXXVII- Protocolo de Ensaio Clínico - documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;

XXXVIII- Relatório anual - documento de periodicidade anual contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em centros do Brasil, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;

XXXIX- Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental - relatório periódico harmonizado contendo informações de segurança e desenvolvimento de um medicamento experimental;

XL- Relatório final - documento contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em todos os centros participantes do estudo, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;

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

XLII- Violação de protocolo de ensaio clínico - desvio de protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico;

CAPÍTULO II

DAS RESPONSABILIDADES

Art. 7º As responsabilidades relacionadas neste capítulo abrangem aquelas definidas nas Boas Práticas Clínicas, sem prejuízo das demais responsabilizações éticas e legais.

Seção I

Das Responsabilidades do Patrocinador



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Art. 8º O patrocinador é responsável pelas informações necessárias para a correta execução do DDCM, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos e as BPC.

Art. 9º O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios.

Art. 10. O patrocinador deve assegurar que a garantia de qualidade e controle de qualidade sejam implementados em todas as áreas das instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 11. O patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo, físico ou digital, por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil.

Parágrafo único. Em caso de descontinuação do desenvolvimento clínico ou de sua conclusão não seguida de pedido de registro, o patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo físico ou digital, por pelo menos 2 (dois) anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento.

Art. 12. O patrocinador é responsável por todas as despesas relacionadas com procedimentos e exames, especialmente aquelas de diagnóstico, tratamento e internação do participante do ensaio clínico, e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relativos ao ensaio clínico.

Art. 13. O patrocinador deve assegurar que os dados obtidos sobre segurança e eficácia do medicamento experimental são suficientes para apoiar a exposição humana pela via de administração proposta, pela dosagem escolhida, pela duração do tratamento proposto e na população a ser estudada.

Art. 14. O patrocinador deve assegurar que o medicamento experimental, medicamento comparador modificado e placebo, quando utilizados, sejam fabricados de acordo com BPF e sejam codificados e rotulados de forma a proteger o mascaramento, se aplicável, e os caracterize como produtos sob investigação clínica.

Parágrafo único. Em estudos que utilizam comparadores ativos, o patrocinador deve utilizar aqueles fabricados de acordo com as BPF.

Art. 15. O patrocinador é responsável por importar o quantitativo necessário para execução do ensaio clínico.

Art. 16. O patrocinador é responsável por distribuir o(s) produto(s) sob investigação apenas às instituições informadas no formulário de apresentação de Ensaio Clínico contido no Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico e autorizadas pelos Comitês de Ética em Pesquisa.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Art. 17. O patrocinador é responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico.

Art. 18. O patrocinador deve garantir a monitoria e a auditoria adequadas dos ensaios clínicos.

Art. 19. O patrocinador deve informar imediatamente os envolvidos no ensaio, quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.

Art. 20. O patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC.

§1º A transferência de que trata o **caput** não afasta a responsabilidade definitiva do patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico.

§2º Quaisquer funções relacionadas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por esta devem ser especificadas por escrito em documento assinado pelo patrocinador e ORPC.

Seção II

Das Responsabilidades do Investigador

Art. 21. O investigador deve conduzir o ensaio clínico de acordo com o protocolo acordado com patrocinador, com as BPC, com as exigências regulatórias e éticas aplicáveis e vigentes.

Art. 22. O investigador deve supervisionar pessoalmente o ensaio clínico, podendo apenas delegar tarefas, mas não responsabilidades.

Art. 23. O investigador deve permitir a realização de monitorias, auditorias e inspeções.

Art. 24. O investigador deve assegurar a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem qualquer ônus para o participante.

Art. 25. O investigador deve informar prontamente os participantes do ensaio clínico quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, além de assegurar terapia apropriada e acompanhamento aos participantes.

Art. 26. O investigador é responsável por utilizar os produtos sob investigação somente no âmbito do ensaio clínico e armazená-los conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.

Seção III

Das Responsabilidades do Investigador-Patrocinador



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Art. 27. No caso de ensaio clínico desenvolvido por investigador-patrocinador, a instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

§1º O patrocinador primário pode delegar responsabilidades ao investigador, que será responsável pela condução do ensaio clínico na instituição, e, nesse caso, o investigador-patrocinador será o patrocinador secundário.

§2º Em caso de delegação de responsabilidades e atividades, um documento escrito deve ser firmado entre as partes.

§3º O patrocinador primário não pode delegar atividades de garantia da qualidade, auditorias e monitoria dos ensaios clínicos ao investigador-patrocinador, mas pode delegá-las a uma ORPC.

§4º O patrocinador primário deve apresentar estrutura própria ou terceirizada com, no mínimo, as seguintes unidades:

- I - gerenciamento de eventos adversos;
- II - gerenciamento do projeto;
- III - gerenciamento dos dados;
- IV - treinamento;
- V - tecnologia da informação;
- VI - garantia da qualidade e;
- VII - monitoria.

§5º A instituição referida no **caput** deve ser aquela na qual o ensaio clínico será realizado.

§6º As responsabilidades relacionadas neste artigo não excluem o disposto nas Seções I e II deste capítulo sobre responsabilidades do patrocinador e investigador.

Art. 28. No caso de doação de medicamentos já registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador será o patrocinador se houver acordo de transferência ou propriedade dos dados obtidos na pesquisa para o doador.

Art. 29. No caso de doação de medicamentos não registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador.

Seção IV

Da Estrutura do Centro de Ensaio Clínico

Art. 30. O centro de ensaio clínico deve possuir instalações adequadas à condução do protocolo, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

recursos humanos, e serem também condizentes à população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros.

Art. 31. A direção da instituição deve ser notificada sobre a condução do ensaio clínico.

CAPÍTULO III

DOS REQUISITOS PARA SUBMISSÃO DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)

Art. 32. A documentação apresentada no DDCM deve garantir a segurança e os direitos dos participantes em todas as fases do desenvolvimento clínico, a qualidade do medicamento experimental e dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento, para que estes permitam uma avaliação da eficácia e segurança do medicamento.

Art. 33. O DDCM pode ser apresentado à Anvisa em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento, para uma ou mais fases de ensaios clínicos.

Seção I

Dos Requisitos Gerais para a Solicitação

Art. 34. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional.

Parágrafo único. Para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil.

Art. 35. Será emitido um único Comunicado Especial (CE) por DDCM mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil.

Parágrafo único. Apenas os ensaios clínicos listados no CE poderão ser iniciados no país respeitando as demais aprovações éticas.

Art. 36. Após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos.

§1º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.

§2º Nos casos de não manifestação, a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do desembarço, para a



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico.

§3º Excetuam-se do disposto no **caput** e no §1º, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Para estes casos, a área técnica avaliará o DDCM em até 180 (cento e oitenta) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa e o estudo clínico somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa.

Art. 37. O DDCM pode ser submetido pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC.

§1º O responsável pelo DDCM perante a Anvisa deve ser o mesmo para todas as submissões subsequentes relacionadas a este.

§2º As submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil.

§3º A submissão do DDCM de um investigador-patrocinador deve ser feita por meio do patrocinador primário.

Seção II

Do Conteúdo e Formato da Solicitação

Art. 38. O DDCM submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos:

I - formulário de Petição devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

II - comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

III - plano de Desenvolvimento do Medicamento contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

- a) IFA ou substância ativa;
- b) categoria de medicamento (sintético, biológico, fitoterápico ou radiofármaco);
- c) classe terapêutica;
- d) via de administração;
- e) mecanismo de ação;
- f) indicações a serem estudadas;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

g) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e

h) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado.

IV - brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

a) medicamento experimental;

b) formulação;

c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;

d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e

e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.

V - um resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o medicamento experimental (por exemplo, programas de acesso expandido e uso compassivo), bem como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável;

VI- informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável. Os países onde houve a descontinuidade do acesso devem ser identificados, bem como os motivos para a interrupção/retirada do produto;

VII - dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos:

a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo:

1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas;

2. nome e endereço do fabricante;

3. método geral de obtenção;

4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e

5. resultados de estudos de estabilidade.

b) descrição do medicamento experimental, incluindo:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

1. lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado;

2. composição quantitativa;

3. descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos;

4. a metodologia analítica e os limites aceitáveis para garantir a identidade; e

5. resultados de estudos de estabilidade que assegurem a utilização do medicamento experimental nos ensaios clínicos planejados.

c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo:

1. composição;

2. características organolépticas;

3. processo de fabricação; e

4. controles analíticos.

d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;

e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;

f) modelo de rótulo(s) do(s) produto(s) sob investigação;

g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes *in vitro* já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;

h) análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança. Descrição dos riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

i) no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM;

j) nos casos em que um investigador-patrocinador desejar realizar um ensaio clínico com um medicamento que já possui um DDCM aprovado pela Anvisa, este poderá utilizar as informações já enviadas pelo detentor do DDCM inicial, caso este o autorize, sem a necessidade de resubmissão de toda a documentação. Quando não for apresentada uma autorização do detentor inicial, o investigador patrocinador deverá submeter à Anvisa toda a informação por meio de literatura atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento proposto;

VIII - dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil. Esses dossiês devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico. Cada processo deve ser vinculado ao DDCM e submetido pelo patrocinador ou por ORPC. O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)*; e

~~e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.~~ **(Revogada pela Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)**

Art. 39. Toda documentação protocolizada manualmente, incluindo cumprimento de exigências, deve estar acompanhada de uma cópia em mídia eletrônica (arquivo pdf ou word).

§1º Os documentos eletrônicos devem permitir busca textual.

§2º A submissão de mídia eletrônica se aplica até a adoção pela Anvisa de ferramentas de tecnologia da informação que permitam a submissão eletrônica dos documentos solicitados.

Art. 40. Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil deverão ser protocolizados na forma de petição secundária ao processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Art. 41. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.

CAPÍTULO IV

DAS MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM

Art. 42. As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36.

Parágrafo único. As modificações ao DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo de DDCM ao qual está vinculada.

Art. 43. Para efeito desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:

I - inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento,

II - exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) ou,

III - alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.

Art. 44. As modificações ao DDCM oriundas de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias deverão ser notificadas antes de serem implementadas e poderão ser executadas, independente da manifestação prévia da Anvisa.

Art. 45. As modificações ao DDCM não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

CAPÍTULO V

DAS EMENDAS AO PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO

Art. 46. Todas as emendas a um protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Parágrafo único. Qualquer emenda deve ser implementada somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.

Art. 47. As emendas substanciais a protocolos de ensaios clínicos devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

§1º As emendas substanciais devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo de ensaio clínico ao qual está vinculada.

~~§2º A petição das emendas substanciais deve conter o novo protocolo e o Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.~~

§2º A petição das emendas substanciais deve conter o novo protocolo.
(Redação dada pela Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)

§3º Excetuam-se do disposto no **caput** as emendas que visam eliminar riscos imediatos à segurança dos participantes do ensaio clínico. Estas poderão ser implementadas e notificadas à Anvisa imediatamente.

Art. 48. Para efeito desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando pelo menos um dos critérios a seguir for atendido:

I- alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes;

II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.

Art. 49. As emendas ao protocolo de ensaio clínico não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.

CAPÍTULO VI

DAS SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

Art. 50. O patrocinador pode cancelar ou suspender um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) já iniciado(s).

§1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico, relacionado a ele, poderá ser continuado no País.

§2º Caso um DDCM ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deve justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s).

§3º As suspensões e cancelamentos de ensaio clínico ou de DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo.

Art. 51. O patrocinador deve notificar à Anvisa sobre a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM. Após decisão de suspensão ou



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

cancelamento, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos.

Art. 52. Nos casos de suspensão temporária do ensaio clínico ou DDCM como medida imediata de segurança, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de suspensão, justificando os motivos.

Parágrafo único. As razões, a abrangência, a interrupção do tratamento e a suspensão do recrutamento de participantes devem estar explicadas com clareza na notificação de suspensão temporária.

Art. 53. As solicitações de reativação de protocolos de ensaios clínicos ou DDCM suspensos devem ser encaminhadas à Anvisa acompanhadas das devidas justificativas para que o(s) ensaio(s) possa(m) ser reiniciado(s).

Parágrafo único. O(s) ensaio(s) clínico(s) ou DDCM poderá(ão) ser reiniciado(s) somente após aprovação pela Anvisa.

Art. 54. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.

CAPÍTULO VII

DO MONITORAMENTO DE SEGURANÇA E ALERTAS

Seção I

Do Monitoramento de Eventos Adversos

Art. 55. O patrocinador deve monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 56. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 57. O patrocinador deve estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto.

Parágrafo único. No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Subseção I

Das Medidas Imediatas

Art. 58. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.

Parágrafo único. No caso de evento adverso grave a ser notificado, será necessário informar quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos de mesma natureza, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido.

Art. 59. A notificação de eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, independe da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.

Art. 60. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador.

Parágrafo único. Nos casos em que não haja constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança devem ser apresentadas justificativas.

Subseção II

Da Comunicação de Eventos Adversos pelo Investigador

Art. 61. O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, devendo fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

Parágrafo único. Os eventos adversos ou anormalidades em resultados de exames laboratoriais que afetem a segurança dos participantes devem ser relatados ao patrocinador de acordo com as BPC e o protocolo.

Art. 62. Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização.

Subseção III

Da Notificação de Eventos Adversos pelo Patrocinador

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Art. 63. O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.

Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A Anvisa poderá solicitar tais registros a qualquer momento.

Art. 64. O patrocinador deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.

Subseção IV

Dos Prazos

Art. 65. O investigador deve informar ao patrocinador sobre os eventos adversos graves no prazo de até 24 (vinte e quatro) horas a contar da data de conhecimento do evento.

Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.

Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no **caput** devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação.

Art. 67. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.

Seção II

Dos Relatórios de Acompanhamento

Subseção I

Dos Relatórios de Acompanhamento de Protocolos de Ensaio Clínicos

Art. 68. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, exclusivamente de centros brasileiros, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:

I- título do ensaio clínico;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

II- código do protocolo;

III- *status* de recrutamento de participantes do ensaio clínico;

IV- discriminação do número de participantes recrutados por centro;

V- número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e

VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.

§1º O relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§2º O relatório anual deve ser protocolizado no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de anualidade a data de início do ensaio clínico no Brasil.

Art. 69. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, por quaisquer razões, o patrocinador deverá submeter à Anvisa um relatório final contendo, minimamente, as seguintes informações:

I- título do ensaio clínico;

II- código do protocolo;

III- discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;

IV- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;

V- descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;

VI- análise estatística;

VII- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;

VIII- relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;

IX- os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e

X- racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

§1º O relatório final de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico.

Subseção II

Do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental

Art. 70. O patrocinador deve enviar anualmente à Anvisa relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Parágrafo único. Os relatórios anuais devem ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de anualidade a data de aprovação do DDCM pela Anvisa ou a data determinada no desenvolvimento internacional.

CAPÍTULO VIII

DAS INSPEÇÕES

Seção I

Das Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas Clínicas

Art. 71. Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções em BPC nos centros de ensaios clínicos, patrocinador, ORPC, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das BPC, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado.

§1º As inspeções em BPC seguirão as diretrizes harmonizadas no Documento das Américas, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e em normas específicas de inspeção em BPC publicadas pela Anvisa.

§2º Dependendo do resultado da inspeção em BPC a Anvisa poderá determinar:

I- a interrupção temporária do ensaio clínico;

II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil;
ou

IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC.

Seção II

Das Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas De Fabricação de Produtos sob Investigação

Art. 72. A Anvisa poderá realizar inspeções em BPF do medicamento experimental ou produto sob investigação produzido ou modificado pelo patrocinador a fim de verificar as informações químicas, de produção e de controle de qualidade informados no DDCM e se o medicamento é suficientemente seguro para permitir a administração aos participantes do ensaio clínico.

CAPÍTULO IX

DA IMPORTAÇÃO

Art. 73. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico deve submeter-se somente à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local do desembarço.

Parágrafo único. Excetuam-se dessa situação os produtos sob investigação sujeitos ao controle especial que além da fiscalização no local de desembarço devem ter autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na Anvisa.

Art. 74. Os seguintes documentos devem ser apresentados após a chegada do produto sob investigação no território nacional:

I - cópia do Comunicado Especial (CE), Comunicado Especial Específico (CEE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) emitido pela área técnica competente da Anvisa em sua sede;

II – nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCM, deve ser apresentada cópia do documento de delegação de responsabilidades de importação;

III - termo de responsabilidade para importação destinada à pesquisa clínica disposto em regulamento sanitário de bens e produtos importados;

IV - cópia do conhecimento de carga embarcada; e

V - cópia da fatura comercial.

Art. 75. A autoridade sanitária competente em exercício no local de desembarço do produto sob investigação verificará o cumprimento do atendimento



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

às indicações de embalagem, transporte e armazenamento, de acordo com informações específicas no CE, CEE, ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) subsidiariamente àquelas fornecidas pelo fabricante ou patrocinador.

Parágrafo único. Nas embalagens externas ou de transporte, utilizadas para a movimentação dos produtos de que trata este Capítulo deve constar:

a) número do CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) ao qual o produto sob investigação está submetido;

b) quantidade de material importado;

c) informações sobre cuidados especiais para armazenamento, como temperatura, umidade e luminosidade;

d) informações sobre forma física ou forma farmacêutica referente à apresentação do medicamento;

e) informações sobre prazo de validade do medicamento e, quando aplicável, do dispositivo médico; e

f) número de lote ou número de série.

Art. 76. A informação qualitativa e as especificações dos produtos sob investigação a serem utilizados no ensaio clínico serão informadas no Comunicado Especial (CE), no Comunicado Especial Específico (CEE) e no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).

Parágrafo único. Em caso de alteração dos produtos sob investigação e suas especificações informadas no CE, CEE ou no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), essa informação deve ser notificada à área técnica competente da Anvisa em sua sede. O CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) atualizado deve ser apresentado no local de desembarço.

Art. 77. É vedada a entrada no território nacional de produtos sob investigação não previstos no CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para fins de ensaios clínicos regulamentados por essa resolução.

Parágrafo único. É vedada a alteração de finalidade de importação dos bens e produtos de que trata esta resolução.

CAPÍTULO X

DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Art. 78. Os processos de anuência em ensaio clínico protocolizados na Anvisa em data anterior à publicação desta Resolução e que ainda aguardam análise técnica serão avaliados conforme as Resoluções vigentes à época da submissão do protocolo.

§1º As petições que aguardam análise e estão no escopo do prazo de 90 (noventa) dias conforme estabelecido pelo Art. 36 desta Resolução, poderão iniciar os ensaios clínicos após a expiração do prazo contida no referido artigo e após as aprovações éticas pertinentes.

§2º Para os casos mencionados no §1º, será emitido um CEE para fins de importação ou exportação a ser realizada conforme resolução vigente à época da submissão do protocolo na Anvisa.

§3º O prazo estabelecido no §3º do Art. 36 não se aplica aos processos de anuência que aguardam análise técnica e que se encontram no **caput** desse artigo.

Art. 79. Ao protocolizar um DDCM, o detentor deve vincular todos os processos de anuência em ensaios clínicos relacionados ao medicamento experimental que porventura já tenham sido submetidos à avaliação da Anvisa em algum momento.

Art. 80. Os processos de anuência em ensaios clínicos já aprovados pela Anvisa devem seguir a Resolução vigente à época de sua aprovação até que o processo seja inserido em um DDCM, se aplicável.

Capítulo XI

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 81. A Anvisa publicará guias e manuais específicos para orientar procedimentos relacionados a esta Resolução.

Art. 82. O não cumprimento do disposto nesta Resolução implica em infração sanitária, ficando o infrator sujeito às penalidades previstas na Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977.

Art. 83 Casos omissos serão resolvidos à luz das demais normas nacionais e de diretrizes internacionais.

Art. 84. Ficam revogadas a Resolução - RDC Nº 39, de 5 de junho de 2008, a Resolução - RDC Nº 36, de 27 de junho de 2012 e os itens 1. e 1.1. da Seção I do Capítulo XXVI da Resolução - RDC Nº 81, de 5 de novembro de 2008.

Art. 85. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JAIME CÉSAR DE MOURA OLIVEIRA



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 53, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015(*)

(Publicada em DOU nº 233, de 7 de dezembro de 2015)

(Republicada em DOU nº 234, de 8 de dezembro de 2015)

Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso V e §§ 1º e 3º do art. 58 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no D.O.U de 23 de julho de 2015, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 19 e 20 de novembro de 2015, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor- Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada a presente Resolução para regulamentação da notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

Parágrafo único. Esta Resolução estabelece parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos, para elaboração do perfil de degradação correspondente e para a notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação formados ao longo do prazo de validade do medicamento.

Art. 2º O disposto nesta Resolução se aplica aos medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares.

§ 1º Esta Resolução não se aplica aos produtos biológicos/ biotecnológicos, excipientes, peptídeos, oligonucleotídeos, radiofármacos, produtos de fermentação e derivados, produtos fitoterápicos, produtos brutos de origem animal, medicamentos específicos, medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais associados entre si ou isolados, poliaminoácidos, os de notificação simplificada, bem como aos produtos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos.

§ 2º Para fins de controle de produtos de degradação dos produtos especificados no §1º, deverão ser adotados testes específicos, quando existentes. Diante da inexistência de testes específicos, deve ser garantido o controle daqueles produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que gerem ineficácia terapêutica.

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



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

I - estudo de degradação forçada: estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica e oxidação, entre outras. Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto;

II - impureza: qualquer componente presente no insumo farmacêutico ou no produto terminado que não seja o insumo farmacêutico ativo nem o(s) excipiente(s).

III - limite de identificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada;

IV - limite de notificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado no(s) estudo(s) de estabilidade;

V - limite de qualificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado;

VI - perfil de degradação: descrição dos resultados e das atividades analíticas utilizadas na detecção, identificação, elucidação estrutural e determinação quantitativa dos produtos de degradação presentes no insumo farmacêutico ativo e no medicamento;

VII - pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo: comprovação de que não há interferência de excipientes, impurezas e produtos de degradação no pico cromatográfico do insumo farmacêutico ativo;

VIII - produtos de degradação: impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento; e

IX - qualificação de produtos de degradação: Avaliação da segurança biológica de um produto de degradação individual ou de um dado perfil de degradação em um nível especificado.

Art. 4º O estudo do perfil de degradação forçada deve obedecer aos seguintes requisitos:

I - condução do estudo em um lote, em escala laboratorial, piloto ou industrial do medicamento; e

II - para fins de comparação a execução do estudo deve ser feita também com a formulação, com o placebo e no insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) isolado(s) e associado(s) no caso de associações em dose fixa.

§ 1º O estudo do perfil de degradação forçada deve ser realizado em todas as concentrações do medicamento.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 2º No caso das associações em dose fixa, deverão ser executados também os estudos de degradação forçada com os insumos farmacêuticos ativos isolados, associados e na formulação.

Art. 5º A empresa deverá apresentar estudos submetendo a amostra às seguintes condições de degradação forçada:

- I - aquecimento;
- II - umidade;
- III - solução ácida;
- IV - solução básica;
- V - solução oxidante;
- VI - exposição fotolítica; e
- VII - íons metálicos.

Parágrafo único. Caso as condições acima não possam ser empregadas devido às características inerentes à amostra ou não sejam aplicáveis, deve-se justificar tecnicamente a não utilização de qualquer uma dessas condições.

Art.6º Os estudos de degradação forçada devem promover degradação em extensão suficiente a fim de permitir avaliação da formação de produtos de degradação.

§ 1º Os testes devem promover uma degradação superior a 10% (dez por cento) e inferior àquela que levaria à degradação completa da amostra, comprometendo o teste.

§ 2º Nos testes em que a degradação for inferior a 10% (dez por cento), a empresa deve apresentar justificativa técnica fundamentada.

§ 3º Os resultados dos ensaios servirão de suporte para o desenvolvimento e validação da metodologia de análise do(s) produto(s) de degradação formado(s) e para a análise crítica do perfil de degradação do medicamento.

Art. 7º A análise crítica do perfil de degradação deve contemplar:

- I - verificação da pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo no medicamento; e
- II - avaliação dos fatores que podem interferir de alguma forma na estabilidade do medicamento.

Art. 8º Os testes e os respectivos resultados dos ensaios de degradação forçada deverão ser refeitos e reapresentados quando forem solicitadas:

- I - alterações ou inclusões na rota de síntese do insumo farmacêutico ativo; ou



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II - mudanças quantitativas e qualitativas de excipiente na composição do produto acabado.

§ 1º Na existência de mais de um fabricante do insumo farmacêutico ativo, os resultados de degradação forçada deverão ser avaliados para cada fabricante.

§ 2º Nos casos de mudanças quantitativas de excipiente, poderá ser enviado o estudo do perfil de degradação e justificativa técnica com racional para uso do estudo de degradação forçada já realizado com a formulação antiga, sem necessidade de realização de um novo estudo de degradação forçada. A justificativa técnica deve demonstrar a impossibilidade de formação de novos produtos de degradação.

Art. 9º A necessidade de notificação, identificação e qualificação do(s) produto(s) de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento deverá ser avaliada com base nas informações contidas na tabela abaixo:

	Dose Máxima Diária 1	Limites 2
Limites de Notificação	≤1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	<1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1mg-10mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	>10mg-2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	> 2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10 mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor
	10 mg-100mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100 mg - 2g	0,2% ou 3mg ATD, o que for



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

		menor
	>2g	0,15%

Onde:

1 - Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.

2 - Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

§ 1º Os resultados dos ensaios de quantificação do(s) produto(s) de degradação devem ter avaliação crítica frente à redução do teor do insumo farmacêutico ativo observada durante o(s) estudo(s) de estabilidade iniciado(s) ou em andamento conforme resolução específica para a realização de estudos de estabilidade.

§ 2º A avaliação da necessidade de notificação, identificação e qualificação do(s) produto(s) de degradação deve considerar a maior concentração da impureza de degradação encontrada durante o estudo de estabilidade.

§ 3º O(s) produto(s) de degradação com percentual acima dos limites de notificação estabelecidos deverá(ão) ser reportado(s) no estudo de estabilidade e estar incluído(s) no limite de impurezas totais.

§ 4º O(s) produto(s) de degradação com percentual ou valor correspondente acima dos limites de identificação estabelecidos deverá(ão) ter sua estrutura química identificada e realizada a quantificação individual.

§ 5º O(s) produto(s) de degradação com percentual ou valor correspondente acima dos limites de identificação e abaixo dos limites de qualificação que apresentem na sua estrutura química características que conduzam à classificação de produto potencialmente tóxico deverá(ão) ter seu perfil de segurança estabelecido através da avaliação da segurança biológica.

§ 6º O(s) produto(s) de degradação com percentual ou valor correspondente acima dos limites de qualificação estabelecidos, quando apresentarem na sua estrutura química características que conduzam à classificação de produto potencialmente tóxico, deverá(ão), além de atender ao disposto no §4º, ter seu perfil de segurança estabelecido através da avaliação da segurança biológica.

§ 7º O perfil de segurança expresso no §5º e §6º estará estabelecido para aqueles produtos que atenderem ao disposto no art. 10 e poderá ser determinado por meio de avaliação de genotoxicidade e estudos gerais de toxicidade utilizando metodologia validada e conforme guia específico para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 10 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

I - o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica ou compêndios oficiais; ou

III - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto para um produto de degradação não exceder o limite adequado observado em estudos de toxicidade.

Parágrafo único. A empresa não será dispensada de identificar o(s) produto(s) de degradação.

Art. 11. Os limites de aceitação para cada produto de degradação individual e o limite total de produtos de degradação deverão ser incluídos nas especificações de liberação do medicamento e do estudo de estabilidade.

Parágrafo único. O produto de degradação que superar o limite de notificação deverá ser incluído nas especificações de liberação do medicamento e do estudo de estabilidade.

Art. 12. A ANVISA poderá solicitar o início da monitoração de determinado(s) produto(s) de degradação em um período anterior ao descrito nesta Resolução, caso existam evidências de toxicidade ou perda de eficácia do medicamento.

~~Art. 13. O disposto nesta Resolução se aplica aos registros de medicamentos ou inclusão de nova concentração ou nova forma farmacêutica bem como às alterações pós registro em que haja alteração de fórmula, processo de produção, metodologia analítica para análise de teor ou produto de degradação, rota de síntese ou local de fabricação do fármaco, cuidados de conservação ou composição da embalagem primária.~~

Art. 13. O disposto nesta Resolução se aplica às seguintes situações: **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

I. registro de medicamentos novos, genéricos e similares; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

II. inclusão de nova forma farmacêutica; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

III. inclusão de nova concentração; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

IV. mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo que não sejam de implementação imediata conforme norma de alterações pós-registro vigente; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

V. mudanças na composição do medicamento que não sejam de implementação imediata conforme norma de alterações pós-registro vigente, exceto mudança maior de sulco; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

VI. mudanças no processo de produção que não sejam de implementação imediata, conforme norma de alterações pós-registro vigente; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

VII. mudanças relacionadas à embalagem do medicamento, ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento para as quais são solicitados relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes do medicamento; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

VIII. mudanças relacionadas ao método analítico de controle de qualidade ou estabilidade para testes de teor ou produtos de degradação do medicamento, que não sejam de implementação imediata, conforme norma de alterações pós-registro vigente. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

Parágrafo único. Para o inciso VIII aplica-se apenas o disposto nos arts. 3º, 4º, 5º, 6º, 7º e 8º desta Resolução. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

~~Art. 14. Esta Resolução entra em vigor em 23 de dezembro de 2015 para todos os registros, inclusões de nova concentração ou inclusões de nova forma farmacêutica.~~

~~§ 1º Para medicamentos já registrados com as classificações listadas no Anexo I, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2017.~~

~~§ 2º Para medicamentos já registrados com as classificações listadas no Anexo II, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2019.~~

~~§ 3º Para os demais medicamentos já registrados, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2020.~~

~~§ 4º As petições referidas no caput devem conter em sua documentação provas do efetivo cumprimento desta Resolução.~~

~~§ 5º As petições protocoladas na Anvisa até a data da vigência da norma serão analisados à luz da norma vigente na data do protocolo.~~

Art. 14. Esta Resolução entra em vigor em 23 de dezembro de 2015 para todos os protocolos de registro, inclusão de nova forma farmacêutica ou inclusão de nova concentração. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

Parágrafo único Os pedidos de registro, inclusão de nova forma farmacêutica e inclusão de nova concentração apresentados à ANVISA antes da entrada em vigor desta Resolução serão analisados à luz da norma vigente na data do protocolo. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

~~Art. 15. Para os casos previstos nos parágrafos 1º, 2º e 3º do Art. 14 a adequação a esta Resolução deverá ser realizada por meio de protocolo específico, com a documentação pertinente.~~

~~§ 1º Caso não tenha havido protocolo específico até a entrada em vigência da Resolução, a Anvisa poderá determinar a suspensão de fabricação até adequação ou cancelar o registro do produto.~~

~~§ 2º Alterações pós-registro protocoladas em data igual ou posterior ao protocolo específico devem estar de acordo com esta Resolução.~~

Art. 15 Esta Resolução entra em vigor de forma escalonada para os medicamentos já registrados. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

§ 1º Para medicamentos já registrados com as classificações listadas no Anexo I, esta Resolução entra em vigor em de 31 de dezembro de 2017. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

§ 2º Para medicamentos já registrados com as classificações listadas no Anexo II, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2019. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

§ 3º Para os demais medicamentos já registrados, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2020. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

§ 4º Os pedidos de mudanças pós-registro apresentados à ANVISA até os prazos estipulados nos §§ 1º, 2º e 3º serão analisados à luz da norma vigente na data do protocolo. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

§ 5º Medicamentos já registrados que não protocolarem as mudanças pós-registro listadas nos incisos IV a VIII do art. 13 desta Resolução precisarão se adequar a esta Resolução caso seja feita solicitação pela Anvisa, nos termos do Art. 12. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 171, de 24 de agosto de 2017)**

Art. 16. Fica revogada a Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JUNIOR

Diretor-Presidente

ANEXO I

PRIMEIRO ESCALÃO DE CLASSES TERAPÊUTICAS

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

AGENTE IMUNOSUPRESSOR
AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS
AMINOGLICOSIDEOS
ANTIBACTERIANO
ANTIBIOTICO (ANTIMICOTICO)
ANTIBIOTICOS ANTINEOPLASICOS
ANTIBIOTICOS SISTEM -ASSOC MEDIC ENTRE ANTINFEC
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
ANTIREUMATICOS
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS
ANTI-FUNGICOS
ANTIMALARICOS
ANTIMETABOLICOS ANALOGOS DA PIRIMIDINA
ANTIMETABOLICOS ANALOGOS DA PURINA
ANTIMETABOLICOS ANTAGONISTAS DO ACIDO FOLICO
ANTIMICOTICO
ANTIMICOTICOS SISTEMICOS DE USO ORAL
ANTINEOPLASICO
ANTINEOPLASICOS CITOTOXICOS
ANTINFECCIOSOS
ANTIPARASITA RIOS
ANTITIREOIDEANOS
ANTIVIROTICOS
ANTIVIROTICOS (INIBE REPLICACAO VIROTICA)
CEFALOSPORINAS
CITOSTATICOS ALQUILANTES
CLASSE DAS TETRACICLINAS



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

CLORANFENICOL E ANALOGOS

ESTROGENOS ASSOCS A OUTROS FARMACOS EXCLUSIVE
ANDROGENOS

ESTROGENOS SIMPLES

FENOXIPENICILINAS

HANSENOSTATICOS

HORMONIOS DA TIREOIDE E ANTITIREOIDEANOS

HORMONIOS SEXUAIS EXCLUSIVE OCITOCICOS

HORMONIOS TIREOIDEANOS SIMPLES OU ASSOCIADOS ENTRE SI

IMUNODEPRESSOR

IMUNOSUPRESSOR

MACROLIDEOS

OCITOCICOS HORMONIAIS

OUTROS ANTINEOPLASICOS

OUTROS ANTIPARASITARIOS PARA AFECÇOES INTERNAS

OUTROS HORMONIOS MEDIADORES E PRODUTOS

EQUIVALENTES

PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO

PENICILINA G E DERIVADOS (BENZILPENICILINAS)

PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES

PRODUTO PARA TRATAMENTO DA TRICOMONIASE

RIFAMPICINAS

SULFAS

SULFAS SIMPLES

TRIMETOPRIMA EM ASSOCIACAO COM SULFAS

TUBERCULOSTATICOS

TUBERCULOSTATICOS E HANSENOSTATICOS



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

ANEXO II

SEGUNDO ESCALÃO DE CLASSES TERAPÊUTICAS

AGENTES BETABLOQUEADORES
ANALGESICOS CONTRA ENXAQUECA
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANDROGENOS SIMPLES
ANSIOLITICOS SIMPLES
ANTIACIDO
ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS
ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS ASSOCIADOS
ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS SIMPLES
ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO
ANTIASMATICOS
ANTICOAGULANTES
ANTICONCEPCIONAIS
ANTICONVULSIVANTES
ANTICONVULSIVANTES E ANTIPARKINSONIANOS
ANTIDEPRESSIVOS
ANTIDIABETICOS
ANTIGLAUCOMATOSOS
ANTIGOTOSOS
ANTI- HIPERTENSIVOS
ANTI-HIPERTENSIVOS SIMPLES
ANTI-HIPERTENSIVOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS
ANTILIPEMICOS
ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

ANTINFLAMATORIOS E ANTIREUMATIOS-ASSOCS
MEDICAMENTOSAS

ANTIPARKINSONIANOS

ANTITROMBOTICO

ANTIULCEROSOS

BETABLOQUEADORES SIMPLES

BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR

DIURETICOS

DIURETICOS SIMPLES

GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS

GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS

GLICOSIDEOS CARDIACOS

HIPOGLICEMIANTE ORAL

HORMONIOS CORTICOSTEROIDES

INIBIDOR DA ALFA-REDUTASE

MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO

NEUROLEPTICOS

OUTROS MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS

OUTROS PRODUTOS COM ACAO NO APARELHO

CARDIOVASCULAR

OUTROS PRODUTOS COM ACAO NO MIOCARDIO E SISTEMA DE
CONDUCAO

OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO

SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA

VASODILATADORES CEREBRAIS



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

(*) Republicada por ter ocorrido omissão de informação no Diário Oficial da União nº 233, de 07 de dezembro de 2015, Seção 1, páginas 48 e 49.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 29/01/2018 | Edição: 20 | Seção: 1 | Página: 63-64-65-66-71

Órgão: Diretoria Colegiada

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 12 de dezembro de 2017, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 2º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 3º Este Regulamento se aplica a todos os medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, com exceção dos regidos por legislação específica vigente.

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - acessório - complemento destinado a dosar, conduzir ou executar a administração da forma farmacêutica ao paciente, comercializado dentro da embalagem secundária, junto com o medicamento e sem o contato direto com a forma farmacêutica (Resolução RDC nº 31, de 11/08/2010);

II - biodisponibilidade - indica a velocidade e a extensão de 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 - comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental;

IV - bioequivalência - consiste na demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

V - biolote - lote utilizado para comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência;

VI - Certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) - documento emitido pela Anvisa atestando que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Fabricação dispostas na legislação sanitária em vigor (Resolução RDC nº 39, de 14/08/2013);

VII - Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) - sigla utilizada para a classificação Anatômica Terapêutica Química dos fármacos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas

(OMS, 2013);

VIII - controle de qualidade - conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade;

IX - Denominação Comum Brasileira (DCB) - nomenclatura genérica atribuída aos insumos farmacêuticos, de acordo com a relação estabelecida pela Farmacopéia Brasileira;

X - embalagem - invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinada a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos (Lei nº 6.360, de 23/09/1976, e Resolução RDC nº 71, de 22/12/2009);

XI - embalagem primária - embalagem que mantém contato direto com o medicamento (Resolução RDC nº 71, de 22/12/2009);

XII - embalagem secundária - embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias (Resolução RDC nº 71, de 22/12/2009);

XIII - embalagem secundária funcional - aquela que oferece proteção adicional ou serve para liberar a dose do produto;

XIV - envoltório intermediário - embalagem opcional que está em contato com a embalagem primária e constitui um envoltório ou qualquer outra forma de proteção removível, podendo conter uma ou mais embalagens primárias, conforme aprovação da Anvisa (Resolução RDC nº 71, de 22/12/2009);

XV - Estudo de Equivalência Farmacêutica - conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos (Resolução RDC nº 31, de 11/08/2010);

XVI - 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 (Resolução RDC nº 31, de 11/08/2010);

XVII - formulações proporcionais - formulações de medicamentos em que todos os componentes da formulação estão exatamente na mesma proporção em todas as diferentes dosagens ou a razão entre os excipientes e o peso total da formulação estiver dentro dos limites para alteração moderada de excipientes, estabelecidos na legislação específica vigente para o pós-registro de medicamentos;

XVIII - inovação radical - desenvolvimento de nova molécula não registrada no país;

XIX - inovação incremental - desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país;

XX - insumo farmacêutico ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano; (Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010 e Resolução RDC nº 45, de 09/08/2012);

XXI - lote - quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade (Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010);

XXII - lote piloto - lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial (Instrução Normativa IN nº 02, de 30/03/2009);

XXIII - matérias-primas - substâncias ativas ou inativas que se empregam na fabricação de medicamentos, tanto as que permanecem inalteradas quanto as passíveis de sofrer modificações (Lei nº 6.360, de 23/09/1976);

XXIV - medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Lei nº 5.991, de 17/12/1973);

XXV - medicamento de referência - produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (Lei nº 9.787, de 10/02/1999);

XXVI - medicamento genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Lei nº 9.787, de 10/02/1999);

XXVII - medicamento similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca; (Medida Provisória nº 2.190-34, de 2001);

XXVIII - medicamento novo - medicamento com Insumo Farmacêutico Ativo - IFA novo no país;

XXIX - medicamento inovador - medicamento com inovação incremental, com desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país, incluindo novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres ou éteres de moléculas anteriormente registradas;

XXX - nome de medicamento - é a designação do produto farmacêutico tecnicamente elaborado, para distingui-lo de outros, ainda que do mesmo detentor do registro;

XXXI - número do lote - designação impressa na etiqueta de um medicamento e de produtos abrangidos pela Lei nº 6.360, de 23/09/1976, que permita identificar o lote ou a partida a que pertençam e, em caso de necessidade, localizar e rever todas as operações de fabricação e inspeção praticadas durante a produção (Lei nº 6.360, de 23/09/1976);

XXXII - produto a granel - qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel (Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010);

XXXIII - produto terminado - produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final (Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010);

XXXIV - produto intermediário - produto parcialmente processado contendo o IFA e que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel (Adaptado da Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010).

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 5º Todos os documentos deverão ser encaminhados por via impressa numerada e rubricada em todas as folhas.

§ 1º A documentação deverá ser apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução, acompanhada de índice com numeração das respectivas páginas das documentações.

§ 2º O solicitante do registro deverá adicionar à documentação impressa, mídia eletrônica contendo arquivo em formato PDF, que permita a realização de busca textual e cópia, com todos os requisitos do caput deste artigo.

§ 3º O disposto no caput deste artigo não se aplica aos casos de submissão em meio eletrônico.

Art. 6º Os documentos oficiais em idioma estrangeiro usados para fins de registro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

Art. 7º Para efeito do disposto neste Regulamento, existindo legislação ou guias específicos, estes deverão ser atendidos e as respectivas provas deverão ser apresentadas.

Parágrafo único. A Anvisa poderá requerer, a seu critério e mediante justificativa técnica, testes e documentos que deverão ser apresentados nos casos não previstos nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados.

Art. 8º O tamanho de lote a ser registrado será referente ao lote utilizado para a comprovação de segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso.

§ 1º O tamanho de lote a ser considerado para aprovação do registro dos medicamentos genéricos e similares deverá ter como referência o tamanho de lote utilizado para comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência. Será permitida a aprovação de uma faixa para tamanho de lote industrial, desde que toda a documentação e provas exigidas sejam apresentadas conforme legislação específica vigente de alterações pós-registro.

§ 2º O tamanho de lote a ser considerado para aprovação do registro de medicamento novo deverá ser aquele referente ao tamanho de lote utilizado para comprovação de segurança e eficácia. A Anvisa poderá considerar, para aprovação do registro, um tamanho de lote diferente do descrito no caput deste artigo, desde que seja apresentado o histórico de alterações de formulações, processos produtivos, tamanhos de lotes e locais de fabricação realizadas ao longo do desenvolvimento clínico e os resultados dos estudos de comparabilidade realizados com o medicamento que se pretende registrar.

Art. 9º Caso a empresa solicite concomitantemente ao registro a inclusão de mais de um local de fabricação do medicamento ou mais de um local de fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA), deverá apresentar toda a documentação e provas adicionais exigidas na legislação específica vigente de alterações pós-registro.

Parágrafo único. Para os casos em que a legislação específica vigente de alterações pós-registro solicitar a apresentação de protocolo de estudos de estabilidade, para o registro deverá ser apresentado o estudo acelerado completo e o de longa duração em andamento.

Art. 10. Os medicamentos novos e similares deverão adotar obrigatoriamente nome de medicamento, conforme legislação específica vigente.

Art. 11. As apresentações do medicamento a serem registradas deverão estar de acordo com o regime posológico e a indicação terapêutica do medicamento.

Art. 12. A Anvisa poderá, a seu critério e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais de qualidade de medicamentos e requerer novos estudos para comprovação de qualidade, segurança e eficácia.

§ 1º A Anvisa poderá solicitar à empresa os dados brutos dos ensaios clínicos e não clínicos, assim como os dados de qualidade do medicamento.

§ 2º A exigência de provas adicionais poderá ocorrer mesmo após a concessão do registro.

Art. 13. Nos casos dispostos na norma em que for solicitada a apresentação de Plano ou Relatório de Farmacovigilância, ou Plano de Minimização de Risco, ou o Sumário Executivo referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância, a documentação deverá ser protocolada por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos, após o peticionamento da solicitação de registro ou renovação.

Art. 14. O relatório de ensaios clínicos, quando solicitado, deverá conter, além do disposto nos requisitos específicos, as seguintes informações:

I - referências bibliográficas, quando disponíveis;

II - todas as informações clínicas disponíveis, favoráveis e desfavoráveis ao medicamento em estudo.

CAPÍTULO III

DOS REQUISITOS GERAIS PARA O REGISTRO

Seção I

Das Medidas Antecedentes ao Registro de Medicamento Novo

Art. 15. Todos os estudos clínicos conduzidos em território nacional para fins de registro devem seguir a legislação específica vigente para pesquisa clínica.

Parágrafo único. A aprovação prévia do desenvolvimento clínico conduzido em território nacional é obrigatória para a utilização dos resultados para fins de registro.

Art. 16. O solicitante do registro deverá solicitar para a Farmacopéia Brasileira a inclusão do IFA e excipiente na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB) caso esse ainda não esteja presente na lista.

Seção II

Das Medidas Antecedentes ao Registro de Medicamento Inovador

Art. 17. Todos os estudos clínicos conduzidos em território nacional para fins de registro devem seguir a legislação específica vigente para pesquisa clínica.

Parágrafo único. A aprovação prévia do desenvolvimento clínico conduzido em território nacional é obrigatória para a utilização dos resultados para fins de registro.

Art. 18. Todos os registros a serem peticionados por meio das categorias descritas na Seção VII e VIII do Capítulo V deverão encaminhar o Protocolo contendo o Racional Clínico para Provas de Segurança e Eficácia para avaliação prévia da Anvisa.

Seção III

Das Medidas Antecedentes ao Registro de Medicamento Genérico e Similar

Art. 19. O solicitante do registro deverá consultar a lista de medicamentos de referência disponível no portal da Anvisa, para verificar se há medicamento de referência eleito na concentração e forma farmacêutica para o medicamento que se pretende registrar.

Parágrafo único. Na ausência de medicamento de referência eleito, deve ser protocolada junto à Anvisa solicitação de eleição de medicamento de referência, conforme legislação específica vigente.

Art. 20. Não serão admitidos para fins de registro como medicamento genérico ou similar:

I - produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano;

II - medicamentos fitoterápicos;

III - medicamentos específicos;

IV - medicamentos dinamizados;

V - medicamentos de notificação simplificada;

VI - antissépticos de uso hospitalar;

VII - produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos;

VIII - radiofármacos;

IX - gases medicinais; e

X - outras classes de medicamentos que venham a possuir legislação específica para seu registro.

Seção IV

Da Documentação Administrativa

Art. 21. O pedido de registro de medicamento nos termos desta Resolução deverá ser individualizado por forma farmacêutica. Parágrafo único. Para os medicamentos genéricos e similares em que as diferentes concentrações para a mesma forma farmacêutica tiverem diferentes medicamentos de referência eleitos o processo deverá ser o mesmo.

Art. 22. Todas as petições protocoladas deverão estar acompanhadas dos seguintes documentos:

I - formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados;

II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - modelo de texto de bula;

IV - layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação;

V - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC; e

§ 1º No caso de existir mais de um local de fabricação ou de etapas de produção, deverá ser apresentado a documentação descrita no inciso V para cada empresa envolvida na cadeia produtiva do medicamento.

§ 2º Para os casos em que a Anvisa e a autoridade reguladora competente do país fabricante do medicamento em questão concluírem pela equivalência das medidas e controles aplicados para a comprovação de boas práticas de fabricação, poderá ser apresentado documento de comprovação de boas práticas emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.

§ 3º Para os produtos intermediários poderá ser apresentado documento de comprovação de boas práticas de fabricação emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.

§ 4º No caso de produtos importados a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC deverá ser acompanhada de cópia de documento de comprovação de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção válido, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.

§ 5º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Art. 23. Além do rol de documentos contidos no art. 22, para os medicamentos importados, deverá ser informada a fase do medicamento a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária.

Parágrafo único. Para medicamento novo, deverão ser apresentadas, quando disponíveis, as informações sobre eventuais compromissos assumidos junto a outras agências quanto à realização de estudos complementares de segurança clínica, eficácia clínica, farmacologia clínica ou toxicologia não-clínica. A não apresentação destas informações não impedirá a submissão do pedido de registro.

Seção V

Da Documentação Técnica da Qualidade

Art. 24. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

a) nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB);

b) estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa;

c) propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa;

d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com os respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA;

e) descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica;

f) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas;

g) controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e

h) estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem.

II - sobre o desenvolvimento da formulação:

a) resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem;

b) informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado;

c) documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;

d) dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado(s) na formulação; e

e) justificativa no caso de excesso de ativo.

III - sobre o produto terminado:

a) descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB);

b) informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopéia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente;

c) descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado; e

d) justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes.

IV - sobre a produção do produto terminado:

a) dossiê de produção referente a 1 (um) lote;

b) nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração;

c) fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final;

d) informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários;

e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades;

f) controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; e

g) relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão.

V - sobre o controle de qualidade das matérias-primas:

a) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento;

b) informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível; e

c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento.

VI - sobre o controle de qualidade do produto terminado:

a) especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo relatórios de validação de método analítico; e

b) gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.

VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional;

a) descrição do material de embalagem; e

b) relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem.

VIII - sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações;

IX - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações; e

X - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:

a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade;

b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e

c) resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo;

§ 1º As informações explicitadas no inciso I e suas alíneas devem demonstrar autenticidade de origem do(s) IFA(s), sendo facultado ao(s) fabricante(s) deste(s) enviar à ANVISA, no prazo de 30 (trinta) dias após o protocolo do registro, a referida documentação, devidamente identificada com o número do processo a que se relaciona.

§ 2º Em cumprimento ao inciso I, devem ser apresentados para IFA registrado na ANVISA o número de processo de registro e o número de registro do IFA, em substituição aos documentos das alíneas b, e, f e h.

§ 3º Em cumprimento à alínea g do inciso I, devem ser enviadas justificativas das especificações para IFA não farmacopeico.

§ 4º Em cumprimento à alínea b do inciso II, na hipótese de associações, deve-se apresentar discussão sobre a compatibilidade entre os ativos e entre estes e os excipientes.

§ 5º Em cumprimento ao inciso II, para os medicamentos genéricos e similares deve ser enviado o relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente.

§ 6º Em cumprimento à alínea a) do inciso III na ausência da DCB para algum excipiente utilizado na formulação apresentar o protocolo de solicitação de inclusão na lista da DCB ou a justificativa de ausência emitida pela Farmacopeia Brasileira.

§ 7º As informações explicitadas nos incisos III e IV e suas alíneas devem ser apresentadas conforme disposto no Anexo I.

§ 8º Em cumprimento à alínea a) do inciso IV, nos casos em que a solicitação de registro se referir a mais de uma concentração, o dossiê de produção deverá ser apresentado para a maior e menor concentração, desde que as formulações sejam qualitativamente iguais, sejam proporcionais e sejam fabricadas no mesmo local e com mesmo processo produtivo.

§ 9º Em cumprimento à alínea c do inciso V, deve ser enviada justificativa das especificações e dos métodos analíticos com as respectivas validações para IFA não farmacopeico.

§ 10. Em cumprimento ao inciso VI, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária.

§ 11. Em cumprimento ao inciso IX, deve ser apresentado o respectivo número de registro para solução diluente/reconstituente que acompanhar o medicamento a ser registrado.

§ 12. Em cumprimento ao inciso IX, na hipótese de a solução diluente/reconstituente não ter sido registrada na Anvisa, a empresa deverá apresentar documentação conforme legislação específica vigente.

§ 13. Em cumprimento ao inciso IX o acessório deverá obrigatoriamente estar em quantidade e graduação adequadas considerando sua posologia, quando aplicável.

§ 14. Com relação ao prazo de validade disposto na alínea a do inciso X, no caso do produto a granel importado, o prazo deverá ser contado a partir da data de sua fabricação no exterior e não da data de embalagem aqui no Brasil, respeitando-se o prazo de validade registrado na Anvisa.

CAPÍTULO IV

DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO

Seção I

Do Registro de Medicamento Novo

Art. 25. Esta seção se refere ao registro de medicamento com Insumo Farmacêutica Ativo novo - IFA.

Art. 26. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:

a) relatório de ensaios não-clínicos; e

b) relatório de ensaios clínicos fase I, II e III.

II - plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância disposto no inciso II.

§ 2º No caso de medicamentos comercializados em outros países, deverá ser apresentado junto ao pedido de registro o Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Art. 27. A empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida

Parágrafo único. Em casos específicos nos quais os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa poderá submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

CAPÍTULO V

DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO INOVADOR

Seção I

Do Registro de Nova Associação

Art. 28. Esta seção se refere ao registro de medicamento composto por uma nova combinação de dois ou mais IFAs já registrados no país em:

I - uma razão fixa de doses em uma mesma unidade farmacotécnica doravante denominada associação em dose fixa; ou

II - uma razão fixa de doses em diferentes unidades farmacotécnicas em uma mesma embalagem, para uso concomitante ou sequencial, doravante denominada kit.

Parágrafo único. Nos casos em que um ou mais IFAs, ou novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou derivados deste(s) IFA(s) que compõem a associação não for(em) registrada(s) no país, a petição de registro dessa associação deverá cumprir os mesmos requisitos previstos para o registro de medicamento novo.

Art. 29. O registro de novas associações na forma de kit será permitido apenas quando:

I - for farmacotecnicamente justificada a impossibilidade de se registrar uma associação em dose fixa em qualquer forma farmacêutica e houver claro benefício do kit para saúde pública ou

II - for farmacotecnicamente justificada a impossibilidade de se registrar uma associação em dose fixa em qualquer forma farmacêutica e o kit demonstre aumento de adesão ao tratamento e a relevância clínica desse aumento tenha sido adequadamente investigada e comprovada para a população alvo.

Seção II

Do Registro de Nova Associação em Dose Fixa

Art. 30. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica da racionalidade da associação; e

II - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:

a) ensaios não-clínicos, quando aplicável;

b) ensaios clínicos de fase I e II, quando aplicável, e estudos de fase III para cada indicação terapêutica, provando que:

1. associações com as mesmas doses dos IFAs tenham um efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada IFA isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de IFAs; ou

2. a associação com dose menor de pelo menos um dos IFAs obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma associação com doses conhecidas.

III - Plano de Farmacovigilância adequado à nova associação em dose fixa, de acordo com a legislação específica vigente.

§1º O relatório de eficácia e segurança deve incluir informações acerca das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os IFAs que compõem a associação.

§ 2º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância disposto no inciso III.

§ 3º No caso de medicamentos comercializados em outros países, deverá ser apresentado Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção III

Do Registro de Nova Forma Farmacêutica

Art. 31. Esta seção se refere ao registro de nova forma farmacêutica no país, para um medicamento já registrado.

Art. 32. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica;

II - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável; e

III - plano de Farmacovigilância adequado à nova forma farmacêutica, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em cumprimento ao inciso II, os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada.

§ 2º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.

§ 3º No caso de medicamentos comercializados em outros países, deverá ser apresentado junto ao pedido de registro o Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção IV

Do Registro de Nova Concentração

Art. 33. Esta seção se refere ao registro de nova concentração no país para um medicamento registrado na mesma forma farmacêutica.

Art. 34. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica;

II - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável; e

III - plano de Farmacovigilância adequado à nova concentração, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em cumprimento ao inciso II, os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada.

§ 2º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.

§ 3º No caso de medicamentos comercializados em outros países, deverá ser apresentado junto ao pedido de registro o Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção V

Do Registro de Nova Via de Administração

Art. 35. Esta seção se refere ao registro de nova via de administração no país para um medicamento já registrado na mesma forma farmacêutica, mesma concentração e mesma indicação terapêutica.

Art. 36. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica;

II - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável; e

III - plano de Farmacovigilância adequado à nova via de administração, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em cumprimento ao inciso II, os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada.

§ 2º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.

§ 3º No caso de medicamentos comercializados em outros países, deverá ser apresentado junto ao pedido de registro o Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção VI

Do registro de Nova Indicação Terapêutica

Art. 37. Esta seção se refere ao registro de nova indicação terapêutica no país, para um medicamento já registrado na mesma forma farmacêutica e mesma concentração.

Art. 38. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada na Seção IV do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica;

II - relatório de segurança e eficácia de acordo com o guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável; e

III - plano de Farmacovigilância adequado à nova indicação terapêutica, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.

§ 2º No caso de medicamentos comercializados em outros países, deverá ser apresentado junto ao pedido de registro o Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção VII

Do Registro de Medicamento com Mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já Registrado

Art. 39. Esta seção se refere ao registro de um medicamento no caso em que já exista medicamento novo registrado com o(s) mesmo(s) IFA(s).

Parágrafo único. O disposto no caput deste artigo não se aplica aos medicamentos enquadrados como genéricos e similares para os quais haja viabilidade técnica para a realização de equivalência farmacêutica e estudo de biodisponibilidade relativa (bioequivalência) para comprovação de eficácia e segurança do medicamento.

Art. 40. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica;

II - racional clínico do desenvolvimento do medicamento;

III - relatório de Segurança e Eficácia de acordo com guia específico, contendo:

a) dados de literatura científica obtidos de revistas internacionais indexadas com apresentação do artigo completo, se aplicável;

b) relatório de ensaios não-clínicos, se aplicável; e

c) relatório de ensaios clínicos de fase I, II e III, se aplicável.

IV - plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.

§ 2º No caso de medicamentos comercializados em outros países, Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção VIII

Do Registro de Medicamento com Inovação Diversa

Art. 41. Esta seção se refere ao registro de um medicamento no caso em que há uma inovação no medicamento já registrado no país que não se correlacione a nenhuma das categorias de registro anteriormente propostas.

Art. 42. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

I - justificativa técnica;

II - racional clínico do desenvolvimento do medicamento;

III - relatório de Segurança e Eficácia de acordo com guia específico, contendo:

a) dados de literatura científica obtidos de revistas internacionais indexadas com apresentação do artigo completo, se aplicável;

b) relatório de ensaios não-clínicos, se aplicável; e

c) relatório de ensaios clínicos de fase I, II e III, se aplicável.

IV - plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente.

§ 1º Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.

§ 2º No caso de medicamentos comercializados em outros países, Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento.

Seção IX

Dos Estudos de Biodisponibilidade Relativa

Art. 43. Para a petição de medicamento novo ou inovador para a qual for necessária a apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa nos termos desta Resolução deverão ser protocolados os estudos de acordo com as orientações disponíveis na página eletrônica da ANVISA.

CAPÍTULO V

DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO GENÉRICO E SIMILAR

Seção I

Dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução

Art. 44. A petição de solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de certificado de equivalência farmacêutica e certificado de perfil de dissolução e relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente.

Parágrafo único. Este artigo não se aplica caso a fabricação do medicamento genérico ou similar e do medicamento de referência for realizada em um mesmo local de fabricação, com formulação, processo de produção e equipamentos idênticos.

Seção II

Dos Estudos de Bioequivalência

Art. 45. Para a petição de solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverão ser protocolados os estudos de bioequivalência de acordo com as orientações disponíveis na página eletrônica da ANVISA.

Art. 46. O estudo de bioequivalência ou testes para a bioisenção deverão ser realizados, obrigatoriamente, com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

CAPÍTULO VI

DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO

Art. 47. Para efeito de renovação do registro do medicamento na Anvisa, todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar:

I - formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados;

II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária-TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - sumário executivo em português referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância do mesmo período; e

IV - documento comprobatório de venda no último quinquênio de vigência do registro, contendo os números das notas fiscais emitidas no Brasil e a relação de estabelecimentos compradores em um mínimo de 1 (uma) nota fiscal emitida no País, por forma farmacêutica e concentração.

Parágrafo único. No caso de laboratórios oficiais, deverá ser apresentada justificativa de não comercialização quando não houver a produção do medicamento no período referido no inciso IV.

CAPÍTULO VII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 48. A empresa detentora ou fabricante do medicamento poderá ser inspecionada para verificação in loco de dados e informações da petição de concessão e renovação do registro, a critério da Anvisa.

Art. 49. Será divulgada informação na página eletrônica da Anvisa com a decisão final da análise técnica da solicitação do registro do medicamento.

Art. 50. A Anvisa poderá emitir orientação técnica sobre a aplicabilidade desta Resolução para os casos específicos de registro de medicamento, tal como a apresentação de dados para a comprovação de segurança e eficácia para as inovações incrementais, nas hipóteses que se fizerem necessárias.

Art. 51. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei n 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativas e penal cabíveis.

Art. 52. Ficam revogadas a Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, e a Resolução RDC nº 20, de 13 de maio de 2015.

Art. 53. As petições de concessão de registro de medicamentos novos, genéricos e similares protocoladas antes da data de vigência desta Resolução, ou que já se encontram em análise na Gerência-Geral de Medicamentos, serão analisadas conforme as Resoluções vigentes à época do protocolo.

Art. 53-A. Para as petições de concessão de registro de medicamentos novos, genéricos e similares protocoladas após a data de vigência desta Resolução e com lotes fabricados antes de 12/01/2015 em substituição ao relatório sumário de validação poderá ser apresentado:

I - a avaliação das etapas críticas do processo produtivo; e

II - justificativa técnica da ausência das demais informações constantes no relatório sumário de validação de processo.

Art. 54. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANEXO I

RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

Cabeçalho
Princípio Ativo (DCB)
Nome de medicamento
Complemento diferencial
Forma Farmacêutica
Concentração
Classe Terapêutica e código ATC
Nome e endereço da empresa fabricante do IFA

Fórmula Mestra					
Substância	Número DCB	Quantidade	% p/p da forma farmacêutica	Função na Fórmula	Referências de especificação do controle de qualidade

Informações do lote			
Tamanho do lote piloto/biolote			
Tamanho de lote industrial 1			
Números dos lotes pilotos ou industriais fabricados 1	Lote 1 (Biolote)	Lote 2	Lote 3
Número de lote do IFA utilizado na produção dos lotes			

Dossiê de produção 2

Processo produtivo
Nome e Endereço completo (incluindo cidade, país e CNPJ) 3
Lista de equipamentos (incluindo identificação por tipo, automação, capacidade de trabalho, desenho e princípio de funcionamento)
Descrição do processo farmacotécnico 4
Metodologias de controle em processo (incluindo referência bibliográfica - Validação)

Fluxograma de produção					
Etapa 5	Substância 6	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária 7	Equipamento	Controle em processo 8

1. Tamanho de lote industrial a ser aprovado no registro, conforme Parágrafos do Art. 8º.

2. Enviar uma cópia do dossiê produção referente ao lote/biolote. E para os outros dois lotes enviar apenas as cópias dos laudos de análise do controle de qualidade do medicamento, das fichas de pesagens e das fichas de cálculo de rendimento das etapas de manipulação, embalagem e final.

3. Nome e responsabilidade de cada fabricante, incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção, incluindo o controle de qualidade.

4. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas.

5. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico.

6. Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que esta ocorrer.

7. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc. Valores numéricos associados podem ser apresentados como faixas esperadas. Faixas numéricas para etapas críticas devem ser justificadas. Em certos casos, condições ambientais (ex.: baixa umidade para produtos efervescentes) devem ser listadas.

8. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão.

Republicada por ter saído no DOU nº 248, de 28-12-2017, Seção 1, pág. 84, com incorreção no original.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 205, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2017

Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 12 de dezembro de 2017, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

Disposições Iniciais

Art. 1º Fica aprovado o procedimento especial para:

I – anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil para avaliação de medicamentos para doenças raras;

II – certificação de boas práticas de fabricação aplicável a medicamentos para doenças raras; e

III – registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras.

Art. 2º Esta resolução se aplica a novos medicamentos para doenças raras.

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

I – doença rara: aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica;

II – novo medicamento: aquele com insumo farmacêutico ativo (IFA) inédito no país para a doença rara específica;

III – condição séria debilitante: doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido; e

IV – documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais.

CAPÍTULO II

Disposições Gerais

Art. 4º Para que possam ser utilizados os critérios desta resolução, a solicitação de anuência de ensaios clínicos, de certificação de boas práticas de fabricação e de registro de novo medicamento deve ser referente a medicamento para doença rara.

Parágrafo único. Será considerado medicamento para doença rara aquele que tenha o objetivo de tratar, diagnosticar ou prevenir a doença rara e que:

I – seja utilizado em condição séria debilitante; e

II – se proponha a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença.

Art. 5º No momento do protocolo da petição de anuência de ensaios clínicos e de registro de novo medicamento, a empresa deve informar se a solicitação é referente a medicamento para doença rara.

Art. 6º Para ensaios clínicos a serem realizados no Brasil, quando o assunto de petição for referente a Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM), a análise, conforme os critérios desta resolução, se aplica somente às petições submetidas e analisadas juntamente à solicitação inicial.

Parágrafo único. Para que dossiês específicos de ensaios clínicos e modificações substanciais por inclusão de protocolo, vinculados posteriormente a um DDCM, sejam avaliados de acordo com esta resolução, a empresa deve informar se a solicitação é referente a medicamento para doença rara no momento do protocolo.

Art. 7º As petições de anuência de ensaios clínicos e de registro de novo medicamento referentes a medicamento para doença rara devem estar acrescidas da seguinte documentação:

I – descrição da doença rara para a qual o medicamento será indicado;

II – relevância do medicamento para tratamento, diagnóstico ou prevenção da doença;

III – dados mundiais e nacionais sobre a prevalência e a incidência da doença rara para a qual o medicamento será indicado; e

IV – documento comprobatório de designação de medicamento para doença rara por outra autoridade reguladora, quando disponível.

Art. 8º Caso não seja confirmado durante a análise técnica das petições de anuência de ensaios clínicos e de registro de novo medicamento que a solicitação se refere a medicamento para doença rara, a petição será indeferida.

Seção I

Da anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil

Art. 9º A submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM), dossiê específico de ensaio clínico, modificação substancial por inclusão de protocolo deve ser realizada conforme legislação específica referente a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, acrescida da documentação descrita no art. 7º.

Parágrafo único. A anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil com medicamento para doença rara pode ser concedida sem a apresentação de parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Art. 10. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil com medicamentos para doenças raras:

I – solicitação pelo interessado de reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo;

II – realização da reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, em até sessenta dias após a solicitação pelo interessado;

III – submissão de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, pelo interessado, mediante utilização de código de assunto específico;

IV – avaliação do DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, pela Anvisa, em até trinta dias após a submissão, com emissão de notificação de exigência ou manifestação de conclusão;

V – realização de reunião, caso o interessado entenda necessário, para discussão das exigências;

VI – cumprimento das exigências pelo interessado em até trinta dias após leitura da notificação; e

VII – avaliação do cumprimento das exigências, pela Anvisa, em até trinta dias após a submissão na agência.

Art. 11. As petições secundárias, referentes a DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo avaliados conforme os critérios desta resolução, terão o mesmo tratamento.

Seção II

Da certificação de boas práticas de fabricação

Art. 12. A solicitação de certificação de boas práticas de fabricação deve ser realizada atendendo à legislação específica referente aos procedimentos para concessão da certificação de boas práticas de fabricação.

Art. 13. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de certificação de boas práticas de fabricação:

I – solicitação da certificação de boas práticas de fabricação das plantas em que o medicamento será produzido, pelo interessado; e

II – publicação da decisão referente à certificação de boas práticas de fabricação, pela Anvisa, em até cento e vinte dias após a submissão da solicitação de certificação.

Seção III

Do registro

Art. 14. A solicitação de registro de novo medicamento para doença rara deve ser realizada conforme legislação específica para cada categoria regulatória, acrescida da documentação descrita no art. 7º.

§ 1º No caso de medicamentos já registrados em outros países, deve ser apresentado relatório técnico de avaliação do medicamento emitido pelas respectivas autoridades reguladoras, quando disponível.

§ 2º A submissão da solicitação de registro pode ser aceita com apresentação de protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de boas práticas de fabricação.

§ 3º Na submissão da solicitação de registro, pode ser aceito estudo de estabilidade de longa duração em andamento, conduzido de acordo com as condições de temperatura e umidade exigidas pelas legislações específicas, com os resultados que estejam disponíveis até a data do protocolo.

§ 4º Podem ser aceitos relatórios de segurança e eficácia com a apresentação de estudos fase II concluídos e estudos fase III em andamento, ou sem a apresentação de estudos clínicos fase III, quando a realização destes estudos não for viável.

§ 5º No caso de medicamentos importados, é permitida a supressão do controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte.

§ 6º A solicitação de registro pode ser instruída de acordo com o formato *Common Technical Document* (CTD), previsto no guia M4 do *International Conference on Harmonization* (ICH).

Art. 15. Pode ser admitida a apresentação de complementação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro.

Parágrafo único. O não cumprimento dos compromissos assumidos pode implicar o cancelamento do registro do medicamento.

Art. 16. Nos casos em que a empresa solicitante do registro não possuir o desenvolvimento clínico completo do medicamento para doença rara com insumo farmacêutico ativo (IFA) novo no país, poderá ser apresentado relatório clínico contendo:

I – dados de segurança e eficácia baseados em referências bibliográficas provenientes de publicação científica indexada, brasileira ou internacional;

II – estudos de comparabilidade *in vitro* ou *in vivo* utilizando medicamento comparador internacional;

III – estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa utilizando medicamento comparador internacional, quando aplicável;

IV – bula e parecer público de avaliação do medicamento comparador internacional emitido por autoridade reguladora;

V – plano de farmacovigilância ou plano de minimização de risco, quando aplicável, de acordo com a legislação específica; e

VI – relatório de farmacovigilância atualizado do medicamento, no caso de medicamentos comercializados em outros países.

§ 1º Para fins de registro na condição prevista no *caput*, a Anvisa poderá permitir o uso de medicamento comparador internacional registrado em outra autoridade reguladora quando:

I – existir acordo ou convênio celebrado com Anvisa, e houver similaridade de medidas sanitárias entre a autoridade reguladora e Anvisa; e

II – o registro do medicamento comparador estiver vigente há pelo menos dez anos na autoridade reguladora e o medicamento estiver sendo comercializado.

§ 2º Antes da submissão do registro, a empresa deverá consultar a Anvisa quanto ao medicamento comparador internacional proposto a ser utilizado.

§ 3º A bula do medicamento a ser registrado na Anvisa deverá ter as mesmas indicações, via de administração e posologia da bula do medicamento comparador internacional, podendo diferir apenas em informações complementares de segurança.

§ 4º O medicamento registrado nos termos do *caput* não poderá ser eleito a medicamento de referência.

§ 5º O disposto no *caput* não se aplica a produtos biológicos.

Art. 17. A Anvisa poderá permitir o uso de medicamento comparador internacional registrado em outra autoridade reguladora, nos termos previstos no § 1º do art. 16 em caso de solicitação de registro de medicamento para doença rara com mesmos IFAs de medicamento já registrado.

Parágrafo único. Os medicamentos que se enquadrarem na situação descrita no *caput*, somente seguirão os critérios desta resolução no que se refere à possibilidade de utilização de medicamento comparador internacional, não se aplicando os demais procedimentos especiais.

Art. 18. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de registro de novo medicamento para doença rara:

I – solicitação de reunião de pré-submissão pelo interessado para apresentação do produto;

II – realização da reunião de pré-submissão para apresentação do produto, em até 60 dias após a solicitação pelo interessado;

III – submissão de solicitação de registro pelo interessado, mediante utilização de código de assunto específico, em até trinta dias após a realização da reunião de pré-submissão;

IV – avaliação da solicitação de registro do medicamento pela Anvisa em até sessenta dias após a submissão, com emissão de notificação de exigência ou parecer conclusivo;

V – realização de reunião, caso o interessado entenda necessário, para discussão das exigências;

VI – cumprimento das exigências, pelo interessado, em até trinta dias após leitura da notificação; e

VII – avaliação do cumprimento das exigências, pela Anvisa, em até quarenta e cinco dias após a submissão na agência.

§ 1º A ausência de solicitação de reunião de pré-submissão, nos termos do inciso I do *caput*, impedirá a análise da solicitação de registro segundo esta resolução.

§ 2º No caso de medicamentos de desenvolvimento nacional, a solicitação de reunião de pré-submissão pode ser realizada a qualquer tempo, desde que não tenha sido solicitado registro em outra autoridade reguladora.

§ 3º No caso de medicamentos importados, a solicitação de reunião de pré-submissão deve ser realizada em até sessenta dias após a primeira solicitação de registro em outra autoridade reguladora, salvo se não for imputável à empresa interessada.

§ 4º Nos casos em que os registros de medicamentos para doenças raras tenham sido solicitados ou caso os medicamentos já estejam registrados em outras autoridades anteriormente à publicação desta resolução, serão aceitas solicitações de reuniões de pré-submissão previstas no inciso I do *caput* a qualquer tempo.

CAPÍTULO II

Disposições Finais e Transitórias

Art. 19. As empresas que submeterem solicitação de registro de novos medicamentos conforme os critérios desta resolução devem apresentar dossiê de definição de preço máximo concomitantemente ao protocolo da solicitação de registro.

Art. 20. Os medicamentos registrados por meio dos critérios desta resolução terão prazo de até trezentos e sessenta e cinco dias para serem comercializados, contados a partir da data de publicação do registro.

Art. 21. Para as solicitações de registro de novos medicamentos para doenças raras não se aplica o disposto no art. 2º da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 20, de 10 de abril de 2013.

Art. 22. Ficam revogadas a alínea “e” do inciso IV do art. 3º, e a alínea “e” do inciso VIII do art. 38 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015.

Art. 23. O §2º do art. 47 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 9, de 2015 passa a vigorar com a seguinte redação:

“Art. 47.

.....

§2º A petição das emendas substanciais deve conter o novo protocolo.

.....” (NR)

Art. 24. O descumprimento das disposições contidas nesta resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 25. Esta Resolução entra em vigor em 60 (sessenta) dias a partir da data da publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Saúde Legis – Sistema de Legislação da Saúde



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 317, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

(Publicada no DOU nº 206, de 23 de outubro de 2019)

Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências.

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. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos.

CAPÍTULO I

DO PRAZO DE VALIDADE DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 2º Fica estabelecido o prazo de 10 (dez) anos para o registro de medicamentos.

Art. 3º Para os medicamentos que tenham o registro concedido mediante anuência de Termo de Compromisso, fica estabelecido o prazo de validade inicial do registro de 3 (três) anos.

Parágrafo único. Para os medicamentos citados no *caput* deste artigo, o registro passará a ter validade de 5 (cinco) anos após a primeira renovação e de 10 (dez) anos após a segunda renovação.

Art. 4º Os medicamentos sujeitos à notificação são isentos de registro e sua notificação está dispensada de renovação.

Art. 5º A manutenção da regularização dos medicamentos isentos de registro e sujeitos à notificação fica vinculada ao cumprimento dos requisitos técnicos desta Resolução, das normas específicas que estabelecem a notificação de medicamentos e da declaração de interesse na continuidade da comercialização dos medicamentos a cada 10 (dez) anos, contados a partir do dia de efetivação da notificação do medicamento junto à Anvisa.

§1º O interesse na continuidade da comercialização dos medicamentos notificados deverá ser declarado no sistema eletrônico da Anvisa, nos últimos 6 (seis) meses do decênio de regularização.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§2º A ausência da declaração de interesse na continuidade da comercialização resultará no cancelamento da regularização do produto.

§3º O responsável pela regularização de medicamentos notificados que pretender não mais comercializá-los deverá proceder com o cancelamento de suas regularizações junto ao sistema eletrônico da Anvisa.

CAPÍTULO II

DA DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA PARA A RENOVAÇÃO DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

I - Formulários de petição, devidamente preenchidos e assinados;

II - Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado;

IV - Para os medicamentos citados no parágrafo único do art. 3º, comprovante de protocolização do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos ou justificativa da sua ausência.

§1º No caso de laboratórios oficiais e empresas que comercializem o medicamento exclusivamente sob demanda pública, poderá ser apresentada justificativa de não comercialização no período.

§2º No caso de medicamentos que tiveram a sua fabricação descontinuada durante o período previsto no inciso III, devidamente notificada na Anvisa, a empresa deve apresentar documento com manifestação de interesse em manter o registro e justificativa técnica.

Art. 7º A Anvisa poderá, a seu critério, a qualquer momento do período de validade da regularização e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais e requerer novos estudos para comprovação de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 8º Os prazos e procedimentos para o peticionamento da renovação do registro de medicamentos estão estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 250, de 20 de outubro de 2004, e suas atualizações.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 9º Os prazos de validade de registro concedidos anteriormente à vigência desta Resolução ficam automaticamente prorrogados para 10 (dez) anos, contados a partir da concessão do registro ou da última renovação.

Parágrafo único. Excluem-se do disposto no *caput* os medicamentos registrados mediante Termo de Compromisso, que seguirão os prazos previstos no art. 3º.

Art. 10. As petições de renovação de registro já protocoladas e pendentes de decisão da Anvisa serão avaliadas nos termos desta Resolução.

Art. 11. O item 1 do art. 12 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 68, de 28 de março de 2003, passa a vigorar com a seguinte alteração:

" Art. 12.

1. nos momentos da solicitação de registro ou isenção de registro de produtos na ANVISA;

....." (NR)

Art. 12. Ficam revogados:

I - os itens 18, 19, 23 e 24.4 do capítulo II e o item 5 do capítulo III do Anexo da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 323, de 10 de novembro de 2003;

II - o § 4º do art. 7º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 199, de 26 de outubro de 2006, alterada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 107, de 5 de setembro de 2016;

III - o art. 37 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 64, de 18 de dezembro de 2009;

IV - os arts. 48 e 49 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 24, de 14 de junho de 2011;

V - os arts. 118 e 119 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 49, de 20 de setembro de 2011;

VI - o art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 50, de 20 de setembro de 2011;

VII - os arts. 35, 37 e 45 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 26, de 13 de maio de 2014;

VIII - os incisos II e V e o parágrafo único do art. 18 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 31, de 29 de maio de 2014;

IX - o art. 47 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 200, de 26 de dezembro de 2017;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

X - os §§ 3º e 4º do art. 10 e o art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 238, de 25 de julho de 2018;

Art. 13. Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 07/11/2019 | Edição: 216 | Seção: 1 | Página: 97

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO - RDC Nº 318, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2019

Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 5 de novembro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do Objetivo e da Abrangência

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos, inovadores, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos.

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica a produtos biológicos e aos insumos farmacêuticos ativos utilizados em sua fabricação.

Seção II

Das Definições

Art. 2º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I- Agrupamento: modelo de Estudo de Estabilidade Reduzido no qual são testadas somente amostras dos extremos de determinado fator, em todos os tempos. O modelo assume que a estabilidade de qualquer nível intermediário é representada pelos extremos testados;

II- Análise de Tendência: parte da análise estatística que permite verificar a tendência de alteração do produto, ou seja, a variação de determinados parâmetros em função do tempo;

III- Condições de Armazenamento: circunstâncias nas quais o produto deve ser mantido, compreendendo cuidados de conservação e qualquer outra recomendação específica para armazenamento do IFA e do medicamento;

IV- Cuidados de Conservação: condições de temperatura e umidade recomendadas para conservação do IFA ou medicamento com base no Estudo de Estabilidade;

V- Embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível, ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos e IFA;

VI- Embalagem Impermeável: embalagem que provê barreira completa à passagem de vapores, gases ou solventes;

VII- Embalagem Multidose: embalagem da qual não é possível a retirada de uma única unidade posológica sem que se exponha outra unidade posológica, cuja utilização se dará em outro momento;

VIII- Embalagem Primária: embalagem que mantém contato direto com o IFA ou medicamento;

IX- Embalagem Secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a Embalagem Primária ou Envoltório Intermediário, podendo conter uma ou mais Embalagens Primárias;

X- Embalagem Semipermeável: embalagem que permite a passagem de vapores, gases e solventes;

XI- Envoltório Intermediário: embalagem que está em contato com a Embalagem Primária e que constitui envoltório ou qualquer outra forma de proteção removível, podendo conter uma ou mais Embalagens Primárias;

XII- Especificações de Estabilidade: conjunto de testes físicos, químicos e microbiológicos, acompanhados de seus critérios de aceitação, que deve ser cumprido para assegurar qualidade adequada do IFA ou medicamento durante todo o seu Prazo de Reteste ou Prazo de Validade;

XIII- Especificações de Liberação: conjunto de testes físicos, químicos e microbiológicos, acompanhados de seus critérios de aceitação, que deve ser aplicado no momento da liberação do IFA ou medicamento pelo Controle da Qualidade, para assegurar o cumprimento das Especificações de Estabilidade em toda a vida útil do produto;

XIV- Estudo de Degradação Forçada: estudo que permite a geração de produtos de degradação, por meio da exposição do IFA ou produto acabado a condições de estresse, como luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica, oxidação, entre outras;

XV- Estudo de Estabilidade: estudo projetado para testar e prover evidência quanto à variação da qualidade de IFA ou medicamento em função do tempo, diante da influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas do IFA e dos excipientes farmacêuticos, bem como da forma farmacêutica, do processo de fabricação, do tipo e propriedades dos materiais de embalagem, com o objetivo de estabelecer o Prazo de Reteste do IFA ou o Prazo de Validade do IFA e do medicamento;

XVI- Estudo de Estabilidade Acelerado: estudo projetado para avaliar possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas de IFA ou medicamentos, em condições forçadas de armazenamento, visando a auxiliar na determinação do Prazo de Reteste do IFA ou Prazo de Validade do IFA e do medicamento e a avaliar o efeito de curtas excursões fora dos Cuidados de Conservação preconizados;

XVII- Estudo de Estabilidade de Acompanhamento: estudo realizado com o objetivo de monitorar e confirmar o Prazo de Validade para medicamento ou IFA e o Prazo de Reteste de IFA;

XVIII- Estudo de Estabilidade de Longa Duração: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas e microbiológicas de IFA ou medicamento, nas Condições de Armazenamento e Prazo de Validade propostos, podendo também ser utilizado para definição do prazo de reteste do IFA;

XIX- Estudo de Estabilidade em Uso: estudo projetado para medicamentos acondicionados em Embalagens Multidose, com a finalidade de prover informação inicial e final que comprove o período de utilização pelo qual o medicamento mantém sua estabilidade, após abertura e subseqüentes reaberturas da Embalagem Primária, e armazenamento nas condições determinadas pelo período de utilização;

XX- Estudo de Estabilidade Reduzido: estudo projetado com base em justificativa técnico-científica, no qual parte das amostras de cada combinação de Fatores de Estabilidade do Produto não é testada em todos os tempos;

XXI- Estudo de Fotoestabilidade: estudo que tem a finalidade de demonstrar que o IFA ou medicamento, quando exposto à luz, mantém-se dentro das especificações;

XXII- Fatores de Estabilidade do Produto: características do produto que tem influência em sua estabilidade, que incluem, mas não se limitam, a: concentração, volume, formato da embalagem e sistema de fechamento;

XXIII- Impureza: qualquer componente presente no IFA ou no produto terminado que não seja o IFA nem o(s) excipiente(s);

XXIV- Matrização: modelo de Estudo de Estabilidade Reduzido, com base estatística, no qual um subgrupo de amostragem, selecionado a partir do número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, é testado em tempo especificado, sendo outro subgrupo testado no tempo

subsequente. O modelo assume que a estabilidade de cada subgrupo da amostragem representa a estabilidade de todas as amostras de determinado intervalo de tempo;

XXV- Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade: métodos analíticos quantitativos validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas do IFA ou medicamento, ou que sejam capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência;

XXVI- Prazo de Reteste do IFA: prazo estabelecido, baseado em Estudos de Estabilidade, após o qual o material deve ser novamente testado para garantir que permanece adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do IFA, mantidas as Condições de Armazenamento preestabelecidas;

XXVII- Prazo de Validade: tempo durante o qual o IFA ou o medicamento poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos Estudos de Estabilidade específicos, mantidas as Condições de Armazenamento e transporte previamente estabelecidas;

XXVIII- Protocolo de Estudo de Estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;

XXIX- Relatório de Estudo de Estabilidade: documento por meio do qual se apresentam os resultados consolidados dos Estudos de Estabilidade.

CAPÍTULO II

DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Seção I

Das Disposições Gerais

Art. 3º Os Estudos de Estabilidade dos medicamentos e IFAs a serem comercializados no Brasil devem ser realizados sempre que atos normativos específicos que disponham sobre registro ou alterações pós-registro os exigirem, e de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Parágrafo único. Os Estudos de Estabilidade de Acompanhamento devem ser realizados conforme disposto nesta Resolução e os respectivos relatórios devem ser apresentados sempre que solicitados por autoridade sanitária.

Art. 4º Para produtos importados e armazenados a granel, deverão ser realizados estudos adicionais que garantam a manutenção da qualidade do produto até a etapa de Embalagem Primária.

Art. 5º Para petições de regularização de IFA, registro de medicamento com novo IFA no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 12 (doze) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

Art. 6º Para petições de registro de medicamentos com IFA já registrado no país, de pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, e para mudanças pós-regularização de IFA, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 6 (seis) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica às alterações pós-registro de medicamentos para as quais os atos normativos específicos vigentes permitam a apresentação de Protocolo de Estudo de Estabilidade Acelerado e de Longa Duração para submissão da petição.

Art. 7º O Estudo de Estabilidade Acelerado concluído deve ser apresentado ainda que o Estudo de Estabilidade de Longa Duração esteja finalizado.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica às alterações pós-registro de medicamentos para as quais os atos normativos específicos vigentes permitam a apresentação de Protocolo de Estudo de Estabilidade Acelerado e de Longa Duração para submissão da petição.

Art. 8º Os protocolos e relatórios de estabilidade e os dados brutos devem ser disponibilizados sempre que requisitados por autoridade sanitária competente.

Art. 9º Caso haja um resultado fora da especificação em um Estudo de Estabilidade, é responsabilidade da detentora do registro do medicamento realizar as investigações necessárias para identificação da causa raiz dos resultados.

§1º Caso a investigação de que trata o caput deste artigo seja inconclusiva ou conclua que o resultado não se tenha dado por um erro analítico, a empresa responsável deve enviar notificação à ANVISA, informando ainda as medidas que tomou para mitigação do risco sanitário.

§2º A notificação de que trata o §1º não é necessária quando o estudo se refere a produto com registro ainda não protocolado, ou condição referente à mudança pós-registro ainda não protocolada.

Art. 10. Poderão ser aceitos como Estudo de Estabilidade Reduzido os modelos por Agrupamento e Matrização.

Parágrafo único. O uso do modelo reduzido somente será aceito se os dados obtidos forem representativos dos pontos testados e não testados.

Art. 11. Os dados de Estudo de Estabilidade em modelo reduzido devem ser avaliados conforme os mesmos modelos e técnicas utilizados para os dados de um modelo de estudo completo.

Parágrafo único. A reprovação de um teste em um determinado tempo implica na reprovação de todas as demais amostras representadas pelo estudo reduzido.

Art. 12. Quando algum dos requisitos desta Resolução não for aplicável, o seu não cumprimento deve ser acompanhado de justificativa técnica e dados que suportem a sua ausência.

Seção II

Do Estudo de Estabilidade Acelerado, de Longa Duração e de Acompanhamento para IFA e medicamentos

Art. 13. Os Estudos de Estabilidade de Longa Duração e de Acompanhamento do IFA devem ser realizados de acordo com o Anexo I desta Resolução.

Art. 14. Os Estudos de Estabilidade Acelerados, de Longa Duração e de Acompanhamento para medicamentos devem ser realizados nas condições de temperatura e umidade previstas no Anexo II desta Resolução.

§1º Quando a embalagem utilizada no Estudo de Estabilidade for comprovadamente impermeável à umidade, não será necessário realizar o estudo nas condições de umidade previstas no Anexo II desta Resolução.

§2º Quando se tratar de produtos de base aquosa em embalagem semipermeável, será permitida a realização do estudo em condições de umidade diferentes do previsto no Anexo II, desde que o resultado de perda de peso seja corrigido para a umidade de referência por meio de cálculo cientificamente válido.

Art. 15. É permitido realizar Estudo de Estabilidade de Longa Duração e acompanhamento em condição diferente da prevista no art. 14 quando o medicamento for utilizado exclusivamente em hospitais e clínicas especializadas e for demonstrada a impossibilidade de serem adotadas as condições previstas no Anexo II desta Resolução, situação na qual o estudo para o medicamento deverá ser realizado a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$.

Art. 16. Os IFA e medicamentos que necessitem de Condições de Armazenamento diferentes das previstas nesta Resolução deverão ser tratados caso a caso, considerando que os estudos de estabilidade apresentados devem assegurar prazos de validade e cuidados de conservação factíveis para o produto.

Art. 17. Caso o IFA ou medicamento com condição de armazenamento de 2°C a 8°C apresente resultados fora de especificação nos primeiros 3 (três) meses do Estudo de Estabilidade Acelerado, o efeito de variações em curtos períodos fora das Condições de Armazenamento recomendadas deve ser avaliado, observadas as condições descritas para a sua expedição ou manipulação.

§1º Nos casos previstos no caput deste artigo, o Prazo de Validade para medicamentos ou IFA, ou o Prazo de Reteste de IFA serão baseados somente nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

§2º A avaliação a que se refere o caput deste artigo deve ser baseada em estudos adicionais conduzidos em 1 (um) lote do IFA ou medicamento, por período menor que 3 (três) meses, por meio da realização de testes com maior frequência.

§3º Nos casos previstos no caput deste artigo, é desnecessário continuar o estudo até 6 (seis) meses.

Art. 18. Não é necessário realizar Estudos de Estabilidade Acelerados para IFA ou medicamento com condição de armazenamento de -25 °C a -15 °C.

§1º Nos casos previstos no caput deste artigo, o Prazo de Validade para medicamentos ou IFA e o Prazo de Reteste de IFA serão baseados somente nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

§2º Nos casos previstos no caput deste artigo, será necessário realizar estudos adicionais para determinar o efeito de pequenos intervalos de permanência do material fora das Condições de Armazenamento descritas no rótulo, de acordo com as condições descritas para manipulação, expedição e transporte.

Art. 19. O Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado conforme previsto em Resolução que trata sobre as Boas Práticas de Fabricação.

Seção III

Do Estudo de Estabilidade Pós-reconstituição ou Diluição para medicamentos

Art. 20. Para medicamentos que demandem reconstituição ou diluição antes do uso, deve ser realizado estudo adicional para determinar o Prazo de Validade em uso do produto acabado.

Art. 21. O Estudo de Estabilidade Pós-reconstituição ou diluição deve ser realizado em uma das condições de Estudo de Estabilidade de Longa Duração definidas no Anexo II desta Resolução, apresentando:

I- resultado inicial, que corresponda ao produto imediatamente após reconstituição ou diluição;
e

II- resultado final, que corresponda ao produto reconstituído e diluído pelo tempo máximo recomendado.

Art. 22. O medicamento será dispensado do Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição quando as duas condições a seguir forem cumpridas:

I- a administração imediatamente após reconstituição ou diluição for explicitamente recomendada em bula; e

II- a Embalagem Primária não for Multidose.

Art. 23. O Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição deve ser realizado minimamente em 2 (dois) lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro e em 1 (um) lote em mudanças pós-registro.

§ 1º Caso a mudança pós-registro não promova impacto potencial na reconstituição ou diluição do produto, o estudo pode ser dispensado mediante justificativa técnica.

§ 2º Caso haja indícios de instabilidade após reconstituição ou diluição, este estudo poderá ser solicitado em todos os lotes para os quais o Estudo de Estabilidade de Longa Duração for apresentado, bem como nos Estudos de Estabilidade de Acompanhamento.

Art. 24. A estabilidade após reconstituição ou diluição deverá ser testada, minimamente, nos tempos inicial e final do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

Parágrafo único. Quando houver submissão com Estudo de Estabilidade em andamento, a estabilidade após reconstituição ou diluição também deverá ser testada no tempo de 12 meses ou no último tempo disponível antes do peticionamento.

Art. 25. O Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição deve ser conduzido por meio da utilização de todos os diluentes para reconstituição ou diluição especificados na bula.

Art. 26. No Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição, além do disposto no art. 21 deve ser apresentado estudo que comprove a estabilidade do medicamento frente exposição à luz nas condições de utilização.

Art. 27. No Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição, todos os testes previstos no protocolo do Estudo de Estabilidade de Longa Duração devem ser realizados para os tempos previstos nos incisos I e II do art. 21 desta Resolução.

Parágrafo único. Quando qualquer teste não for realizado, ou houver alteração das especificações, a justificativa técnica correspondente deve ser apresentada.

Seção IV

Do Estudo de Estabilidade em Uso para medicamentos

Art. 28. Para medicamentos acondicionados em Embalagens Multidose, estudo adicional deve ser realizado para determinar o Prazo de Validade do produto após aberto.

Art. 29. O estudo de estabilidade em uso deve ser realizado em uma das condições de Estudo de Estabilidade de Longa Duração definidas no Anexo II desta Resolução e deve simular o uso do produto.

Art. 30. O Estudo de Estabilidade em Uso deve comprovar estabilidade, no mínimo, pelo período previsto para a permanência do medicamento em sua Embalagem Primária, após abertura, apresentando:

- I- resultado inicial, que corresponde ao produto antes ou imediatamente após a abertura; e
- II- resultado no final do prazo de uso.

Art. 31. O Estudo de Estabilidade em Uso deve ser realizado minimamente em 2 (dois) lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro e em 1(um) lote em mudanças pós-registro, sendo que pelo menos um lote precisa ser avaliado no final do prazo de validade.

§ 1º Caso a mudança pós-registro não promova impacto potencial na estabilidade em uso, o estudo pode ser dispensado mediante justificativa técnica.

§ 2º Caso haja indícios de instabilidade em uso, o estudo de estabilidade em uso poderá ser solicitado nos demais Estudos de Estabilidade de que trata esta Resolução.

Art. 32. A estabilidade em uso deverá ser testada, minimamente, nos tempos inicial e final do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

Parágrafo único. Quando houver submissão com Estudo de Estabilidade em andamento, a estabilidade em uso também deverá ser testada no tempo de 12 meses ou no último tempo disponível antes do peticionamento.

Art. 33. Para medicamentos com posologia definida, o Estudo de Estabilidade em Uso deve comprovar a estabilidade pelo período máximo de duração do tratamento, considerada a menor posologia.

Art. 34. Para medicamentos sem posologia mínima definida ou de uso esporádico, o Estudo de Estabilidade em Uso deve ser realizado conforme uma das três opções a seguir:

- I- até o final do Prazo de Validade proposto para o produto fechado;
- II- até que haja reprovação em algum teste; ou
- III- até o prazo preestabelecido de validade após aberto, considerando resultados anteriores de Estudo de Estabilidade em Uso.

Art. 35. No Estudo de Estabilidade em Uso, todos os testes previstos no protocolo do Estudo de Estabilidade de Longa Duração devem ser realizados para os tempos previstos nos incisos I e II do art. 30 desta Resolução.

Parágrafo único. Quando qualquer teste não for realizado, ou houver alteração das especificações, a justificativa técnica correspondente deve ser apresentada.

Seção V

Do Estudo de Degradação Forçada

Subseção I

Do Estudo de Degradação Forçada em IFA

Art. 36. O Estudo de Degradação Forçada em IFA deve ser conduzido em 1 (um) lote.

Art. 37. Os efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação, da luz e a susceptibilidade à hidrólise em ampla faixa de valores de pH devem ser incluídos no Estudo de Degradação Forçada em IFA.

Parágrafo único. A não realização do estudo em alguma das condições citadas no caput deste artigo deve ser tecnicamente justificada.

Art. 38. Para fins de desenvolvimento e validação da metodologia analítica, os Estudos de Degradação Forçada devem promover degradação em extensão suficiente para avaliação da formação de produtos de degradação, e inferior àquela que levaria à degradação excessiva e completa da amostra do IFA.

§ 1º Os estudos de que trata o caput deste artigo poderão ser finalizados após um nível de decomposição evidente, que supere as variações analíticas do método.

§ 2º Os níveis de exposição utilizados pela empresa e a ausência de degradação devem ser justificados.

Art. 39. Quando for demonstrado que determinada(s) impureza(s) não se forma(m) nas condições de Estabilidade Acelerada e Longa Duração, não será necessário testá-las nos estudos de estabilidade Acelerados, de Longa Duração e de Acompanhamento.

Subseção II

Do Estudo de Degradação Forçada em medicamentos

Art. 40. Para medicamentos novos, genéricos e similares, os Estudos de Degradação Forçada devem ser conduzidos de acordo com a norma que dispõe sobre notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

Art. 41. Para Fitoterápicos, medicamentos específicos, dinamizados, de notificação simplificada e radiofármacos, a quantificação dos produtos de degradação nos Estudos de Estabilidade deve ser realizada quando:

I- produtos de degradação forem citados em monografias de compêndios oficiais; ou

II-envolver produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que possam gerar ineficácia terapêutica.

Art. 42. Os Estudos de Degradação Forçada também devem ser utilizados para identificar se existe alguma condição à qual o IFA ou medicamento é particularmente sensível.

CAPÍTULO III

DO PROCEDIMENTO NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE E FOTOESTABILIDADE

Seção I

Da condução do Estudo de Estabilidade

Art. 43. Para Estudos de Estabilidade, os procedimentos de amostragem adotados devem assegurar total representatividade e homogeneidade do(s) lote(s) objeto(s) do estudo.

Art. 44. O impacto da composição da embalagem e seu sistema de fechamento na estabilidade do produto deve ser avaliado durante todo o Prazo de Validade.

Art. 45. Os estudos de estabilidade devem ser realizados com o medicamento na embalagem proposta para comercialização, incluindo, conforme apropriado, a embalagem secundária ou o envoltório intermediário.

Art. 46. As amostras destinadas ao Estudo de Estabilidade de IFA devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem de comercialização.

Parágrafo único. Serão aceitos estudos de estabilidade de IFA acondicionados em embalagens com tamanho menor que as de comercialização, desde que mantenha as demais características físicas e químicas.

Art. 47. Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade devem ser utilizados nas análises de estabilidade.

Art. 48. A substituição ou alteração de métodos de análise durante a condução do estudo de estabilidade somente é permitida quando:

I- os métodos são equivalentes ou o método proposto é superior ao utilizado; e

II- não há impacto na análise de tendência dos resultados, quando esta for aplicável.

§ 1º A substituição ou alteração de métodos de análise deve ser justificada tecnicamente.

§ 2º Caso haja proposição de um novo método que não se enquadre no caput deste artigo, este pode ser apenas adicionado ao estudo, sem que haja exclusão ou alteração do método anterior.

Art. 49. Os métodos utilizados nos estudos de estabilidade devem ser validados de acordo com o ato normativo que dispõe sobre a validação de métodos analíticos.

Seção II

Da Avaliação do Estudo de Estabilidade

Art. 50. Os resultados obtidos no estudo devem ser avaliados para verificar quais atributos são passíveis de alteração em função do tempo e que podem impactar na qualidade do IFA e do medicamento, e no desempenho do medicamento.

Art. 51. A avaliação estatística dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração deve ser realizada quando necessário, para indicar prazo de validade provisório e para assegurar que o Prazo de Validade ou Prazo de Reteste propostos sejam aplicáveis para todos os lotes fabricados em condições semelhantes.

Parágrafo único. A avaliação estatística formal não precisa ser realizada quando não há variação significativa nos resultados avaliados.

Art. 52. A avaliação estatística dos resultados dos testes do Estudo de Estabilidade de Longa Duração deve incluir a variação entre lotes e à Análise de Tendência quando aplicável.

Parágrafo único. A avaliação estatística deve avaliar separadamente os resultados quantitativos de teor, produtos de degradação e quaisquer outros atributos apropriados.

Art. 53. A influência da variação entre lotes no resultado da Análise de Tendência deve ser avaliada.

Art. 54. Os resultados fora de tendência devem ser investigados e justificados.

Art. 55. A não utilização de método estatístico para avaliação de tendência e quanto à variação entre lotes no estudo de estabilidade de longa duração deve ser justificada.

Art. 56. As Especificações de Liberação e de Estabilidade devem ser definidas durante o desenvolvimento do IFA ou medicamento, de maneira que este cumpra minimamente com os requisitos aplicáveis ao medicamento ou IFA em questão durante todo o seu Prazo de Validade ou Prazo de Reteste.

Seção III

Da condução do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 57. Os estudos de fotoestabilidade devem demonstrar quais os efeitos da exposição à luz na qualidade do IFA ou medicamento.

Art. 58. A temperatura dentro da câmara de fotoestabilidade deve ser adequadamente controlada.

Art. 59. A câmara de fotoestabilidade deve ser opticamente isolada.

Art. 60. A fonte de luz deve vir acompanhada da especificação espectral do fabricante e estar de acordo com o protocolo definido pela empresa.

Art. 61. Deve ser utilizada fonte de luz com composição espectral de padrão reconhecido que inclua os comprimentos de onda das regiões do ultravioleta e do visível.

Art. 62. As amostras devem ser expostas a, no mínimo, 1,2 milhões de lux.horas e a uma energia de ultravioleta próxima de no mínimo 200 watt.horas/m² em um sistema devidamente qualificado.

Art. 63. A fim de assegurar o cumprimento do disposto no art. 62 desta Resolução, a exposição à fonte de luz das amostras deve ocorrer em conjunto com o sistema actinométrico químico qualificado ou com radiômetros/luxímetros qualificados.

Art. 64. Dados de qualificação da fonte de luz e do sistema actinométrico utilizado devem ser disponibilizados sempre que requisitados por autoridade sanitária.

Art. 65. As amostras devem ser dispostas de modo que todas as suas unidades ou todo o seu conteúdo tenha exposição direta à luz.

Art. 66. Todas as amostras diretamente expostas devem ser acondicionadas em recipientes de material quimicamente inerte.

Art. 67. No caso de amostras protegidas serem utilizadas como controles para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, estas deverão ser acondicionadas juntamente com as amostras em teste.

CAPÍTULO IV

DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE EM IFA

Seção I

Dos Testes

Art. 68. No Estudo de Estabilidade do IFA, devem ser testados todos os atributos de qualidade que tenham impacto potencial na qualidade, eficácia e segurança, e que possam sofrer mudança por influência de tempo, temperatura, umidade ou qualquer outro fator de exposição.

Seção II

Do Protocolo e do Relatório do Estudo de Estabilidade

Art. 69. O Protocolo do Estudo de Estabilidade de IFA deve conter as seguintes informações:

I- identificação do IFA por Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI) ou Chemical Abstract Service (CAS);

II- testes a serem realizados, informando os critérios de aceitação;

III- cronograma de execução;

IV- nome e endereço do fabricante do IFA;

V- condições do estudo;

VI- Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade utilizados em todos os testes; e

VII- material de acondicionamento utilizado.

Art. 70. O Relatório de Estudo de Estabilidade de IFA deve apresentar, em forma de tabela, os resultados obtidos a partir da avaliação conduzida de acordo com o estabelecido no protocolo.

Art. 71. O Relatório de Estudo de Estabilidade de IFA, além das informações constantes no protocolo, deve conter:

I- número do(s) lote(s);

II- tamanho do(s) lote(s);

III- descrição do material de acondicionamento;

IV- data de fabricação do(s) lote(s);

V- data de início do estudo (dia/mês/ano);

VI- condições de armazenamento;

VII- frequência dos testes;

VIII- Especificações de Estabilidade;

IX- resultados dos testes realizados;

X- avaliação estatística dos resultados, se aplicável; e

XI- conclusão.

Parágrafo único. Quando qualquer das informações descritas nos incisos deste artigo não constar do relatório do estudo, a correspondente justificativa técnica deve ser apresentada.

Art. 72. A conclusão do Relatório do Estudo de Estabilidade deverá:

- I- abordar como a qualidade do IFA varia ao longo do tempo;
- II- estabelecer o Prazo de Validade ou Prazo de Reteste; e
- III- recomendar as Condições de Armazenamento.

Parágrafo único. Na conclusão do Relatório do Estudo de Estabilidade deverá ser explicitamente informado se está sendo definido Prazo de Validade ou Prazo de Reteste.

Art. 73. O protocolo e o relatório de estudo serão exigidos para os Estudos de Estabilidade Acelerado, de Longa Duração, de Fotoestabilidade e Degradação Forçada.

§1º Caso o Estudo de Degradação Forçada, nos termos dessa Resolução, tenha sido realizado nas validações das metodologias analíticas, não há necessidade de apresentação de novo Estudo de Degradação Forçada na seção de estabilidade.

§2º A apresentação do protocolo é facultativa nos casos em que o relatório do estudo esteja completo e contemple as informações requeridas no protocolo.

Seção III

Seleção de Lotes

Art. 74. Os Estudos de Estabilidade Acelerados e de Longa Duração devem ser conduzidos com, no mínimo, 3 (três) lotes de IFA.

§1º Os lotes devem ser no mínimo fabricados em escala piloto, pela mesma rota de síntese e com método de procedimento de fabricação que simule o processo final que será aplicado nos lotes industriais.

§2º A qualidade geral dos lotes do IFA deve ser representativa da qualidade dos lotes a serem fabricados em escala industrial.

§3º A quantidade exigida de lotes pode ser menor que 3 (três), em função de regulamentação em norma que dispõe sobre regularização de IFA.

Art. 75. Os Estudos de Estabilidade de Acompanhamento devem ser conduzidos com, no mínimo, 1 (um) lote de IFA por ano, exceto se nenhum lote do IFA houver sido produzido no ano.

Seção IV

Do Prazo de Validade e do Prazo de Reteste

Art. 76. O Prazo de Validade ou o Prazo de Reteste do IFA deve ser determinado(a) por Estudo de Estabilidade de Longa Duração, de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Art. 77. Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação.

Art. 78. O Prazo de Validade provisório ou Prazo de Reteste Provisório será estabelecido a partir da análise estatística dos resultados apresentados, limitado a adição de 12 meses, considerando o Estudo de Estabilidade Acelerado concluído e o Estudo de Estabilidade de Longa Duração em andamento.

Parágrafo único. Caso a análise estatística não seja aplicável, a justificativa técnica e racional para definição do Prazo de Validade ou Prazo de Reteste devem ser encaminhados.

Seção V

Da Frequência dos Testes de Estabilidade do IFA

Art. 79. Para os Estudos de Estabilidade Acelerados, devem ser realizados, quando previstos no protocolo, no tempo inicial, no 3º e no 6º mês do estudo, os seguintes testes:

- I- aspecto;
- II- teor do IFA;

III- quantificação de produtos de degradação individuais e totais; e

IV- identificação de produtos de degradação, quando aplicável.

Art. 80. Para os Estudos de Estabilidade de Longa Duração devem ser realizados, no mínimo, os mesmos testes previstos no art. 79, no tempo inicial, a cada 3 (três) meses durante o primeiro ano, a cada 6 (seis) meses durante o segundo ano, e anualmente, após o 24º mês, até o final do Prazo de Validade ou Prazo de Reteste.

Parágrafo único. Os demais testes devem ser realizados ao final dos Estudos de Estabilidade Acelerado, de Longa Duração e de Acompanhamento, tomando como referência o tempo inicial.

Art. 81. Nos casos de submissões de registro ou mudanças pós-registro com estudos em andamento, todos os testes previstos no protocolo devem ser realizados ao menos em um tempo anterior ao peticionamento.

Seção VI

Do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 82. O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado com 1 (um) lote representativo de produção do IFA.

Parágrafo único. Caso haja resultado inconclusivo, o estudo deve ser repetido com 2 (dois) lotes adicionais representativos de produção do IFA.

Art. 83. O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no IFA fora de sua embalagem de comercialização, completamente exposto à fonte de luz.

§1º É permitido o uso de embalagem transparente inerte, quando justificada.

§2º Caso haja resultado fora da especificação, ou seja, presumida a fotossensibilidade do IFA com apresentação de bibliografia científica comprovando este comportamento, o estudo deve ser realizado no IFA dentro da embalagem fotoprotetora, observadas as especificações de embalagem a serem adotadas para o IFA comercializado.

Art. 84. Após exposição à fonte de luz, conforme art. 83 desta Resolução, todos os testes necessários para assegurar a manutenção da qualidade do IFA devem ser realizados.

Art. 85. Com base nos resultados dos Estudos de Fotoestabilidade, a empresa deve:

I- informar as precauções a serem adotadas durante a fabricação ou formulação de medicamentos que utilizam o IFA; e

II- informar sobre a necessidade de utilização de embalagem resistente à luz para o IFA.

CAPÍTULO V

DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE EM MEDICAMENTOS

Seção I

Dos Testes

Art. 86. No Estudo de Estabilidade do medicamento, devem ser testados todos os atributos de qualidade que tenham impacto potencial na qualidade, eficácia e segurança, e que possam sofrer mudança por influência de tempo, temperatura, umidade ou qualquer outro fator de exposição.

Seção II

Do Protocolo e Relatório de Estudo de Estabilidade

Art. 87. O Protocolo de Estudo de Estabilidade deve conter as seguintes informações:

I- nome do medicamento e identificação do IFA por DCB, DCI e CAS;

II- testes a serem realizados e as Especificações de Estabilidade;

III- cronograma de execução;

IV- as seguintes características do lote submetido ao estudo:

- a) nome e endereço do fabricante do medicamento;
- b) processo de fabricação, quando houver mais de um; e
- c) tamanho do lote.

V- condições do estudo;

VI- Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade utilizados para todos os testes; e

VII- material de acondicionamento primário.

Art. 88. O Relatório do Estudo de Estabilidade deve apresentar, em forma de tabela, os resultados obtidos a partir da avaliação conduzida de acordo com o estabelecido no protocolo.

Art. 89. O Relatório do Estudo de Estabilidade, além das informações constantes no protocolo, deve conter:

- I- data de fabricação do lote;
- II- apresentação;
- III- lote do IFA utilizado;
- IV- data de fabricação do IFA utilizado;
- V- nome e endereço do fabricante do IFA utilizado;
- VI- lote do produto a granel, quando aplicável;
- VII- lote do produto intermediário, quando aplicável;
- VIII- número e tamanho do lote do produto acabado;
- IX- data de início do estudo (dia/mês/ano);
- X- frequência dos testes;
- XI- processo de produção, em caso de haver mais de um processo produtivo aprovado;
- XII- resultados dos testes;
- XIII- avaliação estatística dos resultados, se aplicável; e
- XIV- conclusão.

Art. 90. A conclusão deverá:

I- abordar como a qualidade do medicamento varia ao longo do tempo, em razão da influência das condições dos estudos realizados;

II- sugerir o Prazo de Validade do produto; e

III- recomendar as condições de seu armazenamento.

Art. 91. O protocolo e o relatório serão exigidos para os Estudos de Estabilidade Acelerados, de Longa Duração, Estudos de Fotoestabilidade, Estudos de Estabilidade Pós-Reconstituição e Diluição e Estudo de Estabilidade em Uso, nos casos em que houver necessidade desses estudos.

Parágrafo único. A apresentação do protocolo é facultativa nos casos em que o relatório do estudo esteja completo e contemple as informações requeridas no protocolo.

Seção III

Da Seleção dos Lotes

Art. 92. Os lotes do medicamento utilizados nos Estudos de Estabilidade devem cumprir com os seguintes critérios:

I- ter a mesma fórmula e a mesma embalagem primária que as pleiteadas na petição; e

II- cumprir com os requisitos para ser classificado como lote piloto ou ser um lote industrial.

§1º Quando forem apresentados Estudos de Estabilidade de 3(três) lotes, será permitido, desde que tecnicamente justificado, que 1 (um) desses lotes tenha tamanho inferior à escala piloto, desde que seja representativo das etapas críticas de processo produtivo e formulação.

§2º Quando forem apresentados Estudos de Estabilidade de acordo com o disposto no caput, mas em tamanho inferior ao tamanho industrial proposto, eles devem estar acompanhados de protocolo de Estudo de Estabilidade de quantidade correspondente de lotes em tamanho industrial.

Art. 93. A quantidade de lotes a ser selecionada para condução dos Estudos de Estabilidade Acelerados e de Longa Duração deve seguir ato normativo específico vigente que disponha sobre registro ou mudanças pós-registro, conforme o caso.

Parágrafo único. Nos casos em que a condição proposta no registro ou nas mudanças pós-registro seja diferente da condição dos lotes no estudo de estabilidade, deve ser apresentada justificativa técnica com racional científico que permita a extrapolação dos dados de estabilidade à condição proposta.

Seção IV

Do Prazo de Validade

Art. 94. O Prazo de Validade será determinado por Estudos de Estabilidade Acelerados e de Longa Duração, realizados de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

§1º O prazo de que trata o caput deste artigo será fixado de forma definitiva somente após avaliação de Estudo de Estabilidade de Longa Duração concluído.

§2º Nos casos em que forem apresentados resultados de Estudo de Estabilidade Acelerado concluído e estudo de Longa Duração em andamento, o Prazo de Validade provisório será estabelecido a partir da análise estatística dos resultados apresentados e de dados históricos relevantes, limitado à adição de 12 meses.

§3º Caso a avaliação estatística não seja necessária, uma justificativa deverá ser apresentada.

§4º Quando mudanças significativas ocorrerem durante o período de 3 (três) a 6 (seis) meses do Estudo de Estabilidade Acelerado, o Prazo de Validade provisório será baseado na avaliação estatística dos dados disponíveis do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

§5º São consideradas mudanças significativas:

I- perda de 5% no teor em relação ao valor inicial ou resultado fora da especificação para potência por método microbiológico ou imunológico, exceto medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico;

II- qualquer resultado fora do limite especificado;

III- dissolução com resultado fora do limite especificado para 12 (doze) unidades;

IV- alterações significativas no perfil cromatográfico ou perda de 10% no teor do IFA para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico; ou

V- perda de peso maior ou igual a 5% em 3 meses.

§6º Para embalagens que não são multidoses ou frascos menores que 1mL, perda de peso maior ou igual à descrita no inciso V do § 4º deste artigo deve ser tecnicamente justificada.

§7º A depender da forma farmacêutica, pode haver justificativa técnica para que as alterações não sejam consideradas significativas.

Seção V

Da Frequência dos Testes de Estabilidade

Art. 95. Para o Estudo de Estabilidade Acelerado, devem ser realizados, quando previstos no protocolo, no tempo inicial, no 3º e no 6º mês do estudo, os seguintes testes:

I- aspecto;

II- teor;

III- quantificação de produtos de degradação;

IV- dissolução ou teste de desempenho do produto, a depender da forma farmacêutica;

V- pH; e

VI- quantificação de antimicrobianos e antioxidantes.

§ 1º Para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico, além dos testes previstos no caput deste artigo, deve ser realizado, em todos os tempos, teste de desintegração.

§ 2º Para medicamentos dinamizados, além dos testes previstos no caput deste artigo, deve ser realizado, em todos os tempos, teste de desintegração e umidade, se aplicáveis à forma farmacêutica.

Art. 96. Para o Estudo de Estabilidade de Longa Duração, os mesmos testes relacionados no art. 95 devem ser realizados:

I- no tempo inicial;

II- a cada 3 (três) meses durante o primeiro ano;

III- a cada 6 (seis) meses durante o segundo ano; e

IV- anualmente a partir do terceiro ano do Prazo de Validade proposto.

Art. 97. Os demais testes considerados importantes para análise de tendência também devem ser realizados nos tempos previstos nos artigos 94 e 95 desta Resolução.

Parágrafo único. Os demais testes devem ser realizados minimamente nos tempos iniciais e finais.

Art. 98. Nos casos de submissões de registro ou mudanças pós-registro com estudos em andamento, todos os testes previstos no protocolo devem ser realizados ao menos em um tempo anterior à submissão.

Seção VI

Do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 99. O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no medicamento fora de sua Embalagem Primária, completamente exposto à fonte de luz.

§1º É permitido o uso de embalagem transparente inerte protetora, quando justificada.

§2º O medicamento será considerado fotoestável caso não haja resultados fora da especificação.

§3º Caso o estudo previsto no caput não seja realizado, deve ser apresentada justificativa técnica e deve ser realizado o estudo previsto no art. 100.

Art. 100. Caso haja resultado fora da especificação no estudo de que trata o art. 99, o estudo deve ser realizado no medicamento dentro da Embalagem Primária proposta, observadas as mesmas especificações de Embalagem Primária a serem utilizadas no produto comercializado.

Parágrafo único. Se não houver resultado fora da especificação, o medicamento será considerado fotoestável desde que mantido em sua Embalagem Primária.

Art. 101. Somente no caso de não ser possível obter resultados dentro das especificações do teste de que trata o art. 100 desta Resolução, e quando comprovada tecnicamente a impossibilidade de utilizar Embalagem Primária com maior grau de fotoproteção, novo Estudo de Fotoestabilidade do produto poderá ser realizado em sua Embalagem Primária adicionada de outra proteção, que pode ser a Embalagem Secundária ou um Envoltório Intermediário.

§1º Se não houver resultado fora da especificação, o medicamento será considerado fotoestável desde que mantido em sua Embalagem Secundária.

§2º Caso a proteção adicional seja a Embalagem Secundária, somente serão permitidas apresentações com 1 (uma) unidade por Embalagem Secundária.

Art. 102. Para fins de registro ou inclusão de novas concentrações ou formas farmacêuticas, o Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado inicialmente em 1 (um) lote que tenha a mesma fórmula e que simule o processo de produção que se pretende registrar.

§1º O estudo deve ser repetido em mais 1 (um) lote que se enquadre nos requisitos para lote piloto ou lote industrial.

§2º Caso o lote mencionado no caput já cumpra com os requisitos do §1º deste artigo, não é necessário repetir o estudo.

§3º Se os resultados do estudo descrito no caput não forem conclusivos, deverá ser realizado estudo em 2 (dois) lotes adicionais.

Art. 103. Para mudanças pós-registro em que não é dispensado o Estudo de Fotoestabilidade, este pode ser realizado em apenas 1 (um lote).

Art. 104. No final do período de exposição à luz, as amostras devem ser analisadas para qualquer alteração nas características físicas e propriedades químicas.

CAPÍTULO VI

DOS MEDICAMENTOS DINAMIZADOS

Art. 105. Quando se tratar de formas farmacêuticas comparadas, os dados de Estudos de Estabilidade realizados em um medicamento dinamizado podem ser utilizados como referência para a definição do Prazo de Validade de outro medicamento dinamizado.

§1º São consideradas formas farmacêuticas comparadas os medicamentos dinamizados de uma mesma empresa que tenham a mesma forma farmacêutica, os mesmos excipientes, o mesmo local de fabricação, o mesmo processo de fabricação e as mesmas especificações de Embalagem Primária, desde que não possuam nenhum IFA em diluição menor que 1 (uma) parte para 10.000 (dez mil) partes de veículo no produto acabado.

§2º No caso de formas farmacêuticas comparadas, os Estudos de Estabilidade devem ser conduzidos com o medicamento dinamizado que contiver o IFA em menor dinamização.

CAPÍTULO VII

DA ROTULAGEM

Art. 106. O Prazo de Validade ou Prazo de Reteste do IFA o Prazo de Validade do medicamento, determinados com base nos Estudos de Estabilidade e Fotoestabilidade conduzidos conforme descrito nesta Resolução, devem constar em suas respectivas rotulagens.

Art. 107. Todas as recomendações quanto às Condições de Armazenamento baseadas nos Estudos de Estabilidade e Fotoestabilidade devem constar na rotulagem do IFA, na rotulagem e na bula ou documento equivalente do medicamento, conforme norma vigente específica e, quando aplicável, devem ser fornecidas instruções específicas.

§1º Quando o medicamento for reprovado no estudo de fotoestabilidade quando completamente exposto à fonte de luz, deve ser acrescentado à sua rotulagem e bula o alerta de que ele deve ser protegido da luz.

§2º Quando o medicamento for reprovado no estudo de fotoestabilidade conduzido dentro da embalagem primária proposta, deve ser acrescentado à sua rotulagem e bula alerta específico para que o medicamento seja imediatamente devolvido à Embalagem Secundária ou ao Envoltório Intermediário após a administração.

§3º Quando o medicamento for utilizado exclusivamente em hospitais e clínicas especializadas e for comprovada a estabilidade somente em $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$, deve ser acrescentado à sua rotulagem e bula alerta específico para que o medicamento seja armazenado abaixo de 25°C .

§4º As frases correspondentes aos Cuidados de Conservação e ao Prazo de Validade após reconstituição ou diluição devem ser incluídos na bula e na rotulagem dos medicamentos que requeiram reconstituição e diluição.

§5º As frases correspondentes aos Cuidados de Conservação e ao Prazo de Validade do produto após aberto devem ser incluídas na bula e na rotulagem dos medicamentos acondicionados em Embalagens Multidose.

§6º Caso outra sensibilidade específica do medicamento seja detectada, esta deve ser indicada na bula e na rotulagem.

CAPÍTULO VIII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 108. Para notificações simplificadas de medicamentos, serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas escritas no art. 114 desta Resolução se todas as seguintes condições forem cumpridas:

I- o estudo foi finalizado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva notificação à Anvisa será realizada em até 6 (seis) meses contados a partir da publicação desta Resolução; ou

II- o estudo foi iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva notificação à Anvisa será realizada em até 24 (vinte e quatro) meses contados a partir do início do estudo.

Art. 109. O Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado conforme protocolo aprovado na última petição mencionada no art. 111 desta Resolução.

Art. 110. Para medicamentos de notificação simplificada, cuja notificação se tenha dado antes da publicação desta Resolução, serão aceitos Estudos de Estabilidade de Acompanhamento conforme as Resoluções mencionadas no art. 114, desde que esses estudos sejam finalizados em até 36 (trinta e seis) meses após a data de publicação desta Resolução.

Art. 111. Para petições de registro e mudanças pós-registro de medicamento e petições de regularização ou mudanças no IFA, quando solicitados Estudos de Estabilidade, serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas a que se refere o art. 114 desta Resolução, desde que uma das seguintes condições seja cumprida:

I- em qualquer caso, o estudo deverá haver sido finalizado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 6 (seis) meses contados da data de publicação desta Resolução;

II- no caso de mudanças pós-registro de medicamento ou mudanças pós-regularização do IFA, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 6 (seis) meses contados da data de vencimento do lote mais antigo deste estudo, considerando o Prazo de Validade aprovado no momento do protocolo; ou

III- no caso de registros de medicamentos ou regularização de IFA, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 24 (vinte e quatro) meses contados a partir do início do estudo.

Art. 112. O descumprimento das disposições constantes desta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437/1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 113. O item 1 do Anexo da Instrução Normativa nº. 2, de 30 de março de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 1º de abril de 2009, passa a vigorar com a seguinte redação:

"1. Considerações primárias

.....

Para a produção de lotes piloto é admissível a existência de planta piloto contendo equipamentos com capacidade reduzida e de mesmo princípio de funcionamento ao utilizado na produção do lote industrial.

Os lotes pilotos devem ser fabricados segundo as Boas Práticas de Fabricação." (NR)

Art. 114. Ficam revogados:

I- a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005;

II- a Resolução - RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012;

III- o item 5.6.3 da Resolução - RDC nº 08, de 2 de janeiro de 2001;

IV- a Instrução Normativa - IN nº 4, de 11 de abril de 2007;

V- a Orientação de Serviço nº 02/2013-GGMED/ANVISA, de 1º de fevereiro de 2013; e

VI- a Orientação de Serviço nº 01/2012-GGMED/ANVISA, de 17 de outubro de 2012.

Art. 115. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

WILLIAM DIB

Diretor-Presidente

ANEXO I

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO, DE ACOMPANHAMENTO E ACELERADO PARA IFA

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 25°C)	25°C±2°C/60%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - proteger da umidade	30°C±2°C/70%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR
	30°C±2°C/65%UR±5%UR	
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

*As temperaturas e umidades relativas para realização dos estudos são exatamente aquelas descritas nesta tabela. As variações descritas são esperadas e toleradas devido a aberturas das câmaras climáticas.

ANEXO II

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO E DE ACOMPANHAMENTO PARA MEDICAMENTOS

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - produtos de base aquosa	30°C±2°C/35%UR±5%UR	40°C±2°C/25%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - demais produtos	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

*As temperaturas e umidades relativas para realização dos estudos são exatamente aquelas descritas nesta tabela. As variações descritas são esperadas e toleradas devido a aberturas das câmaras climáticas.

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 359, DE 27 DE MARÇO DE 2020

(Publicada no DOU nº 63, de 1º de abril de 2020)

Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 25 de março de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

TÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Esta Resolução institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

CAPÍTULO I

DA ABRANGÊNCIA

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos insumos farmacêuticos ativos (IFA) utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares.

§ 1º Esta Resolução não se aplica a IFA atípico e a IFA utilizado na formulação de produto farmacêutico notificado ou enquadrado como produto biológico, fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou medicamento dinamizado.

§ 2º Esta Resolução não se aplica, ainda, a IFA de que trata o § 1º utilizado em associação com IFA sintético ou semissintético de produto enquadrado como medicamento novo, inovador, genérico ou similar.

CAPÍTULO II

DAS DEFINIÇÕES

Art. 3º No âmbito desta Resolução, adotam-se as seguintes definições:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

I - Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA): instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA a esta Resolução;

II - detentor da CADIFA: detentor do DIFA após concessão da CADIFA;

III - detentor do DIFA: empresa que detém o conhecimento de todo o processo de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e sob cuja responsabilidade é realizada a fabricação do IFA, desde a introdução do material de partida;

IV - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA): conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um insumo farmacêutico ativo;

V - 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;

VI - manifestação de interesse: instrumento que demonstra o interesse do detentor do DIFA em obter a CADIFA de forma não associada a petição de registro ou pós-registro de medicamento; e

VII - nova entidade química: IFA utilizado na formulação de medicamento novo.

Parágrafo único. Adotam-se, de forma complementar, as definições dos guias do ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) a que esta Resolução remete e das demais normas da ANVISA.

TÍTULO II

DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA) E DA CARTA DE ADEQUAÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (CADIFA)

CAPÍTULO I

DA SUBMISSÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA) E SUAS MUDANÇAS

Art. 4º O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) ou sua mudança deverá ser enviado à ANVISA pelo seu detentor.

Parágrafo único. A ANVISA, a seu critério, poderá solicitar o envio do DIFA, nos seguintes casos:

I - após prévia manifestação de interesse do detentor do DIFA; ou



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II - após convite público da Diretoria Colegiada.

Art. 5º Após submissão do DIFA nos termos do art. 4º, será gerado um número de referência.

CAPÍTULO II

DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA)

Art. 6º O DIFA deve conter versão e índice e ter os documentos organizados na ordem em que são descritos no Capítulo III (Dos Documentos Administrativos do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo) e Capítulo IV (Dos Documentos de Qualidade do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo) desta Resolução.

Art. 7º A análise do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e de suas mudanças compreende avaliação dos documentos administrativos e de qualidade.

Art. 8º A exigência, aprovação ou reprovação do DIFA ou de suas mudanças serão encaminhadas diretamente ao seu detentor.

Parágrafo único. Caso o DIFA ou suas mudanças sejam reprovadas, poderá ser solicitada reconsideração da decisão nos termos da Resolução que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos em face das decisões da ANVISA.

CAPÍTULO III

DOS DOCUMENTOS ADMINISTRATIVOS DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA)

Art. 9º. O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) deve conter os seguintes documentos administrativos:

I - formulário de IFA preenchido e declarações em que constarão as responsabilidades do detentor do DIFA com a ANVISA e com o solicitante ou detentor de registro do medicamento; e

II - avaliação do detentor do DIFA quanto ao risco de transmissão de encefalopatia espongiiforme transmissível ou, quando aplicável, declaração de que não se utilizam matérias-primas de origem humana ou animal.

CAPÍTULO IV

DOS DOCUMENTOS DE QUALIDADE DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA)



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 10. As seções da documentação de qualidade do DIFA devem ser estruturadas conforme o módulo de qualidade do insumo farmacêutico ativo (3.2.S) do Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para Registro e Pós-registro de Medicamentos emitido pela ANVISA.

§ 1º Quando houver restrição de confidencialidade entre o detentor do DIFA e o solicitante do registro do medicamento, a documentação de qualidade deve ser dividida em parte aberta e parte restrita, conforme tabela do Anexo III desta Resolução.

§ 2º A parte aberta deve conter informações suficientes para permitir ao solicitante/detentor do registro do medicamento avaliar a qualidade do IFA e sua adequabilidade para a fabricação do medicamento.

Art. 11. O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) deve atender, no que for pertinente, às diretrizes dos seguintes guias do ICH e seus documentos complementares:

I - ICH Q1A - Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;

II - ICH Q1B - Estudos de Estabilidade: Estudos de Fotoestabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;

III - ICH Q1D - Agrupamento e Matrização para Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;

IV - ICH Q1E - Avaliação de Resultados de Estabilidade;

V - ICH Q2(R1) - Validação de Procedimentos Analíticos;

VI - ICH Q3A(R2) - Impurezas em Novos Insumos Farmacêuticos Ativos;

VII - ICH Q3C(R6) - Impurezas: Guia para Solventes Residuais;

VIII - ICH Q3D(R1) - Guia para Impurezas Elementares, nos termos do ANEXO I desta Resolução;

IX - ICH Q6A - Testes e Critérios de Aceitação para Novos Insumos Farmacêuticos e Novos Medicamentos: Substâncias Químicas;

X - ICH Q11 - Desenvolvimento e Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/Biológicas); e

XI - ICH M7(R1) - Avaliação e Controle de Impurezas Reativas a DNA (Mutagênicas) em Medicamentos para Limitar Risco Carcinogênico Potencial.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 12. A ANVISA poderá requerer testes e documentos não previstos nesta Resolução, desde que fundamentados em questões relacionadas à segurança e à qualidade do IFA e em conformidade com guias internacionais.

Art. 13. Abordagens técnicas diversas das previstas nesta Resolução devem ser justificadas técnico-cientificamente.

Seção I

Informações Gerais (3.2.S.1)

Subseção I

Nomenclatura (3.2.S.1.1)

Art. 14. Devem ser apresentados Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (INN), nome químico, número de registro CAS, nome comercial e, se aplicável, outros nomes relevantes.

Subseção II

Estrutura (3.2.S.1.2)

Art. 15. Devem ser apresentadas fórmula estrutural, com configuração estereoquímica, fórmula molecular e massa molecular relativa.

Subseção III

Propriedades Gerais (3.2.S.1.3)

Art. 16. Deve ser apresentada relação de propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes, principalmente aquelas que afetam a eficácia e segurança do medicamento, como solubilidade, pKa, polimorfismo, isomerismo, coeficiente de partição (logP), permeabilidade e higroscopicidade.

Seção II

Fabricação (3.2.S.2)

Subseção I

Fabricante(s) (3.2.S.2.1)

Art. 17. Devem ser informados razão social, endereço e responsabilidade das unidades responsáveis pelas etapas de fabricação de intermediários e IFA e controle de qualidade do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. Devem-se incluir as unidades responsáveis por etapas físicas (moagem, micronização, liofilização) e esterilização, quando essas etapas forem realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA, bem como empresas contratadas.

Subseção II

Descrição do Processo de Fabricação e dos Controles em Processo (3.2.S.2.2)

Art. 18. Deve ser apresentado diagrama da rota de síntese ou processo de obtenção do IFA, a partir da introdução do(s) material(is) de partida.

§ 1º Materiais de partida, intermediários e IFA devem ser descritos com fórmula estrutural, configuração estereoquímica, fórmula molecular e massa molecular relativa.

§ 2º Intermediários não isolados devem ser incluídos no diagrama da rota de síntese, ilustrados entre colchetes.

§ 3º Solventes, reagentes, catalisadores e outras matérias-primas utilizados no processo devem ser descritos e as etapas nas quais são utilizados devem ser indicadas.

Art. 19. Deve ser apresentada narrativa sequencial do processo de fabricação, incluindo:

I - parâmetros de processo, incluindo quantidades ou faixas de matérias-primas, materiais de partida, intermediários, solventes, catalisadores e reagentes utilizados na fabricação de lotes de escala industrial, e condições de operação (por exemplo: temperatura, pressão, pH, tempo, fluxo, etc.);

II - identificação de etapas críticas e dos controles em processo; e

III - informações de tamanho de lote e rendimento das etapas do processo.

Art. 20. Deve ser apresentado fluxograma do processo de fabricação, contendo sequência das operações unitárias, com indicação da entrada e saída de materiais e dos controles em processo.

Art. 21. Caso rotineiramente se empregue reprocesso, o procedimento e as circunstâncias em que é utilizado devem ser descritos.

Art. 22. Caso se utilizem solventes ou outros materiais recuperados, deve-se indicar a proporção máxima utilizada e informar as etapas a partir das quais são recuperados e aquelas onde são reintroduzidos.

Art. 23. Processos alternativos com rotas de síntese substancialmente diferentes devem constituir DIFA distintos, ainda que se mantenha a especificação e perfil de impurezas de intermediários terminais e do IFA.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 24. Caso haja reuso de águas-mães, a informação deve constar na narrativa sequencial do processo de fabricação.

Art. 25. Procedimentos de retrabalho não devem ser incluídos no DIFA.

Art. 26. Para IFA estéril, deve ser apresentada descrição do processo de esterilização.

Art. 27. No caso de IFA obtido diretamente por fermentação ou em que a substância isolada do processo de fermentação ou intermediário subsequente não cumpra os requisitos para definição como material de partida de IFA sintético, devem ser apresentadas as seguintes informações relativas ao processo de fermentação:

I - descrição do processo de fabricação;

II - fonte e tipo de micro-organismo;

III - procedimentos e controles para preparação do banco de células mestre e do banco de células de trabalho;

IV - composição do meio de cultura;

V - controle de biocarga microbiana no processo de fermentação;

VI - precursores ou substratos metabólicos, se aplicável;

VII - controles reacionais (tempos, temperatura, aeração, etc.);

VIII - nome e composição de conservantes; e

IX - presença de potenciais agentes adventícios com base no tipo de micro-organismos utilizados (ex. micotoxinas, enzimas).

Art. 28. No caso de IFA derivado de matéria-prima vegetal em que a substância isolada da matéria-prima vegetal ou intermediário subsequente não cumpra os requisitos para definição como material de partida de IFA sintético, devem ser apresentadas as seguintes informações adicionais:

I - descrição da espécie botânica e da parte da planta utilizada para extração;

II - origem geográfica da planta;

III - se relevante, época da colheita;

IV - informações acerca do emprego de fertilizantes químicos, pesticidas, fungicidas, etc.;

V - potenciais fontes de contaminação; e



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

VI - controles de processo e condições de operação.

Subseção III

Controle de Matérias-primas (3.2.S.2.3)

Art. 29. Deve ser apresentada relação das matérias-primas utilizadas no processo de fabricação do IFA.

Parágrafo único. Classificam-se como matérias-primas todos os materiais utilizados no processo de fabricação do IFA, como materiais de partida, reagentes, solventes, catalisadores, substratos, coadjuvantes e materiais recuperados.

Art. 30. Devem ser apresentados as especificações e os métodos analíticos de todas as matérias-primas utilizadas no processo de fabricação e, quando relevante, análise de lotes.

§ 1º A qualidade das matérias-primas deve ser adequada ao uso pretendido.

§ 2º As especificações de solventes ou outros materiais recuperados devem ser justificadas.

§ 3º Caso a especificação do material recuperado contenha critérios de aceitação menos restritivos que a do fresco, deve-se demonstrar que a qualidade do IFA obtido pelo processo no qual se emprega o material recuperado, parcial ou totalmente, é equivalente àquela do IFA obtido pelo processo em que se emprega o material fresco.

Art. 31. Para materiais de partida, devem ser apresentados:

I - nome e estrutura química;

II - especificação;

III - métodos analíticos;

IV - razão social e endereço dos fabricantes;

V - rota de síntese de cada fornecedor de material de partida, incluindo reagentes, solventes e catalisadores;

VI - análise de lotes; e

VII - justificativa para seleção do material de partida.

§ 1º As especificações dos materiais de partida devem ser justificadas e devem incluir, conforme aplicável, testes para impurezas especificadas e não especificadas, impurezas totais, solventes, catalisadores, impurezas elementares e impurezas mutagênicas.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 2º Para IFA semissintético cujo material de partida proposto seja obtido por fermentação ou derivado de substância obtida por fermentação, a justificativa para seleção do material de partida deve incluir discussão acerca do carregamento de impurezas inerentes ao processo fermentativo (ex. DNA, proteínas) até o IFA.

§ 3º Para IFA semissintético cujo material de partida proposto seja isolado a partir de matéria-prima vegetal ou derivado de substância isolada a partir de matéria-prima vegetal, a justificativa para seleção do material de partida deve incluir discussão acerca do carregamento de impurezas inerentes aos processos de cultivo (ex. pesticidas, metais pesados, aflatoxinas) e extração até o IFA.

§ 4º No caso em que houver mais de um fornecedor para o mesmo material de partida, a especificação do fabricante do intermediário ou do IFA para o material de partida deve ser discutida compreendendo as possíveis diferenças entre as formas de obtenção propostas.

§ 5º A justificativa tecnicamente inadequada para seleção dos materiais de partida implicará solicitação de redefinição.

Subseção IV

Controle de Etapas Críticas e Intermediários (3.2.S.2.4)

Art. 32. Devem ser apresentados testes e critérios de aceitação, com justificativa baseada em dados experimentais, para as etapas críticas identificadas na narrativa sequencial do processo de fabricação.

Art. 33. Devem ser apresentados as especificações e os métodos analíticos de intermediários isolados.

Parágrafo único. As especificações de intermediários devem ser justificadas e devem incluir, conforme aplicável, testes para impurezas especificadas e não especificadas, impurezas totais, solventes, catalisadores, impurezas elementares e impurezas mutagênicas.

Art. 34. No caso de intermediários não isolados, os testes e parâmetros utilizados para se determinar o fim da reação química devem ser apresentados ou sua ausência justificada.

Subseção V

Validação de Processo (3.2.S.2.5)

Art. 35. O processo de fabricação do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida, deve ser validado antes da comercialização.

Art. 36. Para IFA estéril, devem ser apresentados:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

- I - justificativa para escolha do método de esterilização; e
- II - estudos, protocolos e relatórios de validação das etapas de esterilização e processamento asséptico.

Subseção VI

Desenvolvimento do Processo de Fabricação (3.2.S.2.6)

Art. 37. Para IFA que se enquadre como nova entidade química, devem ser apresentadas, conforme aplicável, descrição e discussão de alterações significativas ocorridas no processo ou local de fabricação do IFA envolvido na fabricação de lotes:

- I - pré-clínicos;
- II - clínicos;
- III - de aumento de escala;
- IV - pilotos; e
- V - comerciais, se disponíveis.

Parágrafo único. Para IFA que não se enquadre como nova entidade química, o detentor do DIFA pode incluir dados de desenvolvimento do processo de fabricação para corroborar a estratégia de controle do IFA proposta.

Art. 38. No caso do uso de abordagem classificada como "Quality by design" para desenvolvimento do processo de fabricação do IFA, devem ser apresentados os estudos efetuados para definição de "Design space".

Parágrafo único. Para o IFA de que trata o caput, devem-se atender as diretrizes dos Guias ICH Q8(R2) (Desenvolvimento Farmacêutico), Q9 (Gerenciamento de Risco da Qualidade) e Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutico).

Seção III

Caracterização (3.2.S.3)

Subseção I

Elucidação da Estrutura e Outras Características (3.2.S.3.1)

Art. 39. Deve ser apresentada caracterização da estrutura química, baseada na rota de síntese proposta e em métodos instrumentais adequados.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. No caso de IFA para o qual haja substância química de referência farmacopeica (SQF), pode-se apresentar uma comparação dos testes de identificação entre IFA e SQF.

Art. 40. Devem ser apresentadas, conforme aplicável, caracterização e discussão das propriedades de fase sólida do IFA.

Subseção II

Impurezas (3.2.S.3.2)

Art. 41. Deve ser apresentada discussão detalhada com todas as impurezas potenciais advindas do processo de fabricação, como reagentes, catalisadores, coprodutos, solventes e outras matérias-primas, bem como produtos de degradação, contemplando:

I - formação, destino e eliminação; e

II - controle e proposta de critérios de aceitação.

§ 1º A discussão deve incluir impurezas especificadas e não especificadas, impurezas totais, impurezas elementares, impurezas mutagênicas e a justificativa de ausência na especificação do IFA para impurezas potenciais não especificadas.

§ 2º Baseando-se em análise de risco, deverá ser apresentada validação dos parâmetros críticos para os métodos analíticos utilizados em estudo de carreamento de impurezas.

Seção IV

Controle de qualidade do IFA (3.2.S.4)

Subseção I

Especificação (3.2.S.4.1)

Art. 42. Deve ser apresentada a especificação do IFA, com conjunto de testes, referências a métodos analíticos e critérios de aceitação com os quais o IFA deve estar em conformidade para que seja considerado adequado à finalidade pretendida.

Subseção II

Métodos Analíticos (3.2.S.4.2)

Art. 43. Devem ser apresentados os métodos analíticos utilizados no controle de qualidade de rotina e estudos de estabilidade do IFA.

Subseção III



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Validação de Métodos Analíticos (3.2.S.4.3)

Art. 44. Deve ser apresentada validação dos métodos analíticos utilizados no controle de qualidade e estudos de estabilidade do IFA, de acordo com a Resolução que dispõe sobre a validação de métodos analíticos ou guia ICH Q2 (Validação de Procedimentos Analíticos).

Subseção IV

Análise de Lotes (3.2.S.4.4)

Art. 45. Deve ser apresentada análise de, no mínimo, 3 (três) lotes do IFA fabricados de acordo com o processo descrito e especificação proposta no DIFA.

Parágrafo único. Para variáveis significativas do processo de fabricação, deve ser apresentada análise de número de lotes conforme Anexo II desta Resolução.

Art. 46. Para IFA que se enquadre como nova entidade química, deve ser apresentada, adicionalmente, análise dos lotes referenciados na discussão do art. 37.

Art. 47. A análise de lotes deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

I - data de fabricação;

II - tamanho e número do lote;

III - local de fabricação; e

IV - resultados para todos os testes contidos na especificação.

Parágrafo único. Ausência de testes previstos na especificação proposta ou resultados não esperados devem ser justificados.

Subseção V

Justificativa de Especificação (3.2.S.4.5)

Art. 48. Deve ser apresentada justificativa da especificação do IFA.

Art. 49. A justificativa da especificação do IFA pode ser baseada, conforme aplicável, em:

I - estudos pré-clínicos e clínicos;

II - estudos de qualificação de impurezas;

III - resultados da análise de lotes;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

IV - monografias de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, conforme Resolução que dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros;

V - dados de controle em processo, controle de intermediários e etapas críticas;

VI - estudos de carreamento de impurezas; e

VII - guias listados no art. 11 desta Resolução.

Seção V

Materiais e Substâncias Químicas de Referência (3.2.S.5)

Art. 50. Devem ser apresentadas informações dos materiais e substâncias químicas de referência e de trabalho.

Seção VI

Embalagem (3.2.S.6)

Art. 51. Devem ser apresentadas descrição e especificação dos materiais de embalagem.

§ 1º Para embalagens secundárias funcionais, devem ser fornecidas informações relevantes para a sua função.

§ 2º Para materiais de embalagem secundária não funcionais, deve ser apresentada descrição simplificada.

§ 3º A especificação do material da embalagem primária deve incluir um teste de identificação e descrição.

Art. 52. Deve ser apresentada discussão dos seguintes atributos dos materiais de embalagem, conforme aplicável:

I - proteção de luz;

II - proteção de umidade;

III - compatibilidade entre o material de embalagem primária e o IFA, incluindo possibilidade de sorção ou lixiviação de impurezas que impactem a qualidade do IFA, para IFA líquido; e

IV - cumprimento dos requisitos para embalagens e materiais destinados ao contato com alimentos.

Seção VII



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Estabilidade (3.2.S.7)

Subseção I

Sumário de Estabilidade (3.2.S.7.1)

Art. 53. Devem ser apresentados o sumário dos estudos conduzidos, os protocolos utilizados e os resultados obtidos, conforme a Resolução que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. As condições de armazenamento e a proposta de prazo de reteste ou validade devem ser contempladas na conclusão.

Subseção II

Protocolos e Comprometimentos Pós-Submissão (3.2.S.7.2)

Art. 54. Devem ser apresentados protocolos de estudos de estabilidade de acompanhamento, conforme Resolução que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

Art. 55. No caso de proposta de prazo de reteste ou validade provisório, baseado em extrapolação, deve ser apresentada declaração de que os estudos de estabilidade serão concluídos com o objetivo de confirmar ou rever o prazo de reteste ou validade do IFA.

Subseção III

Dados e Relatórios de Estabilidade (3.2.S.7.3)

Art. 56. Devem ser apresentados os resultados dos estudos de estabilidade conduzidos conforme Resolução que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

CAPÍTULO V

DO CICLO DE VIDA DO DIFA

Art. 57. O detentor do DIFA deve submeter à ANVISA as mudanças do DIFA, conforme condições e documentação comprobatória do ANEXO II desta Resolução.

§ 1º As mudanças do DIFA podem ser classificadas em:

I - de notificação anual;

II - de notificação imediata;

III - menor; ou



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

IV - maior.

§ 2º As mudanças do DIFA não previstas no ANEXO II devem ser classificadas como menores.

§ 3º Para mudanças para as quais a coluna "documentos" não está preenchida ou aquelas que se enquadrem no § 2º, a documentação comprobatória deve ser compatível com a natureza e complexidade da mudança, considerando:

I - seções do DIFA diretamente alteradas pela mudança; e

II - seções do DIFA em que se devem incluir provas para suportar a mudança.

Art. 58. Após a aprovação da mudança, a ANVISA emitirá CADIFA revisada nos seguintes casos:

I - mudanças de notificação e menor que alterarem o conteúdo da CADIFA; ou

II - mudança maior, independente da alteração do conteúdo da CADIFA.

Art. 59. O detentor do DIFA deve informar o solicitante ou detentor de registro de medicamento das mudanças sujeitas ou não a aprovação regulatória, quando requerido pelas boas práticas de fabricação ou acordos de qualidade.

Seção I

Da Submissão das Mudanças

Art. 60. O detentor do DIFA deve submeter à ANVISA, a cada mudança:

I - formulário de mudança; e

II - documentação comprobatória.

Art. 61. Mudanças associadas ou decorrentes de outras mudanças devem ser submetidas de forma conjunta, prevalecendo o enquadramento da mudança de maior risco.

Seção II

Das Classificação das Mudanças

Art. 62. As mudanças de notificação anual e de notificação imediata não dependem de prévio conhecimento ou manifestação da ANVISA para a implementação.

Art. 63. As mudanças de notificação anual devem ser protocoladas em até 12 meses contados da data de implementação.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 64. As mudanças de notificação imediata devem ser protocoladas logo após a data de implementação.

Art. 65. As mudanças menores e maiores devem aguardar manifestação da ANVISA para a implementação.

Parágrafo único. Caso a ANVISA não se manifeste em um prazo de até 60 (sessenta) dias contados do recebimento da documentação, para mudança menor, ou 180 (cento e oitenta) dias, para mudança maior, a mudança poderá ser implementada.

Art. 66. A implementação da mudança não impede sua análise, a qualquer tempo, podendo a ANVISA solicitar provas adicionais, ratificar ou reprovar a mudança.

Parágrafo único. No caso de reprovação, as condições anteriores à(s) mudança(s) deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da ANVISA.

CAPÍTULO VI

DA CARTA DE ADEQUAÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (CADIFA)

Art. 67. Caso o DIFA seja aprovado, a Anvisa emitirá a Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) ao detentor do DIFA.

Parágrafo único. Quando emitida nos termos do parágrafo único do art. 4º, a razão social do detentor do DIFA, a versão do DIFA, o número da CADIFA e o seu status serão publicados no portal da ANVISA.

Art. 68. Constarão na CADIFA:

I - número e data de emissão da CADIFA;

II - nome e número de DCB e de Chemical Abstracts Service (CAS) do IFA;

III - razão social e endereço do detentor do DIFA;

IV - razão social e endereço dos locais de fabricação;

V - especificação do IFA e, se aplicável, referência compendial;

VI - descrição da embalagem;

VII - condições de armazenamento do IFA;

VIII - prazo de reteste ou validade do IFA; e

IX - campo para declaração de acesso.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 1º A CADIFA poderá conter outras informações consideradas relevantes.

§ 2º As informações do inciso IV contemplarão:

I - locais de fabricação do IFA e intermediários; e

II - locais de esterilização ou de etapas físicas (micronização, moagem, tamisação e liofilização), quando realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA.

Art. 69. Os fabricantes devem cumprir com as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. A CADIFA não será emitida caso se constate descumprimento das boas práticas de fabricação.

CAPÍTULO VII

DA SUSPENSÃO E DO CANCELAMENTO DA CARTA DE ADEQUAÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (CADIFA)

Art. 70. A suspensão e cancelamento da CADIFA serão comunicados ao detentor do DIFA e aos solicitantes e detentores de registro de medicamentos associados à CADIFA.

Parágrafo único. Nos casos em que a CADIFA for emitida nos termos do parágrafo único do art. 4º desta Resolução, a sua suspensão e cancelamento serão publicados no portal da ANVISA.

Seção I

Da Suspensão da CADIFA

Art. 71. A CADIFA poderá ser suspensa em decorrência de:

I - inspeção sanitária conduzida pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) ou por entidades com as quais a ANVISA tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores e que levem à conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo com as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário;

II - constatação de que o IFA é fabricado em desacordo com o DIFA;

III - não restabelecimento das condições anteriormente aprovadas, no caso de reprovação de mudanças já implementadas sem avaliação prévia da ANVISA;

IV - não cumprimento de adequações técnicas decorrentes de compromissos assumidos anteriormente à concessão da CADIFA; ou



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

V - recusa de recebimento de inspeção sanitária.

§ 1º A CADIFA terá a suspensão revogada após comprovação de adequação às normas vigentes, às exigências ou às solicitações emitidas pela ANVISA ou, quando aplicável, por entidades com as quais a ANVISA tenha acordos de cooperação.

§ 2º A ANVISA poderá suspender a CADIFA, por razões não previstas nesta Resolução, de modo preventivo e devidamente justificado, visando a evitar a exposição da população a risco sanitário.

Art. 72. A CADIFA poderá ser suspensa a pedido do detentor do DIFA, em decorrência da impossibilidade de cumprimento de algum requisito regulatório.

§ 1º O período de suspensão não poderá exceder 2 (dois) anos, exceto mediante justificativa proposta pelo detentor e aceita pela ANVISA.

§ 2º Cabe ao detentor do DIFA solicitar reativação da CADIFA.

Art. 73. A suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da importação do IFA fabricado no exterior ou da fabricação do IFA fabricado no País ou da comercialização do IFA.

Art. 74. A suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da fabricação, importação ou comercialização dos medicamentos vinculados à CADIFA suspensa.

Seção II

Do Cancelamento da CADIFA

Art. 75. A CADIFA poderá ser cancelada em decorrência de:

I - inspeção sanitária conduzida pelo SNVS ou por entidades com as quais a ANVISA tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores que levem à conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo com as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário grave;

II - constatação de que o IFA é fabricado em desacordo com o DIFA, podendo causar risco sanitário grave;

III - constatação de informações falsas para concessão ou manutenção da CADIFA;

IV - reincidência em itens que levaram à suspensão da CADIFA;

V - não atendimento das solicitações e exigências da ANVISA após suspensão da CADIFA;

VI - cessação das atividades do detentor do DIFA ou da produção do IFA; ou



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

VII - decurso de 2 (dois) anos da CADIFA suspensa a pedido, exceto no caso previsto no § 1º do art. 72.

Parágrafo único. A ANVISA poderá cancelar a CADIFA, por razões não previstas nesta Resolução e devidamente justificadas, visando a evitar a exposição da população a risco sanitário grave.

Art. 76. A CADIFA poderá ser cancelada a pedido do detentor do DIFA.

Art. 77. O cancelamento da CADIFA, por motivo sanitário, acarretará suspensão da importação do IFA fabricado no exterior ou da fabricação do IFA fabricado no País ou da comercialização do IFA.

Art. 78. O cancelamento da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da fabricação, comercialização ou importação dos medicamentos vinculados à CADIFA cancelada.

TÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 79. Os fabricantes dos IFA relacionados a seguir, que não tenham sido regularizados nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, serão excluídos dos processos de medicamentos em que constem como aprovados.

§ 1º O disposto no caput aplica-se aos seguintes IFA:

I - aciclovir;

II - aciclovir sódico;

III - ampicilina;

IV - ampicilina benzatina;

V - ampicilina potássica;

VI - ampicilina sódica;

VII - ampicilina tri-hidratada;

VIII - azitromicina;

IX - azitromicina di-hidratada;

X - azitromicina monoidratada;

XI - benzilpenicilina;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

- XII - benzilpenicilina benzatina;
- XIII - benzilpenicilina potássica;
- XIV - benzilpenicilina procaína;
- XV - benzilpenicilina sódica;
- XVI - cabergolina;
- XVII - carbamazepina;
- XVIII - carbonato de lítio;
- XIX - carboplatina;
- XX - cefalexina;
- XXI - cefalexina monoidratada;
- XXII - cefalexina sódica;
- XXIII - cefalotina;
- XXIV - cefalotina sódica;
- XXV - ceftazidima;
- XXVI - ceftazidima pentaidratada;
- XXVII - ceftazidima sódica;
- XXVIII - ceftriaxona;
- XXIX - ceftriaxona dissódica hemieptaidratada;
- XXX - ceftriaxona sódica;
- XXXI - ciclofosfamida;
- XXXII - ciclofosfamida monoidratada;
- XXXIII - ciclosporina;
- XXXIV - ciprofloxacino;
- XXXV - cisplatina;
- XXXVI - claritromicina;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

- XXXVII - clindamicina;
- XXXVIII - cloridrato de cefalexina;
- XXXIX - cloridrato de ciprofloxacino;
- XL - cloridrato de ciprofloxacino monoidratado;
- XLI - cloridrato de clindamicina;
- XLII - cloridrato de clindamicina monoidratado;
- XLIII - cloridrato de penicilamina;
- XLIV - cloridrato de tiabendazol;
- XLV - cloridrato de valaciclovir;
- XLVI - cloridrato do palmitato de clindamicina;
- XLVII - clozapina;
- XLVIII - efavirenz;
- XLIX - fenitoína;
- L - fenitoína sódica;
- LI - fosfato de clindamicina;
- LII - hipofosfito de tiabendazol;
- LIII - lactato de ciprofloxacino;
- LIV - lactobionato de claritromicina;
- LV - lamivudina;
- LVI - lisinato de cefalexina;
- LVII - metotrexato;
- LVIII - metotrexato de sódio;
- LIX - nevirapina;
- LX - nevirapina hemi-hidratada;
- LXI - penicilamina;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

LXII - rifampicina;

LXIII - ritonavir;

LXIV - sultamicilina;

LXV - tiabendazol;

LXVI - tosilato de sultamicilina;

LXVII - valaciclovir; e

LXVIII - zidovudina.

§ 2º O medicamento em cujo processo de registro não reste fabricante de IFA aprovado terá a sua fabricação suspensa até inclusão de novo fabricante.

Art. 80. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 81. Revogam-se, em 1º de março de 2021:

I - Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009;

II - Instrução Normativa nº 15, de 17 de novembro de 2009;

III - Instrução Normativa nº 3, de 28 de junho de 2013;

IV - Nota Técnica Conjunta 01/2016 - COIFA/GGMED - COINS/GIMED, de 22 de abril de 2016; e

V - Nota Técnica nº 06-001/2015- COISC/GGINP/SUINP/ANVISA - COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA.

Art. 82 Esta Resolução entra em vigor em 3 de agosto de 2020.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente Substituto



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

ANEXO I

IMPLEMENTAÇÃO DO GUIA ICH Q3D PELO DETENTOR DO DIFA

Independentemente do disposto neste Anexo, testes específicos para impurezas elementares que constem na monografia adotada devem constar na especificação do IFA, exceto se sua ausência for adequadamente justificada.

Nos casos de DIFA submetido nos termos do parágrafo único do art. 4º, não haverá conclusão sobre a adequabilidade dos critérios de aceitação propostos. Essa avaliação será realizada no contexto da avaliação da petição de registro ou pós-registro do medicamento.

Quando a avaliação de risco de impurezas elementares do IFA tiver sido realizada de forma integrada com a do medicamento, nos termos do guia ICH Q3D, dispensa-se o cumprimento dos requisitos dos itens 1 e 2. Nos demais casos, faculta-se ao detentor do DIFA adotar uma das seguintes estratégias:

1 Com sumário de análise de risco (SAR):

Deve-se declarar no DIFA a opção por essa estratégia.

O SAR deve ser apresentado, preferencialmente, na subseção de impurezas e deve detalhar os fundamentos para realização do estudo, bem como incluir uma justificativa para a estratégia de controle adotada após a avaliação de risco. A Tabela do SAR deste Anexo deve ser preenchida, disponibilizada na parte aberta do DIFA, quando houver restrição de confidencialidade, e incluída no SAR.

Caso o SAR seja considerado insuficiente, será considerado que o fabricante optou pela estratégia sem SAR.

1.1 Requisitos

Além dos princípios do Guia ICH Q3D, o detentor de DIFA deve atentar-se às seguintes instruções quando optar pela estratégia com SAR:

a) Como elaborar o SAR:

O SAR deve considerar todas as possíveis fontes de contaminação, incluindo impurezas elementares intencionalmente introduzidas no processo de fabricação após a introdução dos materiais de partida, bem como contaminação advinda de matérias-primas (ex. materiais de partida, reagentes, água), equipamentos e materiais de embalagem.

A via de administração, que determina a base para discussão da análise de risco, deve ser compatível com a do medicamento.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

O SAR deve considerar as 24 impurezas elementares descritas na tabela 5.1 do guia ICH Q3D, o que significa que:

o Elementos Classe 1 e 2A, bem como elementos intencionalmente introduzidos no processo de fabricação, independentemente da Classe, devem ser discutidos de forma sistemática.

o Se relevante, a depender do uso do IFA, elementos Classe 3 devem ser discutidos.

o Uma justificativa de por que impurezas elementares específicas foram incluídas no escopo do SAR é considerada como informação relevante e deve ser incluída.

b) Como definir a estratégia de controle:

A estratégia de controle deve concentrar-se na ausência de impurezas elementares no IFA com base na capacidade do processo e no controle de impurezas elementares, utilizando, preferencialmente, a opção 1 ou, alternativamente, o critério de aceitação estabelecido com base na exposição diária permitida e dose máxima diária.

Entende-se por ausência de uma impureza elementar quando se demonstra que ela é eliminada a uma concentração consistentemente inferior a 30% do critério de aceitação adequado, considerando a via de administração, em pelo menos 3 lotes comerciais consecutivos ou 6 lotes de escala piloto consecutivos.

Quando aplicável, um teste e critério de aceitação adequados para impurezas elementares no IFA devem ser incluídos na especificação do IFA. Para todas as impurezas elementares introduzidas na última etapa do processo de fabricação, considerando que há risco elevado de serem carreadas para o IFA, deve-se incluir um teste, exceto se demonstrado de forma consistente e convincente que o processo é capaz de eliminar a impureza a uma concentração inferior a 30% do critério de aceitação adequado.

Um screening de vários lotes pode ser utilizado para suportar o SAR, mas não o substitui. Isso pode ser realizado de forma similar à ilustrada no apêndice 4 do Guia ICH Q3D.

Em relação aos métodos analíticos:

Para métodos de screening, a técnica analítica deve ser mencionada e devem-se apresentar informações mínimas de validação, como especificidade e limites de detecção e quantificação.

Para métodos que integram a especificação do IFA, deve-se apresentar a descrição detalhada do método. A validação deve ser realizada conforme a Subseção III - Validação de Métodos Analíticos desta Resolução.

c) Tabela do SAR



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Deve ser incluída no DIFA a tabela abaixo contendo a conclusão do SAR.

O propósito da tabela é conter informações sobre o nível de contaminação do IFA, para que o solicitante ou detentor do registro do medicamento possa implementar o guia ICH Q3D pela abordagem dos componentes do produto acabado.

Tabela do SAR				
Via de administração pretendida / Uso do IFA:				
Elemento	Classe	Intencionalmente introduzido?	Considerado na análise de risco?	Conclusão
Cd	1	*	Sim	**
Pb	1	*	Sim	**
As	1	*	Sim	**
Hg	1	*	Sim	**
Co	2A	*	Sim	**
V	2A	*	Sim	**
Ni	2A	*	Sim	**
Tl	2B	*	*	**
Au	2B	*	*	**
Pd	2B	*	*	**
Ir	2B	*	*	**
Os	2B	*	*	**
Rh	2B	*	*	**
Ru	2B	*	*	**
Se	2B	*	*	**
Ag	2B	*	*	**



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Pt	2B	*	*	**
Li	3	*	*	**
Sb	3	*	*	**
Ba	3	*	*	**
Mo	3	*	*	**
Cu	3	*	*	**
Sn	3	*	*	**
Cr	3	*	*	**

* Sim / Não

** As seguintes declarações podem ser utilizadas, conforme disposto no item 1.1:

- “Ausente”, o que significa, por exemplo, “concentração inferior a 30% do critério de aceitação pela Opção 1 do Guia ICH Q3D ou “concentração inferior a X ppm”;
- ou “< X ppm”;
- ou “Não há risco identificado”.

Recomenda-se não incluir resultados individuais de análise de lotes na tabela. O detentor do DIFA deve assegurar que a concentração de impureza elementar é inferior ao nível máximo indicado.

2 Sem sumário de análise de risco

2.1 Requisitos

Caso se opte pela estratégia sem SAR, o detentor do DIFA deve atentar-se às seguintes instruções:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

- O detentor do DIFA deve declarar todas as impurezas elementares, independentemente da classe, intencionalmente introduzidas no processo de fabricação do IFA após a introdução dos materiais de partida. Deve, ainda, apresentar dados demonstrando seus níveis no IFA.
- Para todas as impurezas elementares introduzidas na última etapa do processo de fabricação, considerando que há risco elevado de serem carregadas para o IFA, deve-se incluir um teste, exceto se demonstrado de forma consistente e convincente que o processo é capaz de eliminar a impureza a uma concentração inferior a 30% do critério de aceitação adequado. Deve-se, preferencialmente, adotar a opção 1 do Guia ICH Q3D ou, alternativamente, o critério de aceitação estabelecido com base na exposição diária permitida do Guia ICH Q3D e dose máxima diária.
- Os critérios de aceitação propostos para controle de impurezas elementares devem refletir a capacidade do processo. As exposições diárias permitidas do Guia ICH Q3D podem ser utilizadas como referência.
- Deve-se apresentar a descrição detalhada do método analítico, que será anexado à CADIFA. A validação deve ser realizada conforme a Subseção III - Validação de Métodos Analíticos desta Resolução.

ANEXO II

MUDANÇAS, CONDIÇÕES E DOCUMENTAÇÃO COMPROBATÓRIA MÍNIMA DO DOSSIÊ DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

1 - Mudanças Administrativas

1.1 Mudança na razão social e/ou designação do endereço do detentor da CADIFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata
Condições			
1. A entidade legal detentora da CADIFA deve ser mantida (exceto nos casos de venda ou fusão da empresa).			
Documentos			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

1. Documento formal de um órgão oficial em que a nova razão social e/ou novo endereço são mencionados.
2. Declarações do inciso I do art. 9 desta Resolução atualizadas.

1.2 Mudança da razão social e/ou designação do endereço de local de fabricação ou controle de qualidade do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1,2	Notificação imediata
Condições			
1. O local de fabricação e controle de qualidade deve permanecer o mesmo.			
Documentos			
1. Documento formal de um órgão oficial em que a nova razão social e/ou novo endereço são mencionados.			
2. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).			

1.3 Mudança da razão social e/ou designação do endereço do fabricante do material de partida utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1	Notificação anual
Condições			
1. O local de fabricação deve permanecer o mesmo.			
Documentação			
1. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) de fabricantes de material de partida aprovados e propostos.			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

1.4 Mudança da razão social e/ou designação do endereço do fabricante de intermediário utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata
Condições			
1. O local de fabricação deve permanecer o mesmo.			
Documentos			
1. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) de fabricantes de intermediários aprovados e propostos. 2. Declaração de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).			

1.5 Exclusão de local de fabricação de intermediário ou de local de fabricação ou controle de qualidade do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata
Condições			
1. Deve haver pelo menos mais um local/fabricante, entre os previamente declarados, responsável pela mesma atividade do excluído.			
Documentos			
1. Justificativa para exclusão. 2. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) dos locais propostos e aprovados.			

1.6 Exclusão de local de fabricação de material de partida utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação anual



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Condições
1. Deve haver pelo menos mais um local/fabricante, entre os previamente declarados, responsável pela mesma atividade do excluído.
Documentos
1. Justificativa para exclusão. 2. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) dos locais de fabricação do material de partida propostos e aprovados.

1.7 Mudança no código de produto ou número de referência do IFA ou de qualquer matéria-prima utilizada em sua fabricação	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1	Notificação anual
Condições			
1. A alteração não está relacionada à qualidade do IFA ou da matéria-prima.			
Documentos			
1. Código ou número de referência aprovado e proposto.			

2 - Mudanças de Qualidade

2.1 Mudança do fabricante do material de partida utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. O fabricante do material de partida proposto é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2. O fabricante do material de partida proposto não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Menor



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

3. O fabricante do material de partida proposto utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação diversas e que têm impacto na especificação do material de partida.		1, 3, 4	Menor
4. O fabricante proposto do material de partida utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação diversas e que têm impacto na especificação do IFA.			Maior (*)
Condições			
1. A especificação do material de partida é idêntica à aprovada. 2. O IFA não é estéril.			
Documentos			
1. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação do IFA não foi alterada. 2. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação e métodos analíticos do material de partida permanecem os mesmos. Se o fabricante do material de partida proposto adota uma rota de síntese diversa da aprovada, o diagrama da rota de síntese do fabricante proposto deve ser apresentado. 3. Lista (com razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação do material de partida aprovados e propostos. 4. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado com o material de partida dos fabricantes aprovado e proposto. *Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.			

2.2 Mudança do fabricante de intermediário	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. O fabricante de intermediário proposto é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	Notificação imediata
2. O fabricante de intermediário proposto não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	Menor



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

<p>3. O fabricante de intermediário proposto utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes e que possivelmente afetam a especificação (perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo) do IFA (ex. mudança na estratégia sintética, introdução de novos reagentes, solventes ou matérias-primas na rota de síntese).</p>	3		Maior (*)
Condições			
<p>1. A especificação e a rota de síntese (incluindo controles em processo, métodos de análise de todas as matérias-primas) do intermediário são idênticas às aprovadas.</p> <p>2. O IFA não é estéril.</p> <p>3. Quando uma rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes são utilizadas, a mudança só é permitida para substituição do fabricante. A inclusão de um processo alternativo em um dossiê com rota de síntese diversa (ou seja, intermediários distintos, ainda que se mantenha o perfil de impurezas do IFA), deve constituir novo DIFA.</p>			
Documentos			
<p>1. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação do IFA não foi alterada.</p> <p>2. Declaração do detentor do DIFA de que a rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), a especificação e métodos analíticos do intermediário não foram alterados.</p> <p>3. Lista (razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação aprovados e propostos.</p> <p>4. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado com o intermediário dos fabricantes aprovado e proposto.</p> <p>5. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).</p> <p>Informação sobre os fornecedores e especificação dos materiais de partida do fabricante de intermediário proposto.</p> <p>*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.</p>			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

2.3 Mudança do fabricante do IFA (incluindo unidades de controle de qualidade)	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. O fabricante do IFA proposto (local/unidade) é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2. O fabricante do IFA proposto (local/unidade) não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Menor
3. Inclusão ou substituição de local de controle de qualidade do IFA.	2, 3	1	Notificação imediata
4. Inclusão ou substituição de local de esterilização utilizando um método de esterilização padrão (previsto nas farmacopeias reconhecidas pela ANVISA).	1	1, 2, 5	Menor
5. Inclusão de local adicional de micronização.	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
Condições			
1. A especificação (incluindo controles em processo e métodos analíticos de todas as matérias-primas), processo de fabricação (incluindo tamanho de lote) e rota de síntese detalhada são idênticos aos aprovados. 2. O IFA não é estéril. 3. A transferência de métodos foi concluída de forma satisfatória. 4. A especificação de distribuição do tamanho de partículas e respectivo método são os mesmos que já constam na CADIFA. 5. Já há um local de micronização aprovado e que consta na CADIFA.			
Documentos			
1. Lista (razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação aprovados e propostos. 2. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado nos locais aprovado e proposto. 3. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o local de fabricação proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Informação sobre os fornecedores e especificação dos materiais de partida do fabricante proposto.

4. Declaração do detentor do DIFA de que a rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), a especificação e métodos analíticos do IFA não foram alterados.

5. Declarações de que a esterilização é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o local de esterilização proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

2.4 Mudança do processo de fabricação de intermediário ou do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Mudança menor do processo de fabricação de intermediário ou do IFA que não possam impactar a qualidade, segurança ou estratégia do controle do IFA.	1, 2	1, 2, 3	Notificação anual
2. Quaisquer outras alterações menores do processo de fabricação do intermediário ou do IFA (ex. introdução do procedimento de recuperação; adição de solvente em etapa sintética que não a purificação final e quando o solvente já é utilizado em outra etapa do processo; mudanças no processo que resultem em novo grau de qualidade do IFA, incluindo micronização; alteração de matéria-prima com risco de transmissão de encefalopatia espongiforme transmissível para matéria-prima de procedência vegetal, sintética ou sem risco).		1, 2, 4, 5, 6	Menor
3. Substituição do processo de fabricação com mudanças substanciais que possam afetar o perfil de impurezas quantitativo e qualitativo; inclusão de processo sem isolamento de intermediários; introdução de nova tecnologia (ex. química de fluxo contínuo ou fabricação contínua).	3		Maior (*)
4. Mudança nas etapas de esterilização de IFA estéril, incluindo tamanho de lote.			Maior (*)
5. Mudança relacionada à origem geográfica ou produção de IFA obtido de matéria-prima			Maior (*)



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

vegetal.			
Condições			
<p>1. Não há alteração das especificações do IFA e intermediários e não há alteração adversa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas do IFA.</p> <p>2. Não há alteração da rota de síntese, ou seja, os intermediários são os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo (ex. ajustes não significativos de condições de operação; ajustes não significativos de equipamentos; inclusão de uma etapa de reprocesso, ou seja, repetição de etapa já aprovada; repetição de etapas de lavagem e purificação dentro de uma mesma etapa; alterações/melhorias de equipamento, exceto para IFA estéril). No caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, não há alteração da origem geográfica e do processo de fabricação.</p> <p>3. Quando uma rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes são utilizadas, a mudança só é permitida para substituição do processo de fabricação. A inclusão de um processo alternativo em um dossiê com rota de síntese diversa (ou seja, intermediários distintos, ainda que se mantenha o perfil de impurezas do IFA), deve constituir novo DIFA.</p>			
Documentos			
<p>1. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado pelos processos aprovado e proposto.</p> <p>2. Comparação direta entre os processos aprovado e proposto.</p> <p>3. Declaração do detentor do DIFA de que não há alteração na especificação do IFA.</p> <p>4. Especificação do detentor do DIFA para a matéria-prima do fornecedor proposto.</p> <p>5. Se relevante, declaração do fabricante de que a matéria-prima é de procedência vegetal, sintética ou sem risco de transmissão de EET (especificando a procedência).</p> <p>6. Se relevante, declaração do detentor do DIFA de que não há alteração no processo de fabricação do IFA e especificação do IFA.</p> <p>*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.</p>			

2.5 Mudança no tamanho de lote de intermediário ou do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
--	------------------	-------------------	--------------------------



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

1. Aumento em até dez vezes no tamanho de lote em relação ao tamanho inicialmente aprovado.	1, 2, 3, 4, 6, 7	1, 2, 3, 4	Notificação anual
2. Redução no tamanho de lote em até dez vezes.	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4	Notificação anual
3. Aumento de tamanho de lote em mais de dez vezes em relação ao tamanho de lote aprovado.		2, 3, 5	Menor

Condições

1. As alterações no processo de fabricação se restringem àquelas necessárias ao aumento ou redução de escala (ex. uso de equipamento de capacidade diferente).
2. Resultados de pelo menos dois lotes do tamanho proposto, demonstrando que cumprem com a especificação.
3. O IFA não é estéril.
4. A alteração não afeta a reprodutibilidade do processo de fabricação.
5. A alteração não deve ser resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou por problemas de estabilidade.
6. Não há alteração das especificações do IFA e de intermediários.
7. O tamanho de lote atualmente aprovado não foi aprovado por meio de notificação.

Documentos

1. Número dos lotes do tamanho proposto que foram testados.
2. Tamanho de lote aprovado e proposto.
3. Descrição atualizada e completa do processo de fabricação, especificando o tamanho de lote proposto.
4. Declaração do detentor do DIFA de que as alterações no processo de fabricação restringem-se àquelas necessárias para aumento ou redução de escala, que não são resultantes de eventos inesperados ocorridos na fabricação ou por problemas de estabilidade, e que não há alteração das especificações do IFA e de intermediários.
5. Análise de lotes (em forma de tabela) de pelo menos um lote dos tamanhos aprovado e



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

proposto.

2.6 Mudança de testes e critérios de aceitação de controles em processo utilizados na fabricação do IFA ou de critério de aceitação de material de partida, reagente ou intermediário	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Restrição de critério de aceitação de controle em processo utilizado na fabricação do IFA ou de critério de aceitação de material de partida, reagente ou intermediário.	1, 2, 3	1	Notificação anual
2. Inclusão de novo teste de controle em processo utilizado na fabricação do IFA ou de teste de material de partida, intermediário ou reagente.	1, 4, 5, 6	1, 2	Notificação anual
3. Inclusão de novo teste de controle em processo relacionado a parâmetro crítico.		1, 2	Maior
4. Exclusão de teste não relevante de controle em processo, material de partida, intermediário ou reagente.	1, 6	1, 3	Notificação anual
5. Ampliação de critério de aceitação de teste de controle em processo utilizado na fabricação do IFA ou de teste de material de partida, intermediário ou reagente que possa ter impacto significativo na qualidade do IFA.			Maior
6. Exclusão de teste de controle em processo utilizado na fabricação do IFA que possa ter impacto significativo na qualidade do IFA.			Maior
7. Mudança ou atualização menor de método.	2, 3, 5, 7	1, 2	Notificação anual
8. Mudança no critério de aceitação de impureza mutagênica no material de partida, intermediário ou reagente, de acordo com os princípios e critérios de aceitação do guia ICH		1, 2, 4, 5	Menor



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

M7.			
9. Mudança de método biológico, incluindo substituição ou inclusão.		1, 2	Menor
Condições			
<p>1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos na fabricação.</p> <p>2. A alteração está compreendida dentro do intervalo do critério de aceitação atualmente aprovado.</p> <p>3. Não há alteração do método (ex. mudança no comprimento ou temperatura da coluna, mas não no tipo de coluna) ou as alterações de método são menores.</p> <p>4. Qualquer novo método não envolve metodologia não padrão ou metodologia padrão utilizada de forma alternativa.</p> <p>5. O novo método não é biológico (excluem-se métodos microbiológicos farmacopeicos).</p> <p>6. O parâmetro da especificação não está relacionado a nenhum parâmetro crítico, como teor, impurezas (exceto solvente não utilizado na fabricação do IFA); controles de impurezas mutagênicas; controles de impurezas elementares; impurezas não controladas em outras etapas do processo; quaisquer características físicas (tamanho de partícula, densidade ou densidade batida, identificação, água).</p> <p>7. Estudos de validação foram realizados e demonstram que o novo método é pelo menos equivalente ao aprovado.</p>			
Documentos			
<p>1. Tabela comparativa entre os testes de controle em processo ou critério de aceitação de material de partida, intermediário ou reagente.</p> <p>2. Descrição e validação de quaisquer métodos não compendiais, quando aplicável.</p> <p>3. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA para os testes de controle em processo considerados não relevantes.</p> <p>4. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA demonstrando que o parâmetro excluído ou ampliado está de acordo com os princípios e critério de aceitação do Guia ICH M7.</p> <p>5. Análise de dois lotes de produção do IFA com todos os parâmetros da especificação.</p>			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Restrição de critério de aceitação do IFA.	1, 2, 3	1	Notificação imediata
2. Inclusão de teste do IFA.	1, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	Notificação imediata
3. Exclusão de teste do IFA não significativo (ex. parâmetro obsoleto).	1, 7	1, 4	Notificação anual
4. Exclusão de teste que possa ter impacto significativo na especificação do IFA.			Maior
5. Ampliação dos critérios de aceitação do IFA de acordo com compêndio já adotado ou Guias ICH.		1, 2, 3	Menor
6. Ampliação dos critérios de aceitação do IFA aprovados.			Maior
7. Mudança de critério de aceitação de impureza mutagênica na especificação do IFA de acordo com os princípios e critérios de aceitação do Guia ICH M7.		1, 3, 5	Menor
8. Inclusão ou revisão (não editorial) de um Sumário de Análise de Risco de impurezas elementares.	8	6	Menor
9. Inclusão de teste relacionado a novo grau de qualidade do IFA a ser incluído na CADIFA (ex. IFA micronizado).		1, 2, 3, 7, 8	Menor
Condições			
1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos na fabricação.			
2. A alteração está compreendida dentro do intervalo aprovado.			
3. Não há alteração do método ou as alterações de método são menores.			
4. O método proposto não envolve uma técnica nova, ainda não padronizada ou uma			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

técnica padronizada utilizada de forma alternativa.

5. O novo método não é biológico (excluem-se métodos microbiológicos farmacopeicos).

6. A mudança não está relacionada à impureza mutagênica ou elementar. Qualquer nova impureza deve ser controlada com critério de aceitação apropriado.

7. O parâmetro da especificação não está relacionado a nenhum parâmetro crítico, como teor, impurezas (exceto solvente não utilizado na fabricação do IFA); quaisquer características físicas (tamanho de partícula, densidade ou densidade batida, identificação, água).

8. Não há alteração na rota de síntese do IFA.

Documentos

1. Tabela comparativa entre as especificações aprovada e proposta.

2. Descrição de novos métodos analíticos e dados de validação, se relevante.

3. Análise de dois lotes de produção do IFA com todos os parâmetros da especificação.

4. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA demonstrando que o teste não é significativo.

5. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA demonstrando que o parâmetro excluído ou ampliado está de acordo com os princípios e critérios de aceitação do Guia ICH M7.

6. Discussão de análise de risco e sumário para impurezas elementares.

7. Se novos locais estão envolvidos, lista (com razão social e endereço completos) de todos os locais aprovados e propostos. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o local proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

8. Declaração do detentor do DIFA de que não há alteração na rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), procedimentos de controle de qualidade e especificação do IFA (com exceção da distribuição do tamanho de partículas).

2.8 Mudança de método analítico do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Mudança menor de método analítico do	1, 2, 3, 4	1, 2	Notificação



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

IFA.			imediate
2. Mudança de método biológico, incluindo substituição ou inclusão.		1, 2	Menor
3. Mudança de método decorrente de atualização de compêndio.	5	3	Notificação anual
Condições			
1. Estudos de validação devem ser realizados e devem demonstrar que o novo método é pelo menos equivalente ao aprovado.			
2. Não há alteração do critério de aceitação de impurezas totais; não há novas impurezas não qualificadas detectadas.			
3. Não há alteração do método (ex. mudança no comprimento ou temperatura da coluna, mas não no tipo de coluna).			
4. O novo método não é biológico (excluem-se métodos microbiológicos farmacopeicos).			
5. A mudança decorre de atualização de compêndio já adotado.			
Documentos			
1. Descrição do método analítico e especificação revisados.			
2. Resultados comparativos de validação ou, se justificável, resultados comparativos de análise demonstrando que o novo método é pelo menos equivalente ao aprovado.			
3. Estudos complementares, se aplicável.			

2.9 Alteração na embalagem primária do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Composição.	1, 2, 3	1, 2, 3	Notificação imediata
2. Composição para IFA estéreis.			Maior (*)
3. Composição para IFA líquido (não estéril).		1, 2, 4, 5	Menor



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Condições
<ol style="list-style-type: none">1. O material de embalagem proposto deve ser no mínimo equivalente ao aprovado em relação às propriedades relevantes.2. Estudos de estabilidade iniciados de, no mínimo, dois lotes de escala piloto.3. O IFA não é estéril ou líquido.
Documentos
<ol style="list-style-type: none">1. Comparação entre a especificação do material de embalagem primária aprovado e proposto, se aplicável.2. Dados apropriados em relação ao material de embalagem proposto, incluindo confirmação de que cumpre com os requisitos para embalagens e materiais que entrem em contato com alimentos.3. Declaração do detentor do DIFA de que estudos de estabilidade foram iniciados (incluindo o número de lotes) e de que os dados de estabilidade mínimos estavam disponíveis e que os resultados eram satisfatórios no momento da implementação. Deve-se, ainda, declarar que os estudos serão finalizados e que resultados fora de especificação serão comunicados à ANVISA acompanhados de um plano de ação.4. Quando aplicável, deve-se apresentar dados de que não há interação entre o IFA e o material de embalagem (ex. lixiviação de impurezas do material de embalagem para o IFA ou sorção do conteúdo pelo material de embalagem), incluindo informação de que o material de embalagem cumpre requisitos compendiais ou legislação aplicável para grau alimentício.5. Relatórios de estabilidade de, no mínimo, dois lotes de, pelo menos, escala piloto. Deve-se incluir declaração de que os estudos serão finalizados e que resultados fora de especificação serão comunicados à ANVISA acompanhados de um plano de ação. <p>*A documentação deve incluir relatório de estabilidade comparativo entre a condição aprovada e proposta de, no mínimo, dois lotes de, pelo menos, escala piloto.</p>

2.10 Alteração em parâmetros da especificação e/ou critérios de aceitação da embalagem primária do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1, 2, 3	1	Notificação anual
Condições			
1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

do material de embalagem ou durante o armazenamento do IFA.

2. Não há alteração do método ou as alterações de método são menores.

3. Qualquer novo método não envolve metodologia não padrão ou metodologia padrão utilizada de forma alternativa.

Documentos

1. Tabela comparativa entre a especificação aprovada e a proposta.

2.11 Alteração na composição ou especificação da embalagem secundária do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Composição.		1	Notificação imediata
2. Especificação.	1	1	Notificação anual
Condições			
1. A composição do material de embalagem secundária do IFA permanece a mesma.			
Documentos			
1. Comparação entre a especificação ou composição aprovada e proposta.			

2.12 Alteração no prazo de reteste ou nos cuidados de conservação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Redução do prazo de reteste aprovado.	1	1	Notificação imediata
2. Ampliação do prazo de reteste do IFA e/ou alteração nos cuidados de conservação do IFA.		2	Menor
3. Restrição dos cuidados de conservação.	1	1	Notificação imediata
4. Alteração de protocolo de estabilidade	1, 2	3	Notificação



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

aprovado.			imediate
Condições			
1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação. 2. A alteração não representa ampliação de critérios de aceitação nos parâmetros testados, remoção de parâmetros indicativos de estabilidade e redução da frequência de testes.			
Documentos			
1. Justificativa para remoção ou redução do prazo de reteste ou para adoção de cuidados de conservação mais restritivos. 2. Dados atualizados de estudos de estabilidade de pelo menos dois lotes de escala piloto ou industrial. 3. Justificativa para as alterações propostas.			

2.13 Introdução de um novo design space ou aplicação de um design space para o IFA, relacionado a:	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Uma operação unitária do processo do IFA, incluindo controles em processo e/ou testes ou métodos.		1, 2, 3	Maior
2. Testes ou métodos para materiais de partida, reagentes, intermediários ou IFA.		1, 2, 3	Maior
Documentos			
1. O design space foi desenvolvido de acordo com os Guias ICH. Resultados de estudos de desenvolvimento de processo, produto e analítico (ex. interação de diferentes parâmetros que integram o design space) devem ser investigados, incluindo análise de risco e estudos multivariados, conforme apropriado. Deve-se demonstrar, onde relevante, um entendimento mecanístico sistemático de atributos materiais e dos parâmetros de processo com os atributos de qualidade críticos do IFA. 2. Descrição do design space em formato de tabela, incluindo as variáveis (atributos materiais e parâmetros de processo, conforme apropriado) e suas faixas propostas.			



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

3. Atualização das Seções CTD pertinentes.

2.14 Inclusão de protocolo de gerenciamento de mudança relacionado ao IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
		1, 2, 3	Maior
Documentos			
1. Justificativa detalhada da mudança proposta. 2. Protocolo de gerenciamento de mudança relacionado ao IFA. 3. Atualização das Seções CTD pertinentes.			

2.15 Exclusão de um protocolo de gerenciamento de mudança relacionado ao IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata
Condições			
1. A exclusão do protocolo de gerenciamento de mudança do IFA não é resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou de resultados fora de especificação ocorridos durante a implementação da mudança descrita no protocolo e não implica alterações de informações já aprovadas no dossiê.			
Documentos			
1. Justificativa da exclusão proposta. 2. Atualização das Seções CTD pertinentes.			

2.16 Alteração de um protocolo de gerenciamento de mudança	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Alterações maiores do protocolo de gerenciamento de mudança.			Maior



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

2. Alterações menores do protocolo de gerenciamento de mudança que não afetam a estratégia de controle definida no protocolo.		1	Menor
Documentos			
1. Declaração de que quaisquer mudanças estão compreendidas na faixa dos critérios de aceitação atualmente aprovados.			

2.17 Implementação de mudanças previstas em protocolo de gerenciamento de mudança aprovado	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. A implementação não requer provas adicionais.	1	1, 2, 3	Notificação imediata
2. A implementação requer provas adicionais.		1, 2, 3, 4	Menor
Condições			
1. A mudança proposta foi realizada de acordo com o protocolo de gerenciamento de mudança aprovado.			
Documentos			
1. Referência ao protocolo de gerenciamento de mudança aprovado.			
2. Declaração de que a mudança está de acordo com o protocolo de gerenciamento de mudança aprovado e que os resultados do estudo revelam que os critérios de aceitação previstos no protocolo foram cumpridos.			
3. Atualização das Seções CTD pertinentes.			
4. Resultados dos estudos realizados de acordo com o protocolo de gerenciamento de mudança aprovado.			

ANEXO III

CLASSIFICAÇÃO DOS DOCUMENTOS TÉCNICOS DO DIFA EM PARTE
ABERTA E PARTE RESTRITA



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

	Parte aberta	Parte restrita	Correspondência com Guia CTD
Seção I - Informações Gerais	x		3.2.S.1
Subseção I - Nomenclatura	x		3.2.S.1.1
Subseção II - Estrutura	x		3.2.S.1.2
Subseção III - Propriedades Gerais	x		3.2.S.1.3
Seção II - Fabricação	x	x	3.2.S.2
Subseção I - Fabricante(s)	x		3.2.S.2.1
Subseção II - Descrição do Processo de Fabricação do IFA e dos Controles em Processo	(a)	(b)	3.2.S.2.2
Subseção III - Controle de Matérias-primas		x	3.2.S.2.3
Subseção IV - Controle de Etapas Críticas e Intermediários	(c)	(d)	3.2.S.2.4
Subseção V - Validação de Processo	(e)	x	3.2.S.2.5
Subseção VI - Desenvolvimento do Processo de Fabricação		x	3.2.S.2.6
Seção III - Caracterização	x		3.2.S.3
Subseção I - Elucidação da Estrutura e Outras Características	x		3.2.S.3.1
Subseção II - Impurezas	x	(f)	3.2.S.3.2
Seção IV - Controle de Qualidade	x		3.2.S.4
Subseção I - Especificação	x		3.2.S.4.1
Subseção II - Métodos Analíticos	x		3.2.S.4.2
Subseção III - Validação de métodos analíticos	x		3.2.S.4.3



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Subseção IV - Análise de Lotes	x		3.2.S.4.4
Subseção V - Justificativa de Especificação	x	(g)	3.2.S.4.5
Seção V - Materiais e Substâncias Químicas de Referência	x		3.2.S.5
Seção VI - Embalagem	x		3.2.S.6
Seção VII - Estabilidade	x		3.2.S.7
Subseção I - Sumário de Estabilidade	x		3.2.S.7.1
Subseção II - Protocolos e Comprometimentos Pós-submissão	x		3.2.S.7.2
Subseção III - Dados e relatórios de estabilidade	x		3.2.S.7.3

(a) A parte aberta deve conter, no mínimo, diagrama da rota de síntese e descrição simplificada do processo de fabricação, desde a introdução do material de partida.

(b) A parte restrita deve conter todas as informações pertinentes ao processo de fabricação.

(c) Informações que também sejam relevantes para o solicitante do registro do medicamento.

(d) Informações relacionadas à descrição detalhada do processo de fabricação e não relevantes para o solicitante do registro do medicamento.

(e) Para IFA estéreis, quando não houver etapa de esterilização adicional no processo de fabricação do medicamento.

(f) Informações sobre impurezas potenciais que remetam à narrativa sequencial do processo de fabricação podem constar na parte restrita, desde que haja comprovação inequívoca de que não há necessidade de serem controladas no IFA.

(g) Informações referentes à narrativa sequencial do processo de fabricação, controle de matérias-primas e validação de processo podem constar na parte restrita.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 29/07/2020 | Edição: 144 | Seção: 1 | Página: 64

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020

Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, incisos III e IV, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 53, inciso V e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 21 de julho de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Seção I

Objetivos e Abrangência

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

§ 1º Para os fins do disposto no caput, ficam estabelecidos requisitos, responsabilidades e padrões de trabalho a serem observados por todos os Detentores de Registro de Medicamento de uso humano distribuídos ou comercializados no Brasil, com vistas ao cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância.

§ 2º O termo Detentores de Registro de Medicamento, nesta Resolução, abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa.

Seção II

Definições

Art. 2º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - abuso de medicamentos: uso excessivo intencional de um ou mais medicamentos sem finalidade terapêutica e sem prescrição, que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais;

II - ações corretivas: ações adotadas para eliminar a causa de não conformidade detectada ou de outra situação indesejável;

III - ações preventivas: ações adotadas para eliminar a causa de potencial não conformidade ou de outra potencial situação indesejável;

IV - autoinspeção em farmacovigilância: auditoria interna dedicada a avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância, por parte do Detentor de Registro de Medicamento, em todos os seus aspectos;

V - Boas Práticas de Farmacovigilância: conjunto de requisitos técnicos destinados a garantir a autenticidade dos dados coletados para a avaliação, em cada momento, dos riscos associados a medicamentos; a confidencialidade da identidade das pessoas que apresentaram ou notificaram Reações Adversas; e o uso de critérios uniformes na avaliação das Notificações, bem como na geração de sinais;

VI - confidencialidade: manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais;

VII - eficácia do medicamento: capacidade de dado medicamento produzir os efeitos benéficos pretendidos, em indivíduo de determinada população, em condições ideais de uso;

VIII - erro de medicação: qualquer evento evitável que possa causar ou levar a uso inapropriado de medicamentos, ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores, envolvendo o uso não intencional, com finalidade terapêutica, podendo ou não ter prescrição. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso;

IX - evento adverso: qualquer ocorrência médica indesejável em paciente 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;

X - evento adverso grave/reação adversa grave: qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo;

XI - evento clinicamente significativo: qualquer evento que possa colocar em risco o paciente ou que possa exigir intervenção, a fim de se evitar morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita;

XII - evolução clínica: condição clínica do usuário de medicamento após manifestação do Evento Adverso, contemplando óbito, não recuperado, recuperado com sequela, em recuperação, recuperado e desconhecido;

XIII - Farmacovigilância: ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de Eventos Adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos;

XIV - inefetividade terapêutica: ausência ou redução da resposta terapêutica esperada de medicamento, sob as condições de uso indicadas em bula;

XV - informações críticas faltantes: lacunas críticas no conhecimento sobre um medicamento, relacionadas a questões específicas de segurança ou a determinadas populações que fazem uso do produto;

XVI - inspeção em farmacovigilância: ação de fiscalização conduzida in loco, pelos integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância por parte do Detentor de Registro de Medicamento. Tal atividade consiste em análise documental, realização de entrevistas, visitas às instalações do Detentor de Registro de Medicamento, revisões em base de dados, entre outras atividades;

XVII - interação medicamentosa: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada devido às interações com medicamentos. A interação medicamentosa pode resultar em aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos eventos adversos relacionados;

XVIII - notificação: ato de informar a ocorrência de Evento Adverso de medicamento para os Detentores de Registro de Medicamento, autoridades sanitárias ou outras organizações;

XIX - notificação de seguimento: notificação de acompanhamento de Evento Adverso previamente notificado, contendo dados adicionais, clínicos ou de exames complementares, a fim de melhor elucidar a relação de causalidade entre o evento descrito e o medicamento suspeito;

XX - notificação espontânea: comunicação não solicitada, realizada por um profissional de saúde ou consumidor a uma empresa, autoridade reguladora ou outra organização que descreve uma ou mais reações adversas a um paciente que recebeu um ou mais medicamentos e que não deriva de um estudo

ou de qualquer sistema organizado de coleta de dados. Também se incluem os questionamentos realizados pelos representantes de vendas aos profissionais de saúde;

XXI - notificação solicitada: refere-se àquela derivada de sistemas organizados de coleta de dados, que incluem, entre outros, ensaios clínicos, registros, programas de pós-aprovação denominados de uso do paciente e outros programas de apoio ao paciente;

XXII - Procedimento Operacional Padrão (POP): procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas, mas de natureza geral. Certos procedimentos podem ser utilizados para suplementar a documentação hierarquicamente superior;

XXIII - reação adversa: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Diferentemente do Evento Adverso, a Reação Adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável. Para fins de notificação, se um evento for relatado espontaneamente, mesmo que a relação seja desconhecida ou não declarada, ele atende à definição de reação adversa;

XXIV - reação adversa inesperada: Reação Adversa cuja natureza, severidade, especificidade ou evolução clínica não é consistente com as informações disponíveis na bula nacional do medicamento em questão, mesmo que tais reações adversas estejam descritas para a respectiva classe farmacológica;

XXV - Relação Benefício-Risco: avaliação detalhada dos benefícios em relação aos riscos, podendo estar relacionada à segurança, qualidade e eficácia do medicamento, bem como seu uso racional;

XXVI - risco identificado: ocorrência desfavorável para a qual há evidências adequadas de sua associação com dado medicamento;

XXVII - risco potencial: ocorrência desfavorável em que há suspeita de associação do risco com dado medicamento de interesse. Tal associação, no entanto, ainda não foi confirmada;

XXVIII - sinal: informação que surge de uma ou várias fontes (incluindo observações e experimentos), que sugere uma possível relação causal entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma Notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode-se gerar um sinal com uma única Notificação. Também pode ser incluída como sinal Reação Adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação;

XXIX - Sistema de Farmacovigilância: sistema adotado pelos Detentores de Registro de Medicamento, para o cumprimento de suas responsabilidades, atividades e ações legalmente estabelecidas, relativamente à Farmacovigilância, e concebido para monitorar a segurança de medicamentos registrados, bem como detectar qualquer modificação na Relação Benefício-Risco desses produtos. Como qualquer outro sistema, caracteriza-se por sua estrutura, suas atividades, ações e resultados;

XXX - superdose: uso de medicamento em doses superiores à dose máxima recomendada, isto é, em dose excessiva; e

XXXI - uso off label: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.

CAPÍTULO II

DAS RESPONSABILIDADES DO DETENTOR DE REGISTRO DE MEDICAMENTO

Art. 3º Os Detentores de Registro de Medicamento são responsáveis pelas ações de Farmacovigilância relacionadas aos seus produtos.

Art. 4º O Detentor de Registro de Medicamento deve apresentar toda e qualquer informação solicitada, para fins de Farmacovigilância, dentro do prazo estabelecido pela autoridade sanitária.

§ 1º É recomendável que o Detentor de Registro de Medicamento apresente as informações de que trata o caput deste artigo no menor tempo possível.

§ 2º Caso o Detentor de Registro de Medicamento não possa apresentar a informação de que trata o caput deste artigo dentro do prazo estipulado pela autoridade sanitária, pedido de dilação de prazo deverá ser apresentado, acompanhado de justificativa.

§ 3º Dados parciais poderão ser encaminhados, dentro do prazo estabelecido pela autoridade sanitária, mediante justificativa e plano para a entrega da totalidade da informação demandada.

Art. 5º Os Detentores de Registro de Medicamento devem designar 1 (um) Responsável pela Farmacovigilância (RFV), bem como seu substituto, e proporcionar meios adequados para o desenvolvimento de suas funções, incluindo a disponibilização de recursos materiais e humanos, ferramentas de comunicação e acesso a todas as fontes de informação relevantes para o pleno desenvolvimento dessas atividades.

Parágrafo único. Os dados atualizados do RFV e do seu substituto (nome, formação e telefone) deverão ser enviados pelos Detentores de Registro de Medicamento ao SNVS.

Art. 6º O RFV deve:

I - responder pelo Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento e pelas questões relativas à Farmacovigilância;

II - conhecer os perfis de segurança dos produtos sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento; e

III - residir em território brasileiro e estar disponível sempre que for acionado.

Art. 7º O RFV deve ser dotado de autoridade e autonomia suficientes para:

I - implementar alterações no Sistema de Farmacovigilância, com vistas a promover, manter e melhorar o cumprimento dos requisitos regulatórios;

II - promover inclusões e sugestões nos Planos de Gerenciamento de Risco e Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco; e

III - responder prontamente perante a autoridade sanitária quanto à segurança de produtos sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento.

Art. 8º Os Detentores de Registro de Medicamento devem implementar mecanismos para que o RFV seja informado de todas as questões emergenciais relativas à segurança dos medicamentos sob sua responsabilidade, e sobre qualquer outra informação relacionada à avaliação da Relação Benefício-Risco.

Art. 9º Os Detentores de Registro de Medicamento devem dispor de plano de contingência para imprevistos, que inclua falha de software ou hardware dos seus bancos de dados, com vistas a assegurar a continuidade das atividades de Farmacovigilância.

Art. 10. Os Detentores de Registro de Medicamento podem transferir para terceiros a execução de quaisquer das atividades de Farmacovigilância de que trata esta Resolução.

§ 1º O RFV e seu substituto não poderão ser terceirizados.

§ 2º Nos casos de terceirização de atividades de Farmacovigilância, permanece com os Detentores de Registro de Medicamento a responsabilidade pelas obrigações legais e sanitárias relativas ao produto.

§ 3º Nos casos de terceirização de atividades de Farmacovigilância, deve existir documentação contratual clara e descritiva definindo os envolvidos em cada atividade de Farmacovigilância, sendo vedada a subcontratação.

§ 4º A execução das atividades de Farmacovigilância entre empresas do mesmo grupo, para efeitos desta Resolução, não será considerada terceirização, sendo necessária a manutenção de 1 (um) RFV e seu substituto por cada empresa do grupo.

§ 5º A relação entre empresas do mesmo grupo de que trata o § 4º deste artigo deverá constar em documentos ou procedimentos relacionados à Farmacovigilância das empresas envolvidas.

§ 6º Nos casos de terceirização de atividades de Farmacovigilância, deve-se evitar a duplicidade de submissões de Notificação de casos individuais.

§ 7º O contrato de terceirização de que trata este artigo deve mencionar a possibilidade de inspeções em Farmacovigilância, do SNVS, nas instalações de terceiros contratados, a critério das autoridades sanitárias.

CAPÍTULO III

DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO DETENTOR DE REGISTRO DE MEDICAMENTO

Seção I

Das Disposições Gerais

Art. 11. Os Detentores de Registro de Medicamento devem implementar Sistema de Farmacovigilância apropriado para suas necessidades, que permita a adoção, quando necessário, de medidas relativas aos produtos de sua responsabilidade.

Art. 12. O Sistema de Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento deve localizar-se em território nacional.

Parágrafo único. É permitido que elementos e processos do Sistema de Farmacovigilância sejam desenvolvidos em outros países, desde que não haja comprometimento da capacidade operativa de monitoramento e identificação de problemas relacionados a seus produtos, ocorridos em território nacional.

Art. 13. O Sistema de Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento deve possuir estrutura e performance para garantir:

I - a coleta e o processamento de todas as informações sobre Eventos Adversos notificadas ao Detentor de Registro de Medicamento por diversas fontes, incluindo representantes de visitação médica;

II - o cumprimento dos requisitos regulatórios;

III - seu constante aperfeiçoamento, por meio de avaliação contínua e Autoinspeção em Farmacovigilância, com detecção de não-conformidades e de oportunidades de melhoria;

IV - que as solicitações das autoridades sanitárias, no tocante a informações para avaliação benefício-risco de seus produtos, sejam providenciadas prontamente, incluindo a disponibilização de informações sobre o volume de vendas e estudos relacionados à segurança de seus produtos; e

V - a confidencialidade dos relatos recebidos.

Art. 14. O Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento deve ser desenvolvido mediante a observância de todos os aspectos de segurança relevantes de seus medicamentos, incluindo aspectos fabris relacionados à Garantia da Qualidade e ao Controle de Qualidade.

Seção II

Dos componentes do Sistema de Farmacovigilância

Subseção I

Do Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância

Art. 15. Todo Detentor de Registro de Medicamento deve dispor de documento com descrição detalhada de seu Sistema de Farmacovigilância, contendo informações quanto à sua estrutura, interfaces, processos de trabalho, responsabilidades e atividades relacionadas ao gerenciamento de risco.

§ 1º O documento de que trata o caput deste artigo deve ficar sob posse do Detentor de Registro de Medicamento e ser encaminhado para as autoridades sanitárias, sempre que exigido.

§ 2º As parcerias nacionais e internacionais, bem como a terceirização de atividades de Farmacovigilância deverão constar da descrição do sistema, bem como os níveis e formas de relacionamento de cada parte integrante do Sistema de Farmacovigilância.

§ 3º Parcerias diferentes daquelas usuais envolvendo algum medicamento em especial deverão ser assinaladas no documento de que trata o caput deste artigo.

Subseção II

Do pessoal

Art. 16. O RFV deve estar disponível em tempo integral, possuir graduação na área de saúde, ter experiência e conhecimentos comprovados em Farmacovigilância, e desempenhar suas atividades em território nacional.

Art. 17. As seguintes informações sobre o RFV devem estar à disposição das autoridades sanitárias:

I - resumo de seu currículo, descrevendo informações relevantes sobre suas principais qualificações, treinamentos e experiência em Farmacovigilância;

II - resumo das funções e descrição do cargo de RFV; e

III - descrição do procedimento aplicável em caso de eventuais ausências do RFV.

Art. 18. O Detentor de Registro de Medicamento deve contar com número de funcionários qualificados compatível com as atividades de Farmacovigilância.

Art. 19. Não deve haver sobreposições não justificáveis, bem como lacunas, nas responsabilidades dos envolvidos no Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento.

Subseção III

Do treinamento

Art. 20. As equipes envolvidas em Farmacovigilância devem ser devidamente treinadas, para que suas funções e responsabilidades sejam adequadamente exercidas.

Parágrafo único. O treinamento de que trata o caput deste artigo também envolve pessoas responsáveis pelo processo de vendas, serviço de atendimento ao consumidor e qualquer outra função com interface às informações envolvendo a segurança de produtos.

Art. 21. O Detentor de Registro de Medicamento deve dispor de programas devidamente aprovados de treinamento, bem como dos respectivos cronogramas de execução.

Parágrafo único. Os registros dos treinamentos de que trata o caput deste artigo devem ser mantidos pelo Detentor de Registro de Medicamento, para fins de Inspeção em Farmacovigilância.

Subseção IV

Da documentação

Art. 22. A documentação é parte essencial do Sistema de Farmacovigilância e deve abarcar todas as atividades relacionadas a esse sistema.

Art. 23. O Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento deve contar com instrumentos capazes de gerenciar documentos pertinentes à execução de atividades de Farmacovigilância.

§ 1º Os documentos e informações relacionados ao Sistema de Farmacovigilância devem ser rastreáveis pelo Detentor de Registro de Medicamento.

§ 2º Os documentos de que trata o caput deste artigo devem ser redigidos, aprovados e distribuídos exclusivamente por pessoas expressamente designadas.

§ 3º Os documentos de que trata o caput deste artigo somente devem ser disponibilizados a funcionários devidamente autorizados e previamente treinados quanto à aplicação de tais documentos.

Art. 24. Os Detentores de Registro de Medicamento devem possuir e seguir POP ou qualquer outro tipo de documento que balize as atividades relacionadas à Farmacovigilância.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo devem ser legíveis e claros, a fim de evitar interpretações divergentes durante sua execução.

§ 2º As seguintes atividades devem estar descritas em POP ou qualquer outro tipo de documento:

I - coleta, processamento, codificação, classificação, avaliação e Notificação para a autoridade sanitária competente;

II - processo de análise regular para captura de informações de Eventos Adversos de diversas fontes de literatura científica, acessando revisões sistemáticas ou bases de dados de referência;

III - procedimento de acompanhamento de Notificações sem Evolução Clínica conhecida;

IV - processo de detecção de duplicação de Notificações;

V - processo de elaboração e implantação de Plano de Gerenciamento de Risco;

VI - processo de elaboração de Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco;

VII - procedimentos de Autoinspeção em Farmacovigilância;

VIII - treinamento de pessoal;

IX - gerenciamento de documentos;

X - detecção de Sinal e sua revisão;

XI - avaliação Benefício-Risco;

XII - interação entre questões de segurança e desvios da qualidade;

XIII - processo de resposta às exigências de autoridades sanitárias;

XIV - gerenciamento de informações de segurança urgentes;

XV - gerenciamento e uso de banco de dados e outros sistemas eletrônicos; e

XVI - gerenciamento de Ações Corretivas e Ações Preventivas.

§ 3º A relação de atividades constantes do § 2º deste artigo não é exaustiva, cabendo ao Detentor de Registro de Medicamento avaliar a necessidade da elaboração de documentos suplementares que contemplem outras atividades.

Subseção V

Do banco de dados

Art. 25. O Detentor de Registro de Medicamento deve possuir banco de dados para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às Notificações de Eventos Adversos recebidas.

Parágrafo único. As Notificações de que trata o caput deste artigo devem ser rastreáveis e mantidas em meio sistemático e seguro sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento por, no mínimo, 20 (vinte) anos.

Art. 26. A transferência de informações para o SNVS deve observar o disposto nesta Resolução e em legislação específica.

§ 1º Os Detentores de Registro de Medicamento deverão encaminhar as notificações objeto do art. 30 desta Resolução através de sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa.

§ 2º Os Detentores de Registro de Medicamento poderão gerar arquivos em formato XML compatíveis com o sistema eletrônico de Notificação do SNVS, de acordo com os requisitos definidos pelo padrão E2B do International Conference on Harmonisation (ICH-E2B), de forma agrupada ou mesmo individual, utilizando seus próprios sistemas informatizados de Farmacovigilância, para fins de cumprimento do disposto no caput deste artigo.

Subseção VI

Da Autoinspeção em Farmacovigilância

Art. 27. O Detentor de Registro de Medicamento deve possuir programa de Autoinspeção em Farmacovigilância que descreva a frequência de realização de autoinspeções, as responsabilidades dos envolvidos, os procedimentos e demais documentos a serem seguidos, bem como o seu cronograma de execução.

Art. 28. O Detentor de Registro de Medicamento deve realizar, preferencialmente, 1 (uma) autoinspeção no Sistema de Farmacovigilância por ano, não excedendo o prazo de 2 (dois) anos para sua realização, mantendo em seu poder o registro dessa atividade, com a descrição das Ações Corretivas e Preventivas necessárias ao processo de melhoria contínua.

§ 1º As Autoinspeções em Farmacovigilância devem ser registradas em documentos a serem mantidos pelo Detentor de Registro de Medicamento por, no mínimo, 5 (cinco) anos, e seus registros poderão ser solicitados pelo SNVS a qualquer tempo.

§ 2º A Autoinspeção em Farmacovigilância deve compreender também as atividades e instalações de terceiros, nos casos de terceirização das atividades de Farmacovigilância.

CAPÍTULO IV

DA OPERAÇÃO DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

Seção I

Registro e submissão de Notificações de Segurança de Casos Individuais

Art. 29. Devem ser registradas no banco de dados de Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento as informações de segurança de casos individuais, ainda que não confirmadas, relativas a:

- I - suspeita de reações adversas a medicamentos;
- II - inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- III - interações medicamentosas;
- IV - superdose de medicamentos;
- V - abuso de medicamentos;
- VI - erros de medicação;
- VII - uso off label do medicamento;
- VIII - exposição a medicamento durante gravidez/lactação;
- IX - eventos adversos por desvio de qualidade; e
- X - outras situações que possam vir a ser objeto da Farmacovigilância.

Art. 30. Os Detentores de Registro de Medicamento devem notificar por meio do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, todos os Eventos Adversos Graves (esperados e inesperados), relatados de forma espontânea ou solicitada, ocorridos em território nacional, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos, contados da data de recebimento da informação relacionada à ocorrência.

§ 1º Os casos de Inefetividade Terapêutica que representem risco à vida, segundo avaliação do próprio Detentor de Registro de Medicamento, bem como todos aqueles relacionados a vacinas e contraceptivos, devem ser notificados no prazo estabelecido no caput deste artigo.

§ 2º Os dados complementares referentes à evolução dos casos de que trata este artigo devem ser notificados por meio do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, na forma definida no caput deste artigo.

§ 3º Devem-se buscar informações adicionais sobre as notificações que necessitam de seguimento, com priorização para graves e inesperadas, seguidas das graves e esperadas e, por fim, das não graves e inesperadas.

§ 4º O não cumprimento dos prazos referentes às Notificações de que trata este artigo não desobriga seu posterior envio à autoridade sanitária competente.

§ 5º O Detentor de Registro de Medicamento deve designar um gestor do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, responsável pelo gerenciamento das senhas de acesso.

Art. 31. As demais notificações não contempladas no art. 30 devem estar contempladas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, incluindo-se casos de literatura.

Art. 32. Para ser considerada válida e reportável, a notificação deve contemplar a maior quantidade de informações possível, estando presentes, no mínimo, os seguintes dados:

- I - identificação do notificador;
- II - identificação do paciente (nome ou iniciais; ou gênero; ou idade ou data de nascimento);
- III - descrição do Evento Adverso; e
- IV - nome do medicamento suspeito.

Parágrafo único. A ausência de qualquer dessas informações torna o relato inicial incompleto, gerando para o Detentor de Registro de Medicamento a obrigação de busca ativa dos dados faltantes.

Art. 33. Quando informações adicionais clinicamente relevantes são recebidas para caso anteriormente relatado, a contagem do prazo para a submissão da Notificação de Seguimento é reiniciada.

Parágrafo único. Casos inicialmente classificados como Notificações não enquadradas no art. 30 desta Resolução, poderão, após o recebimento de informações de acompanhamento, ser reclassificados como Notificação de Evento Adverso Grave, devendo obedecer ao prazo indicado naquele artigo.

Art. 34. Devem ser comunicadas à Anvisa quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança de medicamentos.

§ 1º As situações de urgência relacionadas à utilização de seus produtos que afetem a segurança do paciente devem ser informadas à Anvisa em até 72 (setenta e duas) horas.

§ 2º Qualquer informação relativa à Farmacovigilância a ser divulgada publicamente pelo Detentor de Registro de Medicamento deve ser comunicada previamente à Anvisa.

§ 3º Em situações excepcionais, a comunicação à Anvisa, mencionada no § 2º deste artigo, deve ser realizada simultaneamente à divulgação pública da informação.

Art. 35. Para descrição de termos médicos e de Eventos Adversos no envio dos relatórios e das Notificações ao SNVS, os Detentores de Registro de Medicamento devem utilizar o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA).

Art. 36. Os Detentores de Registro de Medicamento são responsáveis por acompanhar e avaliar todos os casos de exposição a medicamentos de pacientes grávidas e seus filhos após o nascimento, quando do seu conhecimento.

Parágrafo único. Diante da exposição pré-gestacional, os Detentores de Registro de Medicamento são igualmente responsáveis por acompanhar e avaliar o caso, levando em consideração ainda, a meia-vida da substância ou de seus metabólitos, bem como os efeitos a longo prazo.

Seção II

Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco

Art. 37. Os Detentores de Registro de Medicamento devem elaborar Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos.

Art. 38. Os Detentores de Registro de Medicamento devem incluir todas as Notificações de Eventos Adversos recebidas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, inclusive as não graves, ainda que o evento tenha ocorrido em outro país.

Parágrafo único. O Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco também deve contemplar uma avaliação sobre os casos de Inefetividade Terapêutica ocorridos no período, tanto aqueles abarcados pelo § 1º do art. 30, quanto os demais casos.

Art. 39. O formato e o conteúdo dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco, bem como sua frequência de apresentação à Anvisa, devem seguir o disposto em normativo específico.

Parágrafo único. O Detentor de Registro de Medicamento deve apresentar todas as informações necessárias à avaliação minuciosa dos casos individuais, à identificação de Sinais e à identificação de uso off label.

Art. 40. Os Detentores de Registro de Medicamento devem manter cópia do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco arquivada, e apresentá-la à autoridade sanitária competente, sempre que solicitado.

Seção III

Avaliação da Relação Benefício-Risco

Art. 41. O Detentor de Registro de Medicamento deve manter rotina de avaliação da Relação Benefício-Risco de seus produtos.

Parágrafo único. Qualquer alteração no equilíbrio entre os benefícios e os riscos de seus produtos deve ser informada imediatamente à Anvisa, inclusive novos dados que possam existir provenientes de estudos pós-registro, indicando a ocorrência de Sinais ou mudanças na Relação Benefício-Risco dos medicamentos.

Seção IV

Do Plano de Gerenciamento de Risco

Art. 42. Os Detentores de Registro de Medicamento devem elaborar Plano de Gerenciamento de Risco, a ser apresentado por ocasião do registro nas situações previstas nos marcos regulatórios vigentes, que descreva as ações de rotina de Farmacovigilância, bem como contemple as ações adicionais propostas, para a minimização de riscos de cada medicamento, no que couber.

Art. 43. Especial atenção e rigor deve ser dado na elaboração do Plano de Gerenciamento de Risco nas seguintes situações:

- I - novas entidades moleculares sintéticas, semi-sintéticas e biológicas;
- II - vacinas;
- III - produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade;
- IV - em casos de alterações significativas no registro, que impactem na segurança do produto;
- V - quando um dano inesperado for identificado; ou
- VI - quando solicitado pela autoridade sanitária competente.

Art. 44. O Plano de Gerenciamento de Risco deve ser elaborado especificamente por medicamento e deve conter, no mínimo:

I - especificações de Segurança, contemplando 1 (um) sumário do perfil de segurança conhecido do produto, e dados de exposição de estudos não-clínicos, clínicos e de uso pós-comercialização, bem como outros aspectos relacionados ao uso do produto, como abuso e uso off label;

II - dados epidemiológicos, contendo informações da população que provavelmente será exposta ao produto (população-alvo) e as comorbidades relevantes dessa população;

III - descrição das atividades de Farmacovigilância a serem desenvolvidas pelo Detentor de Registro de Medicamento;

IV - descrição dos riscos potenciais e identificados contemplados na especificação de segurança, bem como das respectivas medidas de Farmacovigilância propostas para monitorá-los;

V - descrição de medidas específicas para apresentação de informações críticas faltantes;

VI - previsão de coleta de informações, em adição aos estudos planejados, com o objetivo de aumentar o conhecimento da segurança do produto, quando o Detentor de Registro de Medicamento julgar necessário;

VII - descrição das ações adicionais propostas para a minimização de riscos em Farmacovigilância, quando aplicável; e

VIII - descrição das ações de segurança adotadas pelo Detentor de Registro do Medicamento, decorrentes de medidas regulatórias tomadas por autoridades sanitárias estrangeiras, quando aplicável.

Art. 45. O Detentor de Registro de Medicamento deve considerar a necessidade de atualizar o Plano de Gerenciamento de Risco à medida que obtiver novos dados relacionados à segurança, bem como à utilização do medicamento em populações não estudadas na fase pré-registro.

Parágrafo único. A versão atualizada do Plano de Gerenciamento de Risco prevista no caput deste artigo deve ser peticionada por meio eletrônico à Anvisa.

Art. 46. Quando houver Riscos Identificados importantes, Riscos Potenciais importantes ou informações críticas que mereçam ações adicionais, com vistas à minimização dos riscos em questão, ou ainda, quando solicitado pela autoridade sanitária, deve ser elaborado Plano de Minimização de Risco, a ser peticionado à Anvisa como parte do Plano de Gerenciamento de Risco, no momento do registro, ou a qualquer tempo, nos casos em que o medicamento já tenha sido comercializado.

§ 1º O Detentor de Registro de Medicamento deve justificar o método proposto para a execução de seu Plano de Minimização de Risco e prever a avaliação da efetividade das ações propostas para minimizar os riscos do medicamento em questão.

§ 2º Situações em que o medicamento tenha um provável uso não estudado adequadamente no período pré-registro devem estar contempladas no Plano de Minimização de Risco.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 47. Os Detentores de Registro de Medicamento podem receber, a qualquer tempo, Inspeções em Farmacovigilância, conduzidas pelo SNVS, anunciadas ou não, sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento da legislação vigente.

Parágrafo único. Os Detentores de Registro de Medicamento devem apresentar prontamente toda a documentação solicitada pelos agentes do SNVS, bem como disponibilizar seu pessoal para entrevistas e permitir o acesso a seu banco de dados de Farmacovigilância, para fins de verificação do cumprimento das exigências legais.

Art. 48. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 49. A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"ANEXO I

.....

9. REAÇÕES ADVERSAS.

Inserir a seguinte frase: "Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.".....

"Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

.....

"Atenção: este produto é um medicamento que possui_____ no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa." (incluindo no primeiro espaço o termo: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação, conforme o caso)." (NR)

Art. 50. Ficam revogados:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 11 de fevereiro de 2009;

II - a Instrução Normativa - IN nº 14, de 27 de outubro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 28 de outubro de 2009;

III - o item 2.1.9. do Capítulo III do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003, publicada no Diário Oficial da União de 12 de novembro de 2003;

IV - o art. 29 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 23 de dezembro de 2009;

V - os incisos XIV e XX do art. 30 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União de 17 de dezembro de 2010;

VI - o § 2º do art. 39 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, publicada no Diário Oficial da União de 17 de junho de 2011;

VII - o art. 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014, publicada no Diário Oficial da União de 26 de setembro de 2014, republicada no Diário Oficial da União de 29 de setembro de 2014;

VIII - as documentações 3 e 5 do item 10 e as documentações 4 e 5 do item 11 do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, publicada no Diário Oficial da União de 8 de abril de 2016;

IX - o inciso XIX do § 3º do art. 4º da Orientação de Serviço - OS nº 43, de 22 de dezembro de 2017, publicada no Boletim de Serviço - Edição Extra nº 58, de 22 de dezembro de 2017;

X - o § 2º do art. 26, o § 3º do art. 30, o § 3º do art. 32, o § 3º do art. 34, o § 3º do art. 36, o § 2º do art. 38, o § 2º do art. 40 e o § 2º do art. 42 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União de 28 de dezembro de 2017, republicada no Diário Oficial da União de 29 de janeiro de 2018;

XI - o inciso VI do art. 16 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União de 29 de dezembro de 2017; e

XII - o inciso IX do art. 2º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 263, de 4 de fevereiro de 2019, publicada no Diário Oficial da União de 5 de fevereiro de 2019.

Art. 51. Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias após a data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 413, DE 20 DE AGOSTO DE 2020

(Publicada no DOU nº 165, de 27 de agosto de 2020)

Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de agosto de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivos e Abrangência

Art. 1º Esta Resolução regulamenta as alterações pós-registro e o cancelamento de registro dos produtos registrados na Anvisa como produtos biológicos, conforme definido na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e suas atualizações, com relação a:

I - classificação das alterações pós-registro;

II - procedimentos e documentos necessários para instruir os pedidos de alteração pós-registro; e

III - procedimentos e documentos para instruir os pedidos de cancelamento de registro.

Art. 2º As alterações pós-registro devem estar baseadas em dados que demonstrem a qualidade, segurança e eficácia dos produtos biológicos após a alteração, conforme disposto nesta Resolução e na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção II

Definições

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

I - alteração pós-registro: mudança no registro de um produto já concedido pela Anvisa, realizada pelo seu detentor, que inclui, entre outras, composição, processo de fabricação, controles de qualidade, métodos analíticos, equipamentos, instalações ou informações de bula e/ou rotulagem;

II- alteração maior de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem grande potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

III - alteração moderada de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem moderado potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

IV - alteração menor de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem pequeno potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

V - alteração de qualidade sem impacto: alteração que não tem impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

VI - alteração de eficácia e segurança: alteração que tem impacto sobre o uso clínico do produto em relação à segurança, eficácia, posologia e/ou administração;

VII - alteração de texto de bula: alteração no texto de bula que tem o potencial de melhorar o gerenciamento de risco do uso do medicamento pela população atualmente aprovada;

VIII - biossimilar: medicamento biológico que contém substância ativa altamente similar à de um medicamento biológico inovador, já registrado pela Anvisa (produto biológico comparador ou de referência), cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma extensa avaliação de comparabilidade;

IX - Histórico de Mudanças do Produto: documentação na qual são registradas informações sobre o estado atual e alterações ocorridas no registro do produto em um período de 12 (doze) meses;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

X - produto terminado: produto na forma farmacêutica e na embalagem primária em que será comercializado, podendo estar na embalagem secundária; e

XI - substância ativa: insumo farmacêutico ativo biológico, que pode ser subsequentemente formulado para fabricação de determinado produto biológico.

CAPÍTULO II

DA DOCUMENTAÇÃO

Seção I

Documentos Administrativos

Art. 4º As petições de alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - folha de rosto, conforme modelo disponível no portal da Anvisa;

II - índice dos documentos com numeração das respectivas páginas;

III - formulários de Petição de Medicamentos - FP1 e FP2, devidamente preenchidos seguindo as orientações específicas;

IV - Guia de Recolhimento da União (GRU) relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento, ou isenção, quando for o caso;

V - declaração do detentor do registro de que as condições para a classificação da alteração pós-registro foram atendidas, no caso das alterações de qualidade;

VI - justificativa do requerimento, contemplando descrição e razões de ordem técnica da alteração ou cancelamento do registro, de acordo com o modelo constante do Anexo desta Resolução;

VII - justificativa técnica para o enquadramento da petição em categoria prioritária, conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, e suas atualizações, se aplicável, incluindo a documentação pertinente de acordo com o(s) critério(s) de priorização do produto;

VIII - código de barras GTIN para as apresentações, se aplicável;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

IX - cópias das perguntas e respostas recebidas via Central de Atendimento, e-mail, atas de reunião ou ofícios relacionados ao produto ou assunto peticionado e qualquer documentação complementar, se aplicável; e

X - minuta do parecer de pós-registro em língua portuguesa, preenchido conforme modelo e orientações disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa.

§ 1º As petições descritas no Anexo III da Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, ficam dispensadas da apresentação da minuta do parecer de pós-registro.

§ 2º A minuta do parecer de pós-registro poderá ser aditada à petição em até 10 (dez) dias após o protocolo.

Art. 5º A empresa detentora do registro, ao protocolar o requerimento de alteração pós-registro ou cancelamento, deve apresentar uma cópia digital da documentação em formato *Portable Document Format* (pdf) com possibilidade de cópia e busca.

Seção II

Orientações e Documentos Técnicos

Art. 6º As alterações pós-registro e o cancelamento de registro e seus requerimentos específicos estão definidos na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 7º A documentação relativa à estabilidade deve atender à Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 8º Após o registro, o biossimilar é considerado independente do produto biológico comparador ou de referência em relação às alterações pós-registro.

Art. 9º Os seguintes guias do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* devem ser utilizados de forma complementar a esta Resolução e à Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, para subsidiar as alterações pós-registro, conforme o caso:

I - *ICH Harmonised tripartite guideline. Evaluation for Stability Data - Q1E*, de 6 de novembro de 2003 e suas atualizações;

II - *ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - Q2(R1)*, de novembro de 2005 e suas atualizações;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

III - *ICH Harmonised tripartite guideline. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin - Q5A(R1)*, de 23 de setembro de 1999 e suas atualizações;

IV - *ICH Harmonised tripartite guideline. Quality of Biotechnological Products: Analysis of The Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products - Q5B*, de 23 de setembro de 1999 e suas atualizações;

V - *ICH Harmonised tripartite guideline. Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products - Q5C*, de 30 de novembro de 1995;

VI - *ICH Harmonised tripartite guideline. Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products - Q5D*, de 16 de julho de 1997 e suas atualizações;

VII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process - Q5E*, de 18 de novembro de 2004 e suas atualizações;

VIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products - Q6B*, de 10 de março de 1999 e suas atualizações;

IX - *ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2)*, de agosto de 2009 e suas atualizações;

X - *ICH Harmonised tripartite guideline. Quality Risk Management Q9*, de 09 de novembro de 2005 e suas atualizações;

XI - *ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Quality System Q10*, de 4 de junho de 2008 e suas atualizações;

XII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Development and Manufacture Of Drug Substances (Chemical Entities And Biotechnological/Biological Entities) Q11*, de 1º de maio de 2012 e suas atualizações;

XIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. E1: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions*, de 27 de outubro de 1994 e suas atualizações;

XIV - *ICH Harmonised tripartite guideline. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports*, de 30 de novembro de 1995 e suas atualizações;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XV - *ICH Harmonised tripartite guideline. E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration*, 10 de março de 1994 e suas atualizações;

XVI - *ICH Harmonised tripartite guideline. E5(R1): Ethnic Factors in The Acceptability of Foreign Clinical Data*, 5 de fevereiro de 1998 e suas atualizações;

XVII - *ICH Harmonised tripartite guideline. E6(R2): Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice*, de 9 de novembro de 2016 e suas atualizações;

XVIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*, de 24 de junho de 1993 e suas atualizações;

XIX - *ICH Harmonised tripartite guideline. E8: General Considerations for Clinical Trials*, de 17 de julho de 1997 e suas atualizações;

XX - *ICH Harmonised tripartite guideline. E9: Statistical Principles for Clinical Trials*, de 5 de fevereiro de 1998 e suas atualizações;

XXI - *ICH Harmonised tripartite guideline. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*, de 20 de julho de 2000 e suas atualizações;

XXII - *ICH Harmonised tripartite guideline. E11 (R1): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products In The Pediatric Population*, de 18 de agosto de 2017 e suas atualizações;

XXIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs E12A*, 20 de março de 2002 e suas atualizações;

XXIV - *ICH Harmonised tripartite guideline. E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs*, de 12 de maio de 2015 e suas atualizações;

XXV - *ICH Harmonised tripartite guideline. E16: Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions*, de 20 de agosto de 2010 e suas atualizações;

XXVI - *ICH Harmonised tripartite guideline. E17: General Principles For Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials*, de 16 de novembro de 2017 e suas atualizações;

XXVII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Guideline on Genomic Sampling and Management of Genomic Data E18*, de 3 de agosto de 2017 e suas atualizações; e



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XXVIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*, de 12 de junho de 2011 e suas atualizações.

Art. 10. A Anvisa poderá solicitar informações ou documentos adicionais ou definir condições não descritas na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, a fim de permitir a adequada avaliação de segurança, eficácia ou qualidade de um produto biológico, caso se verifique situação que dê ensejo a avaliações complementares.

Parágrafo único. Na situação descrita no *caput* a Anvisa poderá solicitar que seja firmado Termo de Compromisso para apresentação de dados adicionais após a aprovação da alteração pós-registro.

Art. 11. Abordagens técnicas diferentes das previstas nesta Resolução, na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, ou nos guias ICH devem ser tecnicamente justificadas.

Parágrafo único. As justificativas apresentadas serão analisadas pela Anvisa e, se não aceitas, ensejarão o indeferimento da petição.

CAPÍTULO III

DA CLASSIFICAÇÃO E PROTOCOLO DAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO

Seção I

Alterações Pós-registro de Qualidade

Art. 12. Para as alterações pós-registro de qualidade, o local de fabricação relacionado à alteração deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, conforme especificado na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Parágrafo único. O CBPF deve estar vigente no momento da conclusão da análise.

Art. 13. As alterações pós-registro de qualidade são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto, podendo ser de implementação imediata ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

Art. 14. As alterações de qualidade são categorizadas em:

I - alteração maior de qualidade;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II - alteração moderada de qualidade;

III - alteração menor de qualidade; e

IV - alteração de qualidade sem impacto.

Art. 15. Alterações pós-registro de qualidade classificadas como moderadas e maiores exigem aprovação da Anvisa antes da implementação.

Art. 16. Alterações pós-registro categorizadas como menores são de implementação imediata e devem ser informadas à Anvisa após a implementação por meio do Histórico de Mudanças do Produto (HMP).

§ 1º Ainda que a alteração pretendida seja formalmente classificada como alteração menor de qualidade por esta Resolução e pela Instrução Normativa – IN nº 65, 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, caso seja identificado potencial impacto significativo na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento pelo fabricante, a detentora do registro deverá peticionar a alteração como moderada e aguardar manifestação da Anvisa para sua implementação.

§ 2º A implementação imediata prevista no *caput* deste artigo não se aplica a alterações menores que estejam associadas a outras alterações pós-registro que demandem aprovação prévia da Anvisa, hipótese em que as alterações menores somente poderão ser implementadas após a aprovação.

§ 3º A implementação imediata não impede que a Anvisa, a qualquer momento, exija a apresentação da documentação completa para fins de análise, após o que poderá ratificar ou indeferir a(s) alteração(ões).

§ 4º Em caso de indeferimento da(s) alteração(ões), a Anvisa se manifestará oficialmente, podendo determinar que a fabricação do produto seja temporariamente descontinuada e/ou que as condições anteriores à(s) alteração(ões) sejam restabelecidas.

§ 5º Alterações menores de qualidade que implicam em atualização de informações cadastrais devem ser imediatamente notificadas à Anvisa por meio de petição de alteração menor de qualidade, além da notificação via HMP, e devem incluir os documentos indicados na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 17. Alterações de qualidade sem impacto devem ser registradas pelo fabricante ou pelo detentor de registro, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis para a retenção de documentos, conforme Resolução de Diretoria Colegiada –



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, e Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014, e suas atualizações.

Parágrafo único. As alterações referidas no *caput* estão dispensadas de notificação por meio de HMP.

Art. 18. A classificação das alterações de qualidade está sujeita ao atendimento das condições descritas na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

§ 1º O detentor do registro deve fornecer dados que permitam a avaliação da classificação da alteração pela Anvisa.

§ 2º Em caso de submissões categorizadas inadequadamente, o detentor será notificado pela Anvisa para correção da classificação.

Art. 19. Caso alguma das condições descritas para uma determinada alteração não seja atendida, a mudança será automaticamente classificada no próximo nível de alteração, ou seja, menor passa a ser moderada e moderada passa a ser maior.

Art. 20. Especificamente para a alteração de atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal, conforme Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, a classificação ficará sujeita à aprovação prévia do protocolo de atualização de cepa(s) que poderá ser apresentado à Anvisa por meio de aditamento específico.

Art. 21. Para alterações não especificamente descritas na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, o fabricante deve realizar uma análise de risco que leve em consideração a complexidade do produto, de seu processo de fabricação e da alteração proposta, bem como a população-alvo, para determinar o potencial impacto da alteração na qualidade, segurança e eficácia do produto e entrar em contato com a Anvisa, a fim de estabelecer o assunto de petição e categoria apropriados.

Art. 22. Nos casos de alterações simultâneas de qualidade moderadas e maiores de um dado produto, a empresa deverá peticionar cada alteração individualmente.

§ 1º Poderá ser apresentada documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição, suprimindo documentação repetida.

§ 2º Alterações menores de qualidade associadas a alterações moderadas ou maiores devem compor a submissão relacionada a estas petições.

§ 3º A descrição das alterações simultâneas e sua correlação devem constar na justificativa a que se refere o inciso V do artigo 3º desta Resolução.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 4º A requerente deve apresentar a avaliação do efeito aditivo de mudanças individuais simultâneas no que se refere ao potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto e apresentar as provas adicionais, quando necessário.

Art. 23. A Anvisa pode reclassificar a submissão para uma categoria superior com base no potencial impacto da totalidade das alterações na qualidade, segurança e eficácia do produto.

Art. 24. Caso uma alteração seja aplicável a múltiplos produtos de diferentes submissões de registro, é necessário submeter uma petição para cada produto.

Parágrafo único. Na hipótese do *caput*, a empresa deve informar na justificativa da petição para quais outros produtos a mesma alteração está sendo solicitada.

Art. 25. A submissão de alteração pós-registro deve incluir uma lista de todas as alterações contidas na documentação, incluindo assuntos de petição e alterações menores.

Art. 26. O detentor de registro ou fabricante que fizer uma alteração pós-registro também deve atender outros regulamentos aplicáveis, incluindo Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC).

Art. 27. Alterações de qualidade que resultem em nova entidade molecular podem requerer a submissão de um novo registro.

Seção II

Alterações Pós-registro de Eficácia e Segurança e de Textos de Bula

Art. 28. O tipo e a abrangência dos dados de estudos não-clínicos e/ou clínicos necessários para subsidiar alterações de eficácia e segurança e, eventualmente, de qualidade devem ser determinados com base nas considerações de benefício/risco relacionadas com o impacto das alterações, atributos do produto e características da patologia ou condição para a qual o produto é indicado.

Parágrafo único. Previamente à submissão de uma solicitação de alteração de eficácia e segurança e, eventualmente, de qualidade, as empresas devem entrar em contato com a área competente, para consulta sobre aceitabilidade dos dados, caso o pacote de dados clínicos não se baseie em um desenvolvimento clínico tradicional.

Art. 29. No caso de apresentação de estudos clínicos, deverão ser apresentados protocolo, plano de análise estatística e relatório completo.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 30. Alterações de eficácia e segurança com alteração simultânea de qualidade exigem a submissão de petição para cada uma das alterações, conforme Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 31. Alterações de eficácia e segurança referentes à alteração de indicação terapêutica, coadministração com medicamento biológico ou sintético e ampliação de uso permitem alterações simultâneas de posologia e/ou via de administração, sem necessidade de petições adicionais, desde que baseadas em um único conjunto de dados.

Art. 32. Alterações pós-registro referentes ao uso clínico do produto biológico comparador ou de referência após a aprovação do biossimilar não são automaticamente concedidas para o biossimilar.

Parágrafo único. A alteração deve ser peticionada conforme assunto específico da Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, e é passível de aprovação mediante avaliação pela Anvisa do racional técnico para extrapolação dos dados do produto de referência.

Art. 33. Alterações de texto de bula sem previsão de implementação imediata por meio de notificação conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, e suas atualizações, categorizadas como alterações de eficácia e segurança conforme Anexo II - Eficácia e Segurança e Texto de Bula da Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, exigem aprovação da Anvisa antes da implementação.

§ 1º As inclusões urgentes de informações de segurança por meio de notificação devem ser comunicadas à área de registro por meio dos canais institucionais disponíveis.

§ 2º Para as alterações de texto de bula não previstas por esta Resolução, Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, e suas atualizações, aplica-se o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 60, de 12 dezembro de 2012.

Art. 34. As alterações de texto de bula de produtos biossimilares que envolvam exclusivamente a atualização de dados já aprovados para o produto de referência podem ser objeto de notificação conforme o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 60, de 12 dezembro de 2012, desde que não sejam referentes à alteração/inclusão de indicação, alteração/inclusão de posologia e ampliação de uso.

Art. 35. Caso informações de segurança sejam adicionadas ao texto de bula do produto biológico comparador ou de referência após a aprovação do biossimilar, o texto de bula do biossimilar deve incorporar as alterações feitas no produto comparador.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 36. Pode ser admitida a apresentação de dados de estudos clínicos confirmatórios posteriormente à concessão da alteração pós-registro, por meio de anuência de Termo de Compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante para alterações relacionadas à ampliação de uso, nova indicação terapêutica e coadministração com medicamento biológico ou sintético, no caso de produto biológico utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, desde que seja demonstrada eficácia terapêutica ou preventiva significativa, por meio de estudos relevantes conduzidos conforme guias ICH, e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença.

Seção III

Alterações Administrativas e Cancelamento de Registro

Art. 37. As alterações administrativas e o cancelamento de registro informados na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, requerem peticionamento e aprovação prévia da Anvisa para implementação.

CAPÍTULO IV

DO HISTÓRICO DE MUDANÇAS DO PRODUTO

Art. 38. A empresa detentora do registro deve protocolar anualmente o Histórico de Mudanças do Produto (HMP), no mês do aniversário do registro do produto, mesmo não havendo alteração pós-registro, referente ao período de 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

Art. 39. O HMP deve conter as seguintes informações:

I - lista contendo todas as alterações pós-registro maiores, moderadas e menores do produto em formato tabular comparativo indicando a condição pré e pós-alteração;

II - última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade (liberação e estabilidade) da substância ativa e do produto terminado, conforme aprovado;

III - relatórios de estabilidade concluídos referentes aos estudos submetidos com dados parciais; e

IV - textos de bula contendo a marcação das alterações realizadas no período por meio de notificação de texto de bula e petições de alterações pós-registro.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 40. A notificação via HMP não requer a apresentação dos documentos indicados na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 41. O procedimento administrativo referente aos Termos de Compromisso mencionados nesta Resolução deverá seguir regulamentação específica vigente.

Parágrafo único. O não cumprimento dos compromissos assumidos no termo implicará no cancelamento da alteração pós-registro.

Art. 42. As petições pós-registro contempladas no escopo deste regulamento protocoladas antes da vigência desta Resolução serão analisadas conforme as normas vigentes à época do protocolo.

§ 1º As petições já protocoladas cuja análise não tenha sido iniciada e o objeto seja enquadrado por este regulamento como de implementação imediata a serem submetidas no HMP poderão ser implementadas seguindo o disposto no art.16 desta Resolução, desde que seja solicitada a desistência da petição protocolada.

§ 2º Em caso de desistência de petição protocolada que requeira atualização de cadastro, a empresa deve seguir o disposto no § 5º do art. 16 desta Resolução.

Art. 43. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 44. Revoga-se a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 183, de 22 de setembro de 2011, pág. 690.

Art. 45. Esta Resolução entra em vigor em 4 de janeiro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente Substituto



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

ANEXO

Justificativa do requerimento

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Assinatura do representante legal Assinatura do responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa.
2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluindo o argumento técnico para a realização da alteração.