

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 753, DE 28 DE SETEMBRO DE 2022

Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 28 de setembro de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo e Abrangência

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão de registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, visando a garantir a qualidade, a segurança e a eficácia destes medicamentos.

Art. 2º Esta Resolução se aplica às solicitações de registro de medicamentos classificados como novos, inovadores, genéricos e similares, com exceção dos regidos por legislação específica vigente.

Seção II

Definições

Art. 3º 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;

II - associação em doses fixas: uma razão fixa de doses de dois ou mais insumos farmacêuticos ativos em uma mesma unidade farmacotécnica;

III - associação em kit: uma razão fixa de doses de dois ou mais insumos farmacêuticos ativos em diferentes unidades farmacotécnicas, em uma mesma apresentação comercial, para uso concomitante ou sequencial;

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

V - biodisponibilidade relativa: comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental;

VI - bioequivalência: demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

VII - biolote: lote utilizado na condução dos estudos clínicos apresentados na comprovação de segurança e eficácia ou nos estudos para comprovação de equivalência farmacêutica ou bioequivalência;

VIII - Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA): instrumento administrativo que atesta a adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA);

IX - 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, necessários à comercialização do produto;

X - classe estrutural básica do IFA: estrutura química básica do IFA que confere 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;

XI - 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;

XII - 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;

XIII - 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 (Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976);

XIV - dados técnicos: protocolos, guias, monografias, autorizações, votos, cartas, certificados, declarações, relatórios, laudos ou pareceres técnicos emitidos por entes nacionais ou internacionais contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA, incluindo evidências de vida real;

XV - Denominação Comum Brasileira (DCB): denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pela Anvisa (Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976);

XVI - doença emergente ou reemergente: nova condição do estado de saúde, geralmente de origem infecciosa, ou condição já conhecida que adquira ou readquira significância epidemiológica em saúde pública;

XVII - doença negligenciada: doença que não apresenta atrativos econômicos para o desenvolvimento de fármacos, ou por atingir população predominantemente de países em desenvolvimento;

XVIII - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA): conjunto de documentos administrativos e técnicos de um insumo farmacêutico ativo;

XIX - embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinada a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos;

XX - embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o medicamento;

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

XXII - embalagem secundária funcional: aquela que oferece proteção adicional ou serve para liberar a dose do produto;

XXIII - emergência em saúde pública: situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública declaradas em situações que podem ser epidemiológicas (surtos e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população;

XXIV - 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;

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

XXVI - estudo ponte: estudo realizado com a finalidade de estabelecer a correlação entre medicamentos ou populações a fim de permitir a extrapolação de dados de eficácia e segurança;

XXVII - 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.

XXVIII - experiência atual de comercialização: dados ou informações pós-comercialização sobre o medicamento proposto ou IFA, atualmente comercializado no exterior, em relação ao seu uso, efeitos terapêuticos e perfil de segurança, conforme as condições do registro vigente no país de comercialização;

XXIX - formulações proporcionais: formulações de medicamentos em que todos os componentes da formulação estão exatamente na mesma proporção em todas as diferentes concentrações ou a razão entre os excipientes e o peso total da formulação estejam dentro dos limites para alteração moderada de excipientes, estabelecidos na legislação específica vigente para o pós-registro de medicamentos;

XXX - 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;

XXXI - Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) análogo: IFA com classe estrutural básica comum a outro IFA em que um ou mais átomos ou grupos funcionais tenham sido substituídos, incluindo bases livres, sais, ésteres, éteres, isômeros, complexos e demais derivados;

XXXII - literatura científica: meta-análises, revisões sistemáticas ou artigos científicos publicados em revista indexada contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA;

XXXIII - lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade, podendo ser necessária, para completar determinados estágios de fabricação, a divisão de um lote em vários sublotes, que depois são reunidos para formar um lote final homogêneo, e, no caso da fabricação contínua, correspondendo a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida;

XXXIV - lote piloto: lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial;

XXXV - 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 6.360, de 23 de setembro de 1976);

XXXVI - medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Lei 5.991, de 17 de dezembro de 1973);

XXXVII - medicamento de referência: produto inovador registrado na Anvisa e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa, por ocasião do registro;

XXXVIII - 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 6.360, de 23 de setembro de 1976);

XXXIX - medicamento inovador: medicamento com nova associação, nova monodroga, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, novo acondicionamento, nova indicação terapêutica ou com inovação diversa em relação a um medicamento novo já registrado no país;

XL - medicamento novo: medicamento que contenha nova molécula e observe as disposições da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996;

XLI - medicamento similar: aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, que apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica e que é equivalente ao medicamento registrado na Anvisa, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

XLII - nova molécula: novo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) ou IFA análogo considerado uma nova entidade química no país;

XLIII - número do lote: designação impressa na etiqueta de um medicamento e de produtos abrangidos pela Lei nº 6.360, de 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 6.360, de 23 de setembro de 1976);

XLIV - produto a granel: qualquer produto que tenha completado todos os estágios de processamento até, mas não incluindo, a embalagem primária, sendo os produtos estéreis em sua embalagem primária considerados produto a granel;

XLV - produto acabado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

XLVI - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel.

§1º Os medicamentos equivalentes farmacêuticos dispostos no inciso XXVII deste artigo 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.

§2º Os medicamentos equivalentes farmacêuticos dispostos no inciso XXVII deste artigo cujas formas farmacêuticas sejam de liberação modificada que requeiram 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.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A documentação deve estar instruída com os documentos exigidos nesta Resolução e na lista de verificação estipulada para cada assunto de petição, devendo ser protocolada conforme legislação específica vigente.

§1º A documentação apresentada por via impressa deve ter suas páginas numeradas.

§2º A documentação apresentada eletronicamente deve conter arquivos que permitam a realização de busca textual, cópia, marcadores e hiperlinks que facilitem a navegação.

§3º Para medicamentos novos e inovadores, o assunto de petição a ser protocolado está previsto na Instrução Normativa - IN nº 184, de 28 de setembro de 2022, que define os assuntos para o protocolo administrativo das solicitações de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos e inovadores, e suas atualizações.

§4º Os documentos oficiais em idioma estrangeiro usados para fins de registro devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei, com exceção dos apresentados no idioma inglês ou espanhol, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 25, de 16 de junho de 2011, e suas atualizações.

Art. 5º Para efeito do disposto nesta Resolução, existindo legislação ou guias específicos, estes também devem ser atendidos e as respectivas provas devem ser apresentadas.

Art. 6º O medicamento a ser registrado deve ser enquadrado em uma das seguintes categorias regulatórias:

- I - Medicamento novo;
- II - Medicamento inovador;
- III - Medicamento genérico; ou
- IV - Medicamento similar.

Art. 7º Os medicamentos novos, inovadores e similares devem adotar nome comercial, conforme a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 59, de 10 de outubro de 2014, e suas atualizações.

Art. 8º Os medicamentos genéricos devem adotar a nomenclatura constante na lista de Denominação Comum Brasileira (DCB), conforme a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 469 de 23 de fevereiro de 2021, e suas atualizações.

Art. 9º As apresentações do medicamento a serem registradas devem ser coerentes com o regime posológico e a indicação terapêutica pretendida.

Art. 10. O solicitante do registro é responsável pela qualidade do IFA utilizado na fabricação do medicamento.

CAPÍTULO III

DOS REQUISITOS GERAIS PARA O REGISTRO

Seção I

Das Medidas Antecedentes ao Registro

Art. 11. Os ensaios clínicos de medicamentos para fins de registro devem ser planejados, conduzidos e monitorados conforme as diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC).

Parágrafo único. Os ensaios clínicos de medicamentos conduzidos, todo ou em parte, no Brasil para fins de registro de medicamentos devem atender ao disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, e suas atualizações.

Art. 12. O solicitante do registro deve solicitar à Farmacopeia Brasileira a inclusão do IFA e dos excipientes na lista da DCB, caso eles ainda não estejam presentes na lista.

Art. 13. Quando necessário, poderá ser solicitada audiência ou encaminhado protocolo para discussão da via de desenvolvimento, do enquadramento mais adequado, ou das provas de segurança, eficácia e qualidade previamente à solicitação de registro.

Parágrafo único. Os encaminhamentos definidos nas discussões prévias à solicitação de registro previstas no caput deste artigo não garantem o registro do medicamento proposto, que somente será concedido mediante a análise e aprovação dos resultados do(s) estudo(s) e demais requisitos técnicos e legais exigidos pela legislação específica vigente.

Seção II

Da Documentação Administrativa

Art. 14. O pedido de registro de medicamento nos termos desta Resolução deve ser individualizado por forma farmacêutica.

§1º Para os medicamentos genéricos e similares em que as diferentes concentrações para a mesma forma farmacêutica tiverem diferentes medicamentos de referência eleitos, o peticionamento de todas as concentrações deve ser realizado em processo único.

§2º Pode ser aceito pedido de registro de medicamento novo ou inovador contendo diferentes formas farmacêuticas em uma mesma apresentação comercial mediante demonstração de racional clínico cientificamente embasado.

Art. 15. Todas as petições protocoladas devem 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, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2006, e suas atualizações;

III - modelo de texto de bula, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, e suas atualizações;

IV - layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, e suas atualizações;

V - 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, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 497, de 20 de maio de 2021, e suas atualizações;

VI - Relatório Técnico (RT);

VII - histórico das interações com a Anvisa durante a fase antecedente ao registro (audiências, reuniões, comunicações por meio dos canais de atendimento, respostas a protocolos), em ordem cronológica, incluindo:

a) eventuais compromissos assumidos pela empresa junto à Anvisa, citando a localização do cumprimento de cada compromisso no dossiê;

b) cópias dos registros das interações; e

c) interações com outras entidades que sejam julgadas relevantes pelo solicitante para a análise do registro.

§1º Além dos documentos listados no caput deste artigo, no caso de produtos importados, devem ser apresentados também:

I - Certificado de Registro de Medicamento, ou documento equivalente, do país de origem ou, na ausência, de país onde o medicamento é comercializado;

II - Situação regulatória do medicamento em outros países, contendo a relação daqueles em que é autorizado e a respectiva condição, incluindo eventuais compromissos assumidos junto a outras autoridades reguladoras quanto à apresentação de dados complementares de qualidade, segurança, eficácia, farmacologia clínica ou toxicologia não clínica; e

III - informação quanto à fase do medicamento a importar (produto acabado, produto a granel ou na embalagem primária).

§2º Para os produtos intermediários pode ser apresentado documento de comprovação de boas práticas de fabricação emitido pela Anvisa ou órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.

§3º A ausência do Certificado de Registro de Medicamento ou do CBPF válido não impede a submissão do pedido de registro, mas impede sua aprovação.

§4º Para fins de comprovação do disposto no inciso I do §1º deste artigo, considera-se o medicamento como produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, na mesma forma farmacêutica, via de administração e a concentração dentro da faixa terapêutica solicitada para o registro no Brasil.

Seção III

Da Documentação Técnica da Qualidade

Subseção I

Do Insumo Farmacêutico Ativo

Art. 16. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deve apresentar as seguintes informações referentes ao IFA:

I - carta do detentor do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do DIFA como parte da análise do medicamento objeto da petição de registro;

II - declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida;

III - número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA;

IV - quando houver restrição de confidencialidade do DIFA, declaração do responsável técnico do solicitante de registro ou pessoa por ele designada de que o solicitante do registro tem posse da parte aberta;

V - para IFA estéril, descrição e validação do processo de esterilização do IFA, quando não realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA; e

VI - descrição das etapas físicas (micronização, moagem, tamização, liofilização), quando não realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA.

§1º Cabe ao solicitante de registro avaliar a adequabilidade da especificação do IFA à dose máxima diária, via de administração e forma farmacêutica do medicamento objeto do registro.

§2º A concessão de registro do medicamento é condicionada ao CBPF de IFA e CADIFA válidos.

§3º Caso o detentor do DIFA já disponha de CADIFA, o solicitante de registro deve apresentar, em substituição à documentação do inciso I, cópia da CADIFA, com a declaração de acesso preenchida pelo detentor do DIFA em nome do solicitante do registro do medicamento.

§4º Para IFA que não se enquadra no escopo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA e a CADIFA, em substituição aos documentos solicitados no caput deste artigo, deve ser apresentada documentação requerida em legislação específica vigente, conforme aplicável.

§5º Para os fins do disposto no inciso II do caput deste artigo, a declaração deve ser baseada em auditoria de Boas Práticas de Fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.

Subseção II

Do Medicamento

Art. 17. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deve apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I - 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 na formulação; e

e) justificativa no caso de excesso de ativo.

II - 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 Farmacopeia 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.

III - 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.

IV - 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.

V - 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.

VI - 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.

VII - sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações;

VIII - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações; e

IX - 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 Em cumprimento à alínea "b" do inciso I do caput deste artigo, na hipótese de associações, deve-se apresentar discussão sobre a compatibilidade entre os ativos e entre estes e os excipientes.

§2º Em cumprimento ao inciso I do caput deste artigo, para os medicamentos genéricos e similares deve ser enviado o relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente.

§3º Em cumprimento à alínea "a" do inciso II do caput deste artigo, 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.

§4º As informações explicitadas nos incisos II e III do caput deste artigo e suas alíneas devem ser apresentadas conforme disposto no Anexo I desta Resolução.

§5º Em cumprimento à alínea "a" do inciso III do caput deste artigo, nos casos em que a solicitação de registro se referir a mais de uma concentração, o dossiê de produção deve 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 o mesmo processo produtivo.

§6º Em cumprimento à alínea "c" do inciso IV do caput deste artigo, deve ser enviada justificativa das especificações e dos métodos analíticos com as respectivas validações para IFA não farmacopeico.

§7º Em cumprimento ao inciso V do caput deste artigo, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendem 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.

§8º Em cumprimento ao inciso VIII do caput deste artigo, deve ser apresentado o respectivo número de registro para solução diluente/reconstituente que acompanhar o medicamento a ser registrado.

§9º Em cumprimento ao inciso VIII do caput deste artigo, na hipótese de a solução diluente/reconstituente não ter sido registrada na Anvisa, a empresa deve apresentar documentação conforme legislação específica vigente.

§10. Em cumprimento ao inciso VIII do caput deste artigo, o acessório deve obrigatoriamente estar em quantidade e graduação adequadas considerando sua posologia, quando aplicável.

§11. Com relação ao prazo de validade disposto na alínea "a" do inciso IX do caput deste artigo, no caso do produto a granel importado, o prazo deve 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.

Art. 18. O tamanho de lote a ser registrado é 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 deve ter como referência o tamanho de lote utilizado para comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

§2º É 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.

§3º O tamanho de lote a ser considerado para aprovação do registro de medicamento novo deve ser aquele referente ao tamanho de lote utilizado para comprovação de segurança e eficácia.

§4º 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. 19. 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), deve 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 deve ser apresentado o estudo acelerado completo e o de longa duração em andamento.

Seção IV

Da Documentação Técnica de Segurança e Eficácia para Medicamentos Novos e Inovadores

Art. 20. Para comprovação da segurança e da eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores deve ser apresentado:

I - evidências não clínicas e clínicas que contenham minimamente:

- a) caracterização não clínica farmacológica e toxicológica; e
- b) caracterização clínica biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e eficácia.

II - racional clínico de desenvolvimento do medicamento, apresentando o embasamento científico do programa de desenvolvimento conduzido e uma discussão das inovações do medicamento proposto para registro frente às opções terapêuticas já registradas;

III - contextualização da condição clínica à qual o produto se destina, incluindo as opções terapêuticas existentes no Brasil, discussão da prática clínica e dados epidemiológicos nacionais, quando disponíveis;

IV - avaliação da relação benefício-risco, com uma análise crítica integrada para o medicamento proposto nas condições de uso pleiteadas, considerando os dados de segurança e eficácia apresentados; e

V - Plano de Gerenciamento de Risco, elaborado de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, e suas atualizações.

Parágrafo único. A documentação descrita no inciso I do caput deste artigo deve ser elaborada com dados obtidos pela via de desenvolvimento completo ou pela via de desenvolvimento abreviado, conforme guias específicos.

Art. 21. Para o registro de medicamento contendo a combinação de dois ou mais IFAs, além do disposto no art. 20, devem ser apresentadas ainda:

I - evidência da relevância clínica da função de cada um dos IFAs na indicação clínica pleiteada para a associação;

II - informações acerca das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os IFAs que compõem a associação; e

III - justificativa técnica com o racional clínico e farmacológico da associação que demonstre:

a) aumento na segurança ou eficácia do(s) IFA(s) da associação, devido à atividade farmacológica aditiva ou sinérgica ou por redução de resistência;

b) minimização do potencial de abuso;

c) melhora da biodisponibilidade do IFA principal; ou

d) simplificação do regime terapêutico.

§1º Pode ser aceito registro de medicamento contendo a combinação de dois ou mais IFAs em associação em doses fixas ou em kit.

§2º O registro de associação na forma de kit será permitido apenas quando houver claro benefício terapêutico da associação e for farmacotecnicamente justificada a impossibilidade de se registrar uma associação em doses fixas em qualquer forma farmacêutica.

Art. 22. A documentação de segurança e eficácia do medicamento deve conter todas as informações clínicas disponíveis, favoráveis e desfavoráveis ao medicamento que se pretende registrar, e as referências bibliográficas utilizadas.

Art. 23. Caso o medicamento proposto para registro seja comercializado em outros países, deve ser apresentado junto ao pedido de registro relatório periódico de avaliação benefício-risco atualizado do medicamento.

Art. 24. Os documentos apresentados para comprovação de segurança e eficácia devem ser elaborados em conformidade com guias nacionais ou, na ausência destes, guias internacionais de autoridades reguladoras com requerimentos técnicos semelhantes aos adotados pela Anvisa.

Subseção I

Da Via de Desenvolvimento Completo

Art. 25. A via de desenvolvimento completo se aplica ao pedido de registro de medicamento novo ou inovador em que as informações necessárias para a comprovação da segurança e da eficácia do medicamento proposto para registro provém de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante e para os quais devem ser apresentados os relatórios completos.

§1º O solicitante do registro deve ter acesso aos dados brutos dos estudos apresentados.

§2º A Anvisa pode, a seu critério, solicitar à empresa os dados brutos ou realizar inspeções para verificar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas na condução dos estudos apresentados para subsidiar o registro do medicamento.

Art. 26. O registro de medicamento novo deve ser submetido pela via de desenvolvimento completo, podendo ser aceita a via de desenvolvimento abreviado nas seguintes situações:

I - medicamento para condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida;

II - medicamento usado em emergências em saúde pública;

III - medicamento para doenças raras, negligenciada, emergente ou reemergente;

IV - medicamento sob prescrição registrado e comercializado há mais de 10 anos em autoridades reguladoras com requerimentos técnicos semelhantes aos adotados pela Anvisa;

V - medicamento com IFA análogo ao IFA de um medicamento já registrado, nos casos em que seja demonstrado pelo solicitante do registro que não existem diferenças significativas no perfil de segurança e eficácia entre o medicamento que está sendo proposto para registro e o medicamento já registrado que inviabilizem o uso dos dados já existentes ou, no caso de eventuais diferenças, que estas sejam devidamente justificadas e cientificamente embasadas de modo a viabilizar a utilização dos dados já existentes; ou

VI - medicamento com IFA de medicamento previamente registrado no país mas com registro não mais válido.

§1º Para aceitação da via de desenvolvimento abreviado nos termos do caput deste artigo, é necessária a comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido do IFA no exterior sob condições similares de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança.

§2º Caso a invalidade do registro nos termos do inciso VI deste artigo decorra de deficiências de segurança e eficácia, estas deverão ser tecnicamente sanadas.

Subseção II

Da Via de Desenvolvimento Abreviado

Art. 27. A via de desenvolvimento abreviado se aplica ao pedido de registro de medicamento novo ou inovador em que parte das informações necessárias para a comprovação da segurança e da eficácia do medicamento provém de estudos não conduzidos pelo ou para o solicitante.

§1º Para as submissões de registro pela via de desenvolvimento abreviado, deve ser apresentado racional científico para justificar a opção por esta via em substituição ao desenvolvimento completo.

§2º Nos casos em que os estudos apresentados para comprovação de segurança e eficácia tenham sido conduzidos pelo solicitante do registro ou a seu pedido, devem ser apresentados os relatórios completos dos estudos e o solicitante deve ter acesso aos dados brutos dos estudos apresentados.

§3º Para os casos previstos no § 2º deste artigo, a Anvisa pode, a seu critério, solicitar à empresa os dados brutos dos estudos apresentados ou realizar inspeções para verificar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas na condução dos estudos apresentados para subsidiar o registro do medicamento.

Art. 28. Para solicitação de registro pela via de desenvolvimento abreviado podem ser aceitas como evidências para comprovação de segurança e eficácia:

- I - estudos clínicos;
- II - estudos não clínicos;
- III - estudos ponte;
- IV - literatura científica; ou
- V - dados técnicos.

§1º Nos casos em que as evidências apresentadas para subsidiar a segurança e a eficácia não sejam provenientes de estudos conduzidos com o medicamento proposto para registro, devem ser apresentados estudos ponte que permitam a extrapolação dessas evidências para o medicamento que está sendo proposto para registro.

§2º Nos casos em que as evidências principais de segurança e eficácia sejam baseadas em dados provenientes da literatura científica ou dados técnicos, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e um medicamento comparador, além de comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido do IFA no exterior sob condições similares de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança.

§3º A aceitabilidade de submissões baseadas em literatura científica e dados técnicos será avaliada conforme as características de cada submissão, considerando a necessidade de condução de estudos clínicos confirmatórios, a classe terapêutica e o risco sanitário do medicamento proposto para registro.

§4º O medicamento comparador a ser utilizado nos estudos ponte deve possuir eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto à autoridade sanitária competente, podendo ser o medicamento de referência nacional ou outro acordado com a Anvisa.

Art. 29. Os estudos de biodisponibilidade relativa e testes de bioequivalência apresentados como prova principal de segurança e eficácia ou como estudos ponte que subsidiem o registro de medicamento novo ou inovador devem atender os requerimentos previstos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022 e na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 749, de 5 de setembro de 2022, e suas atualizações.

§1º Nos casos em que estudos de biodisponibilidade relativa sejam conduzidos para demonstrar diferenças intencionais nos parâmetros farmacocinéticos entre o medicamento proposto e o medicamento comparador, devem ser apresentados o racional científico e dados complementares para a comprovação da segurança e da eficácia do medicamento proposto para registro.

§2º Os estudos de interação farmacocinética que embasem o registro de associações, conforme previsto no inciso II do art. 21, devem atender os requerimentos previstos em legislação específica vigente.

CAPÍTULO IV

SIMILAR

Art. 30. 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 I

Dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução

Art. 31. A solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação citada nas Seções II e III do Capítulo III, deve estar acompanhada de certificado de equivalência farmacêutica, certificado de perfil de dissolução e relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente.

Parágrafo único. O disposto no caput deste artigo não se aplica caso a fabricação do medicamento genérico ou similar e do medicamento de referência seja realizada em um mesmo local de fabricação, com formulação, processo de produção e equipamentos idênticos.

Seção II

Dos Estudos de Bioequivalência

Art. 32. Para a solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação citada nas Seções II e III do Capítulo III, devem ser protocolados os estudos de bioequivalência ou testes de bioisenção de acordo com as orientações disponíveis na página eletrônica da Anvisa.

Art. 33. O estudo de bioequivalência ou testes para a bioisenção devem ser realizados, obrigatoriamente, com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

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

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 34. A Anvisa pode, a seu critério e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia, segurança e qualidade do medicamento proposto para registro.

Parágrafo único. A exigência de provas adicionais ou de novos estudos pode ocorrer mesmo após a concessão do registro.

Art. 35. Não será aceita solicitação de registro de medicamento na categoria de medicamento novo ou inovador para medicamentos passíveis de enquadramento como medicamento genérico ou similar.

§1º O disposto no caput deste artigo não se aplica aos casos em que o medicamento já registrado tenha sido submetido pela via de desenvolvimento abreviado e o medicamento proposto tenha sido gerador das evidências de eficácia e segurança referenciadas no desenvolvimento do medicamento já registrado.

§2º Pode ser concedido o registro na categoria de medicamento inovador nos casos em que a solicitação de registro como medicamento novo ou inovador de medicamento com os mesmos IFAs, mesma forma farmacêutica, mesma concentração e mesmas indicações terapêuticas seja protocolada antes da publicação do registro de outro medicamento com as mesmas características, e que as provas de segurança, eficácia e qualidade sejam apresentadas conforme este requerimento técnico.

§3º Nos casos em que o desenvolvimento do medicamento tenha sido conduzido pelas vias de desenvolvimento de medicamento novo ou inovador, nos termos da Seção IV do Capítulo III desta Resolução, mas a solicitação de registro seja protocolada após a publicação do registro de outro medicamento com os mesmos IFAs, mesma forma farmacêutica, mesma concentração e mesmas indicações terapêuticas, considerando que as provas de segurança, eficácia e qualidade sejam apresentadas conforme este requerimento técnico, pode ser concedido o registro na categoria de medicamento similar, desde que provas de equivalência ao medicamento de referência sejam apresentadas em até 24 meses.

Art. 36. A empresa detentora do registro ou fabricante do medicamento pode ser inspecionada para verificação in loco de dados e informações da petição de concessão do registro, a critério da Anvisa.

Art. 37. A Anvisa estabelecerá a gradação de inovação dos medicamentos inovadores em instrumento normativo específico

Art. 38. 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, administrativa e penal cabíveis.

Art. 39. As petições de concessão de registro de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares protocoladas antes da data de vigência desta Resolução, ou que já se encontram em análise na Anvisa, serão analisadas conforme as Resoluções vigentes à época do protocolo.

Parágrafo único. As petições que atendam os requisitos desta Resolução e protocoladas anteriormente à sua vigência poderão ser avaliadas nos termos desta Resolução.

Art. 40. Para os medicamentos em desenvolvimento na data de entrada em vigor desta Resolução, será aceito o desenvolvimento previamente acordado, conforme o prazo definido no instrumento de formalização do acordo.

Art. 41. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 248, de 28 de dezembro de 2017, Seção 1, pág. 84.

Art. 42. Esta Resolução entra em vigor em 1º de novembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

ANEXO I

RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

1. Tamanho de lote industrial a ser aprovado no registro, conforme Parágrafos do Art. 18.
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.
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.