

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Registro de medicamentos
genéricos, novos e similares:
Tecnologia Farmacêutica

7ª. edição

Brasília, 10 de abril de 2018

Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos

Ronaldo Lucio Ponciano Gomes

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Varley Dias Sousa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. ESCOPO.....	2
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	2
3.1. REGISTRO.....	2
3.2. INSTRUÇÃO PROCESSUAL.....	7
3.3. CONTROLE DE QUALIDADE DE ATIVO, EXCIPIENTES E PRODUTO ACABADO	8
3.4. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA.....	11
3.5. ESTUDO DE ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE.....	11
3.6. MÉTODO DE DISSOLUÇÃO	13
3.7. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA).....	16
3.8. FORMULAÇÃO.....	17
3.9. DOSSIÊS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	20
3.10. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.....	22
3.11. ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	23
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	23
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	26

1. INTRODUÇÃO

O registro de medicamento é o ato por meio do qual a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autoriza a sua comercialização, mediante a avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a sua eficácia, segurança e qualidade destes produtos.

Registrar medicamentos é atribuição da Gerência-Geral de Medicamentos - GGMed. A análise da documentação referente à Tecnologia Farmacêutica de um processo de registro de medicamento novo, genérico ou similar é atribuição da Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos - GRMed.

O registro de medicamentos novos, genéricos e similares é atualmente regulamentado pela RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, cuja vigência se iniciou em 28/12/2017. Perguntas e Respostas específicas sobre a norma estão publicadas no portal da Anvisa, em Perguntas Frequentes > [Medicamentos](#). Além dessa, diversas [outras normas e guias são utilizados para o registro de medicamentos](#).

Os questionamentos apresentados pelo setor regulado à GRMed através dos canais de comunicação, especialmente o “Anvisa Atende” e o conteúdo de exigências exaradas foram utilizados para a construção deste Perguntas e Respostas sobre a Tecnologia Farmacêutica de processos de registro de medicamentos genéricos, novos e similares. A publicação desta orientação encontra-se dentro do projeto sistemático para aprimorar as ações de melhoria regulatória.

2. ESCOPO

Este documento tem o objetivo de orientar o setor regulado, quanto ao conteúdo da documentação de Tecnologia Farmacêutica de petições de registro de medicamentos novos, genéricos e similares.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. REGISTRO

3.1.1. É possível registrar um medicamento genérico/similar com diferente grau de hidratação ou forma polimórfica do medicamento de referência?

Sim. É possível registrar um medicamento similar/genérico com diferente forma polimórfica do medicamento de referência, o que se refere às formas cristalinas, amorfas e hidratos.

Diferentes formas polimórficas têm diferente estrutura interna no estado sólido, mas a mesma estrutura química, sendo, portanto, o mesmo sal ou éster.

Portanto, a utilização de diferente forma polimórfica no medicamento genérico/similar é possível, desde que devidamente comprovado que o medicamento é estável e equivalente terapêutico ao medicamento de referência, com estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

No caso de água de hidratação, devem ser realizados os cálculos para que o produto acabado tenha exatamente a concentração do princípio ativo que o medicamento de referência.

Quanto à solvatos e cocristais, consultar a Nota Técnica nº 2/2017-GGMED/ANVISA, que trata de registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo.

3.1.2. É possível registrar um medicamento genérico/similar sem diluente, se o medicamento de referência o possui?

Quando o diluente do medicamento de referência se tratar meramente de soluções parenterais comumente disponíveis, como água, solução fisiológica e glicose, é possível registrar o medicamento genérico/similar sem o diluente. Caso contrário, o medicamento genérico/similar deverá conter o diluente específico para administração do medicamento.

3.1.3. É permitido registrar um medicamento genérico/similar pó liofilizado, se o medicamento de referência é pó estéril, e vice-versa?

Sim.

3.1.4. É permitido registrar um medicamento genérico/similar comprimido simples, se o medicamento de referência é comprimido revestido, e vice-versa?

Sim, desde que o revestimento não controle a liberação da substância ativa, conforme disposto na RDC nº 31/2010:

Art. 4º O Estudo de Equivalência Farmacêutica pode ser realizado com medicamentos que se apresentem na forma de comprimido revestido/drágea, cujo Medicamento de Referência seja comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não controle a liberação da substância ativa.

3.1.5. Quais são os requisitos para registro caso etapa(s) de produção ou toda a fabricação do medicamento seja realizada por empresa terceira no território nacional?

Inicialmente, é importante esclarecer que somente empresas fabricantes e importadoras – conforme atividades autorizadas em sua Autorização de Funcionamento – podem pleitear registro de medicamento junto a Anvisa.

Dito isso, os requisitos para a empresa peticionante e terceira estão resumidos na tabela abaixo:

Terceirização	Empresa peticionante de registro	Empresa terceira
Etapas de produção (1) OBS: Ambas as empresas são consideradas fabricantes.	• CBPF para a linha do produto objeto de terceirização de forma a cobrir as etapas que serão realizadas pela peticionante;	• CBPF válido para a linha de produção/forma farmacêutica do produto.

	<ul style="list-style-type: none"> • Responsável pela liberação do produto para o mercado. 	
Fabricação completa (2) OBS: A fabricante é a empresa terceira.	<ul style="list-style-type: none"> • Autorização de Funcionamento com a atividade "Fabricar"; • Responsável pela liberação do produto para o mercado. 	<ul style="list-style-type: none"> • CBPF válido para a linha de produção/ forma farmacêutica do produto (RE nº 124/2004); • Deve realizar o Controle de Qualidade do medicamento.

(1) Definição de produção segundo a RDC nº 17/2010: "todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado".

(2) Definição de fabricação segundo a RDC nº 17/2010: "todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados".

Os demais requisitos da RDC nº 25/2007 e RDC nº 17/2010 também deverão ser atendidos.

A empresa deverá enviar no processo de registro a cópia da notificação de terceirização para o produto acabado, conforme RDC nº 25/2007.

Quanto aos requisitos nos casos de petições clones, a empresa deverá observar a RDC nº 31/2014 e, em caso de dúvidas, consultar a Coordenação de Bula, Rotulagem e Medicamentos Clones – CBREM.

3.1.6. Quais são os requisitos para obtenção de registro de um produto importado a granel?

Além da documentação específica para medicamentos importados prevista na RDC nº 200/2017 (art. 24, § 10), deverão ser atendidos (e, se aplicável, apresentados) os seguintes requisitos:

Empresa peticionante de registro (importadora)	Empresa fabricante internacional
<ul style="list-style-type: none"> • Ter Autorização de Funcionamento com a atividade "Importar" e "Fabricar"; • Garantir a qualidade do medicamento (RDC nº 10/2011); • Apresentar provas de acordo com a norma de pós-registro vigente referente à inclusão de local de embalagem e RDC nº 17/2010 (estudos de holding time, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> • CBPF válido para a linha de produção/forma farmacêutica do produto; • Apresentar Comprovação de registro no país de origem (Art. 18 da Lei nº 6.360/1976).

3.1.7. No caso de uma petição de registro de medicamento genérico/similar que se encontra na fila de análise e refere-se a um produto agora considerado como de notificação simplificada, nos termos da RDC nº 107/2016, qual deve ser a conduta por parte da requerente?

A partir de 1º de janeiro de 2017, as empresas deverão notificar os medicamentos incluídos na lista por meio do sistema eletrônico e solicitar a desistência a pedido dos processos de registro que aguardam na fila de medicamentos similares e genéricos, por meio de peticionamento específico. Caso, até 1º de janeiro de 2017, o registro de

medicamento genérico/similar não tenha sido concedido, a solicitação de registro será encerrada pela GRMED.

3.1.8. É possível registrar um medicamento genérico ou similar com diferente quantidade de pó por frasco (para reconstituição) comparada à do medicamento de referência?

Sim, desde que o medicamento genérico/ similar atenda aos seguintes requisitos: I - apresente a mesma concentração final após diluição e preparo que o medicamento de referência; II – tenha a mesma indicação; III – não haja diferença qualitativa entre as apresentações da formulação teste; IV – seja mantida a mesma posologia (incluindo diluentes) e V – haja racionalidade na nova apresentação proposta. Destacamos, por fim, que a forma de preparo (reconstituição) do medicamento genérico deve ser devidamente detalhada na bula.

3.1.9. É possível solicitar ou obter registro de uma petição de registro de medicamento genérico, similar ou inovador cujo medicamento de referência esteja em avaliação?

A análise de tecnologia farmacêutica será sobrestada até a análise e decisão final da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança – GESEF ou Coordenação de Equivalência Terapêutica – CETER. Dessa forma, a análise e aprovação ficarão condicionadas ao retorno do medicamento utilizado como comparador à Lista de Medicamento de Referência.

A empresa que já iniciou ou concluiu os estudos de equivalência e/ou bioequivalência (etapa clínica) com o medicamento de referência eleito anteriormente à publicação da lista e que atualmente se encontra em avaliação, caso deseje, poderá protocolar o registro do medicamento, porém são de inteira responsabilidade da petionária os riscos do protocolo de um estudo comparativo com um medicamento que não seja o de referência. A avaliação está condicionada à data de análise da petição, levando em consideração as definições da Anvisa em relação ao medicamento de referência.

Para aqueles estudos de equivalência ou bioequivalência ainda não iniciados com medicamentos de referência que se encontram em avaliação, recomenda-se aguardar a definição da Anvisa quanto a essa avaliação para o início e conclusão dos estudos.

3.1.10. Poderá ser aceito estudo comparativo realizado com medicamento de referência que tenha sido excluído da Lista de Medicamentos de Referência em virtude do seu registro ter sido cancelado a pedido da própria empresa e que não esteja relacionado a falhas relativas à segurança, à eficácia ou à qualidade, nos termos do inciso I do art. 13 da RDC nº 35/2012?

Sim. Se o cancelamento tiver sido solicitado pela própria empresa e desde que não esteja relacionado a falhas relativas à segurança, à eficácia ou à qualidade, poderão ser aceitos os estudos comparativos realizados com medicamentos de referência eleitos à época da condução dos estudos.

A empresa deverá entrar em contato com a ANVISA, através do canal Anvisa Atende (direcionando a solicitação à Comissão de Medicamentos de Referência da GGMed), para verificar se o cancelamento irá inviabilizar a aceitação do estudo realizado, no caso

de exclusão do medicamento da lista de referência, baseada no inciso I do art. 13 da RDC nº 35/2012.

Para os casos de cancelamento que não se enquadram nos critérios acima, o estudo não será aceito. Assim que for eleito novo medicamento de referência, é de responsabilidade da empresa aditar os estudos comparativos necessários entre o medicamento objeto de registro e o novo medicamento de referência. Caso a empresa não protocole novos estudos comparativos, o pedido de registro será indeferido no momento da análise do processo.

3.1.11. Os estudos comparativos realizados com medicamento de referência excluído da lista de referência por caducidade do seu registro, por seu registro não ter sido renovado ou por ausência de comercialização (incisos II e IV do art. 13 da RDC nº 35/2012) podem ser aceitos para fins de registro?

Sim, desde que os estudos tenham sido realizados com medicamentos de referência eleitos à época da condução dos estudos com base no art. 15 da RDC nº 35/2012. Esse procedimento pode ser estendido aos casos de exclusão baseados nos itens 2a e 2b da Nota Técnica 46/2013-GGMED/ANVISA (indisponíveis para comercialização ou em quantidade limitada para compra) por não estarem relacionadas a falhas relativas à segurança, à eficácia ou à qualidade do medicamento de referência.

3.1.12. E quanto às petições de registro cujos estudos tenham sido realizados com medicamento de referência que foi excluído da lista de referência por falhas na segurança, à eficácia ou à qualidade do produto (inciso III do art. 13 da RDC nº 35/2012)?

Os estudos que utilizaram o medicamento excluído como comparador não serão aceitos, conforme disposto no art. 14 da RDC nº 35/2012.

Caso já tenha sido eleito um novo medicamento de referência, serão solicitados novos estudos comparativos frente o novo medicamento de referência. Caso não tenha sido eleito um novo medicamento de referência, será avaliado caso-a-caso.

Assim que for eleito novo medicamento de referência, é de responsabilidade da empresa aditar os estudos comparativos necessários entre o medicamento objeto de registro e o novo medicamento de referência. Caso a empresa não protocole novos estudos comparativos, o pedido de registro será indeferido no momento da análise do processo.

3.1.13. Poderão ser registrados como genérico ou similar produtos cujos medicamentos de referência tenham sido excluídos da lista de referência nos termos da nota técnica nº 238-2014 GGMED/ANVISA (associações contendo extratos vegetais, fitofármacos e fármacos utilizados como contraste da Lista de Medicamentos de Referência) e Resolução - RDC 5, de 30 de janeiro de 2015 (dispõe sobre regra de transição de lágrimas artificiais e ou lubrificantes oculares da categoria de produtos para a saúde para a categoria de medicamentos)?

Não, com base no artigo 20 da RDC nº 200/2017. Tais pedidos deverão ser adequados conforme a categoria regulatória apropriada e sujeitos a complementação da taxa, se for o caso.

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.

3.2. INSTRUÇÃO PROCESSUAL

3.2.1. Na documentação de registro, é obrigatória a tradução de documentos emitidos em idiomas estrangeiros?

Os documentos oficiais em idioma estrangeiro expedidos por autoridades sanitárias devem ser acompanhados de tradução juramentada (Art. 6º, RDC nº 200/2017).

Quanto aos demais documentos, se apresentados nos idiomas espanhol ou inglês, estão dispensados de tal exigência (§1º, Art. 4º, RDC nº 25/2011, alterado pela RDC nº 50/2013).

Para os demais idiomas, deve ser apresentada, juntamente com o documento original, a respectiva tradução ou a versão para um dos idiomas permitidos. No entanto, caso surjam dúvidas durante a análise técnica da documentação apresentada, poderá ser solicitada a tradução para o português. No caso de dossiês de produção e controle de qualidade, recomenda-se que todos os lotes sejam traduzidos/ vertidos, em virtude de notas ou informações específicas de cada lote.

De acordo com o §3º do Art. 4º, “na ausência de norma específica que exija a tradução na versão juramentada, poderá ser aceita tradução livre” (RDC nº 25/2011, alterado pela RDC nº 50/2013).

3.2.2. Para os processos submetidos na vigência da RDC nº 200/2017, há limite no número de fabricantes de fármacos?

A RDC não limita o número de fabricantes de fármaco do medicamento.

3.2.3. O parágrafo único do artigo 21 da RDC nº 200/2017 dispõe que “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”, dessa forma, a individualização dos processos deve ser feita pela forma

farmacêutica, tendo ou não os mesmos medicamentos de referência eleitos para cada concentração?

Sim. O parágrafo tem por objetivo deixar claro que estes casos devem ser protocolados no mesmo processo.

3.2.4. É obrigatório o envio da comprovação de registro no país de origem uma vez que não está prevista na RDC nº 200/2017?

Sim, a comprovação do registro permanece necessária para o registro, conforme art. 18 da Lei nº 6360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências:

Art. 18. O registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos de procedência estrangeira dependerá, além das condições, das exigências e dos procedimentos previstos nesta Lei e seu regulamento, da comprovação de que já é registrado no país de origem.

§ 1º Na impossibilidade do cumprimento do disposto no caput deste artigo, 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Informamos, por fim, que a ausência da comprovação de registro não impedirá a submissão do pedido de registro, porém, após a finalização da análise ou após os prazos cabíveis de exigência, caso o documento permaneça como pendência, ensejará o indeferimento.

3.2.5. Para os processos submetidos na vigência da RDC nº 200/2017, é necessário apresentar a ordem de fabricação completa de 3 lotes de cada concentração?

A RDC nº 200/2017 preconiza o envio da ordem de fabricação completa de um lote (art. 24, IV, a, e Anexo I), preferencialmente o do biolote. No caso de medicamentos com mais de uma concentração, deverá ser apresentado dossiê de produção 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 (art. 24, §8º).

Para os outros 2 lotes, a RDC nº 200/2017 (Anexo I) preconiza o envio das fichas de pesagem, cálculo de rendimento e certificados de análise dos lotes.

3.3. CONTROLE DE QUALIDADE DE ATIVO, EXCIPIENTES E PRODUTO ACABADO

3.3.1. Como devem ser descritas as especificações de testes? É aceitável que o resultado seja “conforme” no laudo de controle de qualidade?

As especificações dos testes devem estar detalhadas, geralmente não sendo aceitável utilizar expressões como “passa o teste”, “de acordo” ou “conforme”.

Nos resultados de laudo de controle de qualidade, tais termos são aceitáveis apenas para especificações qualitativas.

Quando quantificáveis, os resultados devem ser descritos como grandezas numéricas em unidades preconizadas pelos compêndios oficiais ou pelo Sistema Internacional de Medidas.

3.3.2. Posso adotar mais de uma farmacopeia para o controle de qualidade de ativo, excipiente e produto acabado?

Não é permitida a adoção mista ou incompleta de monografias farmacopeicas para um ativo, excipiente ou produto acabado. Portanto, uma vez que uma farmacopeia é utilizada como referência para o controle de qualidade de um princípio ativo, excipiente ou produto acabado, todos os testes preconizados neste compêndio devem ser realizados.

Contudo, uma vez adotada uma farmacopeia reconhecida pela Agência na íntegra, é permitida a complementação de um ou mais testes, utilizando outra farmacopeia.

Alterações ou substituições de metodologia devem ser justificadas tecnicamente.

A lista de farmacopeias reconhecidas pela Anvisa está publicada na RDC nº 37/2009.

3.3.3. Caso seja adotado um método farmacopeico no controle de qualidade, é necessária a apresentação da validação?

Conforme RDC nº 166/2017:

Art. 7º Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial.

Parágrafo único. O disposto no caput exclui métodos gerais compendiais básicos como medida de pH, perda por secagem, cinzas sulfatadas, umidade, desintegração, entre outros, e os métodos analíticos descritos em monografias individuais compendiais de insumos farmacêuticos não ativos.

Art. 8º A validação parcial deve avaliar, pelo menos, os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade.

§ 1º No caso de métodos analíticos destinados à quantificação de impurezas, a validação parcial deve incluir o limite de quantificação.

§ 2º No caso de ensaio limite, em substituição aos parâmetros do caput, devem ser avaliados os parâmetros de seletividade e de limite de detecção.

Recomenda-se também a leitura do capítulo geral <1226> da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) e o documento Perguntas e Respostas sobre a RDC nº 166/2017 e Guia nº 10/2017.

3.3.4. O que deve ser apresentado caso a empresa adote para ativo ou produto acabado um método interno ou farmacopeico alterado?

Deve ser apresentada justificativa técnica (com dados comprobatórios, se aplicável), as especificações, método e validação (protocolo e relatório).

É importante ressaltar que não devem ser suprimidos testes previstos em farmacopeia, nem adotadas especificações menos rigorosas.

3.3.5. Qual documentação de controle de qualidade deve ser apresentada pelo importador, para fins de registro?

Devem ser encaminhadas as especificações, metodologia e laudo analítico de controle de qualidade de todas as concentrações, juntamente com as respectivas validações realizados pelo importador (art. 24, § 10, da RDC nº 200/2017). No caso de transferência de metodologia entre os laboratórios, deverá ser apresentada a validação parcial ou avaliação da reprodutibilidade, caso aplicável, em linha com a RDC nº 166/2017 (art. 9º).

Todas as importadoras devem possuir laboratório de controle de qualidade próprio e capacidade técnica e operacional para realizar as atividades necessárias para realização do controle de qualidade completo lote a lote, não sendo permitida a terceirização destes ensaios, salvo nos casos previstos em legislação vigente (RDC nº 10/2011 e RDC nº 25/2007).

3.3.6. Os solventes residuais devem ser pesquisados no produto acabado?

A avaliação da presença de solventes residuais se aplica a todas as matérias-primas (IFA e excipientes) e ao produto acabado. O objetivo é garantir que o medicamento ingerido contenha quantidades de solventes residuais em concentrações seguras.

Em relação ao produto acabado, os solventes residuais devem obrigatoriamente ser pesquisados quando são usados na fabricação do medicamento.

Quando não houver utilização de solventes potencialmente tóxicos na produção do medicamento, a empresa pode optar por (1) testar os solventes que podem estar presentes no medicamento ou (2) calcular os níveis de solventes no produto acabado, com base nos limites de solventes residuais de cada componente da formulação (IFA e excipientes) e dose máxima diária do medicamento e, se estiver abaixo do limite seguro recomendado em guias internacionais como ICH ou farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, apresentar justificativa/ racional para não realização do teste no produto acabado.

3.3.7. Na documentação para registro, posso apresentar controle de qualidade de matérias-primas do fabricante do medicamento, sem realizar alguns testes, baseado no disposto no Art. 297 da RDC nº 17/2010?

Não. O artigo 297 prevê a aceitação dos dados do fornecedor em substituição à realização do teste, desde que seja realizada avaliação periódica e auditorias.

Para o registro, a empresa fabricante do medicamento deve demonstrar que é capaz de realizar todos os testes com resultados adequados. Portanto, nesse momento, deve ser realizada análise completa de controle de qualidade das matérias-primas.

3.3.8. É necessário definir uma especificação de liberação diferente da estabilidade para o produto acabado?

Após avaliação crítica detalhada dos dados gerados de lotes fabricados e dos estudos de estabilidade e, dependendo das características do produto, pode ser necessário definir especificação de liberação (mais estreita) de forma a garantir que o produto atenda a todas as especificações de qualidade ao final do prazo de validade

(especificação de estabilidade). Exemplos de testes que podem requerer especificação de liberação são teor e impurezas. A empresa deverá enviar o racional utilizado no momento da submissão de registro. Entretanto, alertamos que não é permitida a definição de duas especificações (liberação e estabilidade) para testes relacionados à performance do produto, exceto se houver comprovação de que não há impacto *in vivo*.

3.4. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA

3.4.1. Há alguma exigência adicional se houver previsão de uso de colunas equivalentes no método analítico?

Caso haja previsão de uso de colunas equivalentes, a empresa deverá apresentar documentação demonstrando a equivalência entre as colunas e avaliar o uso de diferentes fabricantes ou marcas de colunas durante a realização da validação ou verificação (parâmetro robustez).

3.4.2. O que deve ser apresentado pela empresa caso sejam utilizados padrões não oficiais (padrões secundários) na validação de métodos analíticos?

Conforme art. 14, § 1º, da RDC nº 166/2017 será admitido o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes. O relatório de caracterização deve conter as informações previstas no art. 15.

Enfatizamos que os procedimentos empregados para caracterizar um padrão devem ser mais extensos que os utilizados para controle de qualidade da substância e não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado (Arts. 187 a 193 da RDC nº 17/2010).

3.4.3. É necessário realizar teste de impurezas no produto acabado, mesmo que não conste na monografia farmacopeica adotada?

Sim, pois é um parâmetro de qualidade e é característico do produto, podendo ser decorrente da rota de síntese do fármaco, da produção da formulação, da interação com o material de embalagem utilizado e armazenamento; porém, lembramos que a empresa deverá observar os prazos estipulados pela RDC 53/2015 quanto ao atendimento dos requisitos e dos critérios de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação.

Destacamos que impurezas provenientes exclusivamente da rota de síntese do princípio ativo que não são produtos de degradação podem ser controladas apenas na matéria-prima. A isenção de teste de produtos de degradação na liberação pelo Controle de Qualidade pode ser proposta desde que se comprove que o processo consistentemente não possibilite a formação de tais impurezas.

3.5. ESTUDO DE ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE

3.5.1. O método farmacopeico de teor, caso disponível, pode ser utilizado nos estudos de estabilidade de ativo ou produto acabado?

O método farmacopeico poderá ser utilizado somente se for indicativo de estabilidade. Caso não seja, a empresa deverá desenvolver um método e validá-lo, conforme a legislação vigente. Os métodos de titulometria e absorção na região do ultravioleta/visível são reconhecidamente não indicativos de estabilidade.

3.5.2. É aceitável a alteração do método utilizado para análise durante o estudo de estabilidade?

Não, pois a análise de tendências será prejudicada. Caso a empresa deseje alterar o método de um teste do ativo ou produto acabado, a empresa deverá continuar o estudo com o método antigo e analisar em paralelo com o novo método. Porém, destacamos que a aprovação do novo método e dos estudos de estabilidade depende dos dados apresentados (por exemplo, diferenças entre os métodos, comprovação de que os métodos são indicativos de estabilidade, etc.) e, em especial para estabilidade, que os dados sejam suficientes para garantir a análise de tendências e possibilitar tirar conclusões acerca do prazo de validade.

3.5.3. É necessário submeter o estudo de estabilidade acelerado para registro, nos casos em que o estudo de longa duração esteja concluído?

Sim, pois o estudo acelerado pode fornecer informações relevantes quanto à estabilidade do produto, inclusive em condições de exposição fora da faixa recomendada por curtos períodos.

3.5.4. O teste de produtos de degradação no estudo de estabilidade é obrigatório apenas após a vigência da RDC nº 53/2015?

Não, pois já estava previsto no item 2.9 da RE nº 1/ 2005. Portanto, a empresa deverá obrigatoriamente ter apresentado os estudos de estabilidade com a realização de tal teste na documentação do registro.

3.5.5. Qual data deve ser considerada como data de início para um estudo de estabilidade: a data em que o lote foi fabricado ou a data em que as amostras foram colocadas na câmara climática?

Quanto aos estudos de estabilidade em geral (longa duração, acelerada e acompanhamento), sempre deve ser considerada como data de início do estudo a data em que as amostras foram colocadas na câmara climática e os tempos de análise devem sempre ser contados após a data de início do estudo, ou seja, um produto que teve seu estudo iniciado em 10/08/2015, por exemplo, terá sua análise de 24 meses em 10/08/2017, independente da data de fabricação.

Sempre que possível, devem ser evitadas grandes diferenças entre a data de fabricação do produto e a data de início do estudo de estabilidade, pois essa diferença prejudica o acompanhamento do produto durante toda a sua vida útil (que é um dos objetivos do estudo de estabilidade).

Para os casos em que esta diferença é inevitável ou está fora do controle da empresa (como, por exemplo, produtos importados que terão seu estudo de estabilidade realizado no Brasil), recomenda-se que:

- 1) A manutenção da qualidade do produto entre o início da fabricação e o final da embalagem seja assegurada por estudos específicos, por exemplo, estudo de tempo de espera (“holding time”), conforme previsto na RDC nº 17/2010;
- 2) para fins de acompanhamento dos resultados, seja feita uma análise inicial (t₀) em tempo próximo ao efetivo início do estudo (que pode ou não coincidir com a análise de liberação do lote);
- 3) os tempos do estudo sejam os mesmos que já estão previstos na norma de estabilidade, contados do início do estudo, mesmo que em alguns tempos o produto já esteja além do seu prazo de validade.

Destaca-se que se um dos objetivos do estudo de estabilidade é acompanhar o produto no seu prazo de validade, é fundamental para este acompanhamento que o produto esteja sendo exposto a condições constantes e previsíveis de temperatura e umidade. Além de constantes e previsíveis, as condições devem ser realistas em relação ao que o produto pode enfrentar em sua vida útil, com mais uma margem de segurança.

Portanto, é importante que o produto seja avaliado pelo tempo que equivale ao seu prazo de validade dentro da câmara climática.

Note-se que um resultado no estudo de estabilidade não deve ser avaliado somente frente à especificação do produto, mas também frente ao resultado inicial deste estudo.

3.5.6. Antes da conclusão da análise do pedido de registro, a empresa pode solicitar extensão do prazo de validade caso já tenha os dados que suportem um prazo de validade maior que o solicitado na petição inicial de registro?

Sim, desde que a empresa solicite formalmente a extensão do prazo à GRMED através de aditamento prévio ao início de análise ou no cumprimento de exigência exarada pela GRMED e que sejam enviados novos Formulários de Petição e bula com o novo prazo solicitado. Destacamos que a aprovação do novo prazo também dependerá da análise dos dados e dos resultados dos estudos de estabilidade apresentados para registro.

3.6. MÉTODO DE DISSOLUÇÃO

3.6.1. A empresa pode desenvolver o método de dissolução para uso no Controle de Qualidade com base no medicamento de referência?

Não, pois o método de dissolução deve apresentar capacidade discriminativa para avaliar o produto que está sendo submetido ao registro, conforme definição da RDC nº 31/2010 “método capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação” [grifo nosso]. Vale salientar que a especificação do teste de dissolução deve ser estabelecida tecnicamente para assegurar a consistência lote a lote e possibilitar a identificação de problemas potenciais com a biodisponibilidade *in vivo*.

3.6.2. Quando o método de dissolução desenvolvido para o medicamento teste não for aplicável ao medicamento referência é aceitável apresentar um método de dissolução para o medicamento teste diferente do método de dissolução do medicamento referência?

Primeiramente cabe esclarecer que o teste de dissolução é uma ferramenta utilizada tanto na fase de desenvolvimento do medicamento quanto no controle de qualidade/estabilidade e alterações pós-registro de medicamentos já desenvolvidos. Em cada uma das 2 fases, o ensaio terá objetivos diferentes.

Com exceção dos casos de bioisenção previstos na RDC nº 37/2011, a equivalência terapêutica deve sempre ser baseada no(s) Estudos(s) de Bioequivalência. Os perfis de dissolução comparativos entre medicamentos teste e referência são realizados durante o desenvolvimento para modular a formulação/processo de fabricação e diminuir o risco de uma reprovação do estudo de bioequivalência. Nesta fase, as formulações devem ser testadas em diversas condições de dissolução e, quanto maior for o detalhamento do estudo, menor é o risco de uma bioinequivalência.

No entanto, o Estudo de Bioequivalência comprova a equivalência terapêutica entre 1 lote do medicamento teste e 1 lote do medicamento de referência. Neste sentido, os ensaios *in vitro* também são fundamentais para assegurar a manutenção desse desempenho (“*performance*”) em todos os lotes produzidos após o biolote, detectando desvios que possam comprometer os parâmetros farmacocinéticos (ou farmacodinâmicos – a depender do estudo) obtidos no biolote.

Os critérios de desenvolvimento da RDC nº 31/2010 e a resposta do item 4.6.1 estão relacionados apenas com testes de dissolução desenvolvidos para o controle de qualidade/estabilidade e, posteriormente, em alterações pós-registro, e parte do pressuposto que o medicamento teste é bioequivalente ao seu respectivo medicamento de referência. Por isso, os testes devem ser desenvolvidos e serem discriminativos para os medicamentos objetos de registro.

Para o desenvolvimento e validação de métodos de dissolução, recomendamos a leitura do Capítulo Geral da USP <1092> *The Dissolution Procedure: Development and Validation*.

3.6.3. Em quais casos é necessária a especificação de mais de um ponto para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata?

Conforme recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, a especificação de dois pontos é recomendada para fármacos pouco solúveis em água ou que se dissolvam lentamente, como a carbamazepina. Os pontos (ou perfil) devem ser escolhidos com base nas características do produto.

Caso as características de dissolução alterem no curso da estabilidade, deve ser comprovado que não há impacto na biodisponibilidade/ bioequivalência do produto.

3.6.4. Pode ser aprovado o registro de um produto genérico/similar cujo perfil de dissolução comparativo não é semelhante ao do medicamento de referência? Há algum impacto em futuras alterações pós-registro?

Conforme detalhado acima, o teste de dissolução é uma ferramenta utilizada tanto na fase de desenvolvimento do medicamento, quanto no controle de qualidade/estabilidade e alterações pós-registro de medicamentos já desenvolvidos. Em cada uma das 2 fases, o ensaio terá objetivos diferentes.

Com exceção dos casos de bioisenção previstos na RDC nº 37/2011, a equivalência terapêutica deve sempre ser baseada no(s) Estudos(s) de Bioequivalência. Os perfis de dissolução comparativos entre medicamentos teste e referência são realizados durante

o desenvolvimento para modular a formulação/processo de fabricação e diminuir o risco de uma reprovação do estudo de bioequivalência. Nesta fase, as formulações devem ser testadas em diversas condições de dissolução e, quanto maior for o detalhamento do estudo, menor é o risco de uma bioinequivalência.

Uma aprovação de um Estudo de Bioequivalência significa que os lotes testados dos medicamentos teste e referência são equivalentes terapêuticos. No entanto, os estudos de dissolução (*in vitro*) deverão assegurar a manutenção desta performance em todos os lotes produzidos após o biolote, inclusive nas alterações pós-registro. Conseqüentemente, mesmo com a aprovação do Estudo de Bioequivalência, as condições de dissolução e as especificações adotadas serão avaliadas pela GRMED e poderão ser reprovadas, resultando no indeferimento da solicitação de registro.

Vale destacar que os critérios de desenvolvimento da RDC nº 31/2010 estão relacionados apenas com testes de dissolução desenvolvidos para o controle de qualidade/estabilidade e, posteriormente, em alterações pós-registro, e parte do pressuposto que o medicamento teste é bioequivalente ao seu respectivo medicamento de referência. Por isso, os testes devem ser desenvolvidos e discriminativos para o medicamento objeto de registro.

3.6.5. Para o desenvolvimento de métodos de dissolução para comprimidos gastrorresistentes é necessário seguir as orientações da RDC nº 31/2010 e a Nota Técnica nº 03/2013, ou poderia ser testado diretamente os produtos nos meios citados no capítulo geral da Farmacopeia Brasileira 5ª edição? Quando o produto não responder adequadamente à etapa básica do método de dissolução descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição para produtos gastrorresistentes é aceitável fazer adaptações a este método?

No caso específico de medicamentos com revestimento gastrorresistente, em que os meios de dissolução já estão definidos nos compêndios oficiais (estágio ácido – HCl 0,1M / estágio tampão pH 6,8), os estudos de solubilidade podem ser conduzidos nos meios HCl 0,1 M e tampão pH 6,8. Informamos ainda que o método da etapa básica poderá ser adaptado e, conseqüentemente, os estudos de solubilidade devem ser ampliados. No entanto, a aprovação do método dependerá da avaliação da motivação, das alterações propostas e da comprovação de sua capacidade discriminativa.

Esclarecemos ainda que o teste de dissolução é uma ferramenta utilizada tanto na fase de desenvolvimento do medicamento, quanto no controle de qualidade/estabilidade e alterações pós-registro de medicamentos já desenvolvidos. Esta resposta está relacionada apenas com testes de dissolução desenvolvidos para o controle de qualidade/estabilidade e, posteriormente, em alterações pós-registro, e parte do pressuposto que o medicamento teste é bioequivalente ao seu respectivo medicamento de referência. Por isso, o teste deve ser desenvolvido e ser discriminativo para o medicamento objeto de registro.

3.6.6. A que se refere o documento “gráfico do perfil de dissolução” da alínea b do inciso VI do art. 24 da RDC nº 200/2017? Deve ser comparativo ao medicamento de referência e ser realizado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas)? Há necessidade de comparação dos perfis?

O gráfico do perfil de dissolução requerido na alínea b, inciso VI, do art. 24 da RDC nº 200/2017 se refere ao resultado obtido no desenvolvimento e no controle de qualidade do medicamento objeto de registro (medicamento teste), devendo ser realizado pela empresa responsável pelo controle de qualidade. Não se trata, portanto, de Perfil de Dissolução Comparativo para fins de Equivalência Farmacêutica. A comparação dos perfis de dissolução deve ser feita em princípio apenas visualmente, sem necessidade de cálculo do fator de semelhança f_2 .

Destacamos que o perfil de dissolução é requerido para todos os medicamentos tais como formas farmacêuticas sólidas, suspensões, adesivos transdérmicos, etc., exceto os casos de isenção previstos na RDC nº 31/2010.

3.7. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA)

3.7.1. É obrigatória a realização do teste de tamanho de partícula e microbiológico para o IFA?

O tamanho de partícula influencia em muitas propriedades do processo produtivo e no desempenho do produto em formas farmacêuticas sólidas, suspensões, emulsões e aerossóis, portanto, recomenda-se que esse parâmetro seja controlado.

Para os processos submetidos sob a vigência da RDC nº 200/2017, destacamos que em seu artigo 24 consta que “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): (...) 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 pK_a ”.

Em geral, é necessário realizar o controle microbiológico no IFA, porém pode ser apresentada justificativa técnica para a ausência, se aplicável.

3.7.2. Quais documentos devem ser apresentados referentes a impurezas pelo fabricante do fármaco?

É necessária a realização de estudo pormenorizado da rota de síntese do IFA, com a discussão acerca das impurezas potenciais, como materiais de partida, solventes, subprodutos, além de avaliação dos produtos de degradação que podem ser/ são efetivamente formados, identificando a etapa de origem, destino e pontos de controle dentro da síntese para cada possível impureza de síntese e de degradação assim como justificativa para as especificações adotadas.

A pesquisa de produtos de degradação do IFA é condição indispensável para o estabelecimento de seu perfil de segurança.

Os guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, Q11 e M7 e capítulo geral <1086> da USP podem ser utilizados para direcionamento.

A apresentação dessas informações é pré-requisito para análise de registro de medicamentos, como pode ser constatado na RDC nº 200/2017 “Capítulo III – Dos requisitos gerais para registro”, mais precisamente na sua seção “V – Da documentação técnica da qualidade” traz no seu artigo 24 que “no ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações: (...) 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 polímeros, discriminando as suas características e de outros polímeros relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas” 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”.

3.7.3. Para quais casos deverá ser apresentado o estudo de estabilidade em Zona IVb para IFA?

A empresa deverá consultar a OS nº 2/2013, que detalha os possíveis casos:

- Medicamentos cujo IFA seja fabricado no Brasil: será exigido, no mínimo, o estudo de estabilidade acelerado completo e o estudo de estabilidade de longa duração em andamento nas condições climáticas da zona climática IVb.

- Medicamentos cujo IFA seja fabricado fora do Brasil e internalizado para a produção do medicamento:

- Petições protocoladas anterior à vigência desta Orientação de Serviço: Serão aceitos os estudos de estabilidade do IFA de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante do IFA, desde que haja um estudo de estabilidade acelerado completo.

- Petições protocoladas após a vigência desta Orientação de Serviço: A empresa deverá apresentar documentação referente aos estudos de estabilidade do IFA de acordo com a RDC nº 45/2012, ou seja, no mínimo o estudo de estabilidade acelerado e o estudo de longa duração em andamento, de acordo com a zona climática IVb. Para os casos em que a empresa ainda não tenha o estudo de estabilidade de longa duração em andamento, poderá ser apresentado o protocolo.

- Medicamento importado como produto acabado ou intermediário: Serão aceitos os estudos de estabilidade do IFA de acordo com as condições climáticas do local de fabricação do IFA ou do local de fabricação do medicamento em que o IFA for utilizado/armazenado*, o que for o pior caso. *deve ser considerado o país onde o IFA foi utilizado no processo produtivo, normalmente ocorre na etapa inicial de produção.

3.7.4. É permitido o uso de mistura de solventes com composições não constantes na rota de síntese do fármaco?

Mistura de solventes com composições não constantes podem ser utilizadas na manufatura do IFA apenas em estágios iniciais da síntese, seguidas de etapas de purificação (onde não haja o uso de mistura de solventes). Devido à falta de constância em suas composições, não é possível estimar e estabelecer corretamente quais seriam os contaminantes possíveis, ou quais testes seriam necessários para o controle de qualidade em um produto que utilize misturas não constantes como solventes.

O seu uso deve ser justificado, incluindo o racional para a possibilidade de carreamento de impurezas e a estratégia de controle das impurezas.

O uso de mistura de solventes não constantes em etapas finais do processo de IFA não é aceitável.

3.8. FORMULAÇÃO

3.8.1. Em quais casos a presença de sulco em comprimidos é aceitável?

O sulco em comprimidos é uma tecnologia farmacêutica que possui a função de facilitar a cisão do comprimido para auxiliar a administração ou ajuste de dose.

Dito isso, a presença de sulco em medicamentos novos e inovadores (e conseqüentemente, em genéricos e similares) deve se restringir ao comprimido cuja partição é permitida e respeitar o regime posológico adotado em bula e, quando aplicável, às características do medicamento.

Formas farmacêuticas de liberação modificada em que a liberação seja comprometida pela partição não devem conter sulco.

Vale salientar que, para produtos peticionados que apresentam sulco, a empresa deve apresentar os dados gerados no desenvolvimento. Pode-se utilizar como referência, por exemplo, o guia FDA "*Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation*":

- Para formas farmacêuticas de liberação imediata: os ensaios que devem ser realizados nas partes do comprimido incluem: uniformidade de doses unitárias, perda de massa na faixa de dureza proposta para o medicamento, friabilidade e dissolução.

- Nos casos em que o comprimido de liberação modificada pode ser partido, como por exemplo, comprimidos com microgrânulos revestidos: além dos ensaios acima, deve ser avaliada a dissolução na faixa de dureza proposta e a semelhança entre os perfis de dissolução do comprimido inteiro versus partes.

Além disso, devem ser apresentados os testes aplicáveis no controle de qualidade e estabilidade dos comprimidos partidos (uniformidade de massa e dissolução), conforme USP (capítulo geral <705> *Quality attributes of tablets labeled as having a functional score*) e Farmacopeia Europeia (capítulo geral *Tablets*). Portanto, no controle de qualidade (rotina) e pelo menos nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração, a empresa deverá efetuar a partição dos comprimidos e realizar as análises. Caso o estudo de longa duração não esteja finalizado quando da submissão ou no momento de análise, a empresa deverá apresentar os resultados referentes ao último tempo de estabilidade disponível.

Quanto ao estudo de estabilidade em uso (comprimidos partidos), a empresa deverá desenhar o estudo observando a simulação de uso conforme o caso mais crítico descrito na posologia e os cuidados de conservação do produto com avaliação de 3 lotes de cada concentração/ material de embalagem pelo menos nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração. Caso o estudo de longa duração não esteja finalizado quando da submissão ou no momento de análise, a empresa deverá apresentar os resultados referentes ao último tempo de estabilidade disponível. As informações sobre os cuidados de conservação dos comprimidos partidos, suportado pelo estudo realizado, devem ser inclusas na bula, em linha com o inciso II, §1º do artigo 14 da RDC nº 47/2009. Além dos testes supramencionados, a empresa deverá avaliar os testes realizados para os comprimidos íntegros que são aplicáveis aos comprimidos partidos como, por exemplo, teor e produtos de degradação.

É importante ressaltar que no caso onde é permitida a partição do medicamento referência, o sulco deve estar presente no genérico/similar correspondente. Caso seja comprovado que o sulco do medicamento referência não é funcional, a empresa poderá desenvolver o medicamento (genérico/similar) sem essa característica. Neste caso, na petição de registro do medicamento genérico/similar a empresa deverá apresentar justificativa técnica para a ausência do sulco, a qual será avaliada quanto a pertinência. Outras referências que podem ser consultadas:

- Farmacopeia Europeia (capítulo geral *Tablets*);
- Farmacopeia Internacional (*Monographs: Dosage forms: General monographs: Tablets*);

- SANTEN, E. V.; BARENDS, D. M.; FRIJLINK, H. W. Breaking of scored tablets: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 53 (2002); p. 139-45;
- SHAH, R.B., COLLIER, J.S., SAYEED, V.A., BRYANT, A., HABIB, M.J. AND KHAN, M.A., 2010. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. *Aaps Pharmscitech*, 11(3), pp.1359-1367.

3.8.2. Qual o entendimento da área a respeito do tamanho de lote para o seguinte trecho do §2º do art. 8 da RDC nº 200/2017 “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”. Quais estudos comparativos serão solicitados para esta comprovação?

Devem ser apresentados estudos *in vitro* ou *in vivo* que comprovem a manutenção da eficácia e segurança após as alterações realizadas.

Caso as provas envolvam estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, paralelamente ao protocolo da petição de registro, a empresa deve submeter o estudo através do código de assunto 557 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção. Ressaltamos que a documentação deve ser submetida em formato eletrônico e o relatório apresentado deve seguir o disposto na RE nº 895/2003, que trata do GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA. A CETER avaliará o estudo quanto aos dados clínicos e bioanalíticos apresentados e que embasaram a decisão sobre a comparabilidade entre as diferentes condições do medicamento. Destacamos, por fim, que não será exigida a Certificação de Boas Práticas em Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência do centro condutor do estudo, conforme previsto no parágrafo único do Artigo 2º da RDC nº 56/2014.

3.8.3. A compatibilidade do IFA com os excipientes prevista na alínea b do inciso II do art. 24 da RDC nº 200/2017 pode ser comprovada através dos estudos de estabilidade? Poderão ser utilizados apenas dados da literatura científica?

A compatibilidade entre o IFA e os excipientes deve ser discutida pela empresa responsável pelo desenvolvimento. A literatura técnico-científica relata diversas incompatibilidades já conhecidas.

A empresa responsável pelo desenvolvimento deverá discutir características físico-químicas do IFA que podem influenciar a performance do medicamento (por exemplo, forma polimórfica, distribuição do tamanho de partículas).

Dados de literatura podem ser apresentados complementarmente, porém devem ser especificamente referentes à formulação do produto que se pretende o registro.

3.8.4. É proibido o uso de ácido bórico e borato de sódio em formulações pediátricas?

A proibição de ácido bórico e borato de sódio em formulações tópicas para uso pediátrico se aplica somente aos medicamentos antissépticos, contendo essas substâncias como princípio ativo.

Portanto, a presença de ácido bórico e borato de sódio em formulações pediátricas, como excipiente, nas concentrações usuais, não está proibida.

3.8.5. Os medicamentos genéricos e similares candidatos a bioisenção devem apresentar a mesma formulação do medicamento de referência?

É recomendável que o medicamento genérico ou similar apresente a mesma formulação quali e quantitativa do medicamento de referência de forma a assegurar a equivalência terapêutica.

Caso o medicamento genérico/ similar não contenha a mesma composição qualitativa do referência, a empresa deverá atender os critérios da RDC nº 37/2011 e comprovar que as diferenças não interfiram na biodisponibilidade, eficácia ou segurança do medicamento. Destaca-se que as quantidades utilizadas de cada componente devem estar devidamente justificadas/embasadas e recomenda-se que tais informações constem no relatório de desenvolvimento da formulação (art. 24, II, a, da RDC nº 200/2017).

3.8.6. No caso de medicamentos novos, deve ser apresentado o relatório do perfil de degradação, exigido pela RDC nº 53/2015?

Sim, a RDC nº 53/2015 é aplicável aos processos de registro de medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares submetidos após 23/12/2015 (art. 1º).

Dessa forma, todas as informações exigidas pela RDC nº 53/2015 devem estar descritas no relatório, como, por exemplo, o estudo de degradação forçada e a análise crítica. Recomenda-se que o relatório contenha todas as informações descritas no item 10 do Guia nº 4/2015 para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

No Sistema eletrônico para peticionamento e análise de registro de medicamentos novos (SISREGMED), recomenda-se que o relatório seja encaminhado na mesma seção de desenvolvimento da formulação, assim como os dados de identificação dos produtos de degradação que superem os limites descritos no Art. 9º, § 4º da RDC nº 53/2015, se aplicável.

3.9. DOSSIÊS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.9.1. É permitido não realizar o envase/ embalagem em 100% do lote para fins de registro?

De acordo com a Instrução Normativa nº 2/2009, lotes de forma farmacêutica suspensão não extemporânea devem obrigatoriamente ser acondicionados em sua totalidade na sua embalagem primária.

Para os demais produtos, incluindo os produtos estéreis e os líquidos, é permitido não realizar envase/ embalagem em 100% dos lotes-piloto, desde que amostras representativas de todos os lotes sejam embaladas em quantidade suficiente.

3.9.2. Podem ser aceitos lotes galênicos para registro?

Para fins de registro de medicamentos são admissíveis apenas lotes piloto e industriais. A Instrução Normativa nº 2/2009 traz nas considerações primárias que “Lote em escala piloto é um lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial”. Os lotes galênicos não apresentam a propriedade de serem representativos da produção em larga escala e reprodutíveis em escala industrial. Dessa forma, para fins de registro não são admitidos lotes galênicos.

3.9.3. Posso utilizar planta piloto para produzir lotes para fins de registro?

Sim, desde que a planta cumpra com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação, em linha com a Instrução Normativa nº 2/2009 e RDC nº 17/2010.

3.9.4. Posso fabricar lotes-piloto de produtos que exigem linhas dedicadas em linhas de produtos comuns ou vice-versa?

Não. A fabricação de lotes-piloto deve seguir integralmente as Boas Práticas de Fabricação. Os produtos que exigem linhas dedicadas devem ser fabricados em instalações apropriadas para tal, como previsto pela RDC nº 39/2013 (Art. 15 §3º). Portanto, não serão aceitos lotes de tais produtos fabricados em linhas comuns ou vice-versa, inclusive para fins de realização de estudos clínicos, incluindo os estudos de bioequivalência.

3.9.5. Para fins de registro, podem ser enviados dossiês de tamanhos diferentes? É possível ter mais de um tamanho de lote aprovado no registro?

Informamos que a documentação a ser apresentada para registro deve ser referente a três lotes fabricados nas mesmas condições, incluindo tamanho do lote, processo produtivo e equipamentos utilizados. O dossiê de produção completo pode ser apresentado apenas para um lote, conforme disposto na RDC nº 200/2017, e as informações dos outros lotes são aquelas previstas na norma e no seu Anexo I.

Tamanhos de lote diferentes do lote clínico/biolote só são aprovados no registro quando todas as provas previstas na legislação de pós-registro para inclusão de tamanho de lote são apresentadas.

No entanto, vale destacar que, para qualquer mudança pós-registro posterior, o lote utilizado como referência será o lote clínico/biolote.

3.9.6. No caso de processo produtivo que tenha uma mistura comum e que seja dividido para 3 diferentes concentrações ou volumes, qual será o tamanho de lote aprovado?

Considerando o §1º do Art. 8º da RDC nº 200/2017 e a norma de pós-registro vigente, o tamanho de lote registrado se refere a todas as etapas do processo de produção, do início ao final; assim, tanto o tamanho do bulk (mistura comum em quilos ou litros) quanto o número de unidades farmacotécnicas de cada concentração ou de cada

volume serão registrados como tamanho de lote. Após o deferimento do registro, qualquer alteração em tais tamanhos deve obedecer a norma de pós-registro vigente.

3.10. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

3.10.1. No caso de formas farmacêuticas administradas como gotas, o teste de gotejamento é um teste informativo no estudo de Equivalência Farmacêutica?

O teste de gotejamento não é informativo. Uma vez que os medicamentos referência e similar/ genérico devem ter a mesma posologia, o número de gotas por mililitro entre o medicamento teste e referência deve ser equivalente, em linha com o parágrafo único do art. 5º da RDC nº 31/2010:

Parágrafo único. A diferença permitida em relação ao número determinado de gotas por mililitro do Medicamento Teste é de até mais ou menos 10% em relação ao valor nominal declarado na bula do Medicamento de Referência.

3.10.2. O Centro de Equivalência farmacêutica pode aproveitar dados de validação da metodologia analítica para compor os resultados do Certificado de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo?

Não, pois a validação da metodologia analítica deve ser realizada previamente aos estudos, conforme previsto no artigo 11 da RDC nº 31/2010. Além disso, essa prática não é adequada tecnicamente, uma vez que o delineamento e o objetivo de uma validação de metodologia analítica são distintos daqueles aplicados na realização de um ensaio analítico.

3.10.3. Nos casos de medicamentos novos (inovadores) em que a RDC nº 200/2017 permite a substituição de estudos clínicos por prova de biodisponibilidade relativa, é necessário que a empresa apresente o estudo de equivalência em centro EQFAR habilitado realizado entre o medicamento teste e comparador previamente ao estudo de biodisponibilidade relativa?

Não, pois a apresentação do estudo de equivalência farmacêutica é aplicável apenas a medicamentos genéricos e similares.

Destacamos que os testes de controle de qualidade realizados nos lotes do produto teste e do comparador prévios à administração aos voluntários não precisam ser conduzidos em centros de equivalência farmacêutica habilitados e podem ser conduzidos pela própria empresa utilizando metodologia devidamente validada. No processo, a empresa deverá anexar, pelo menos, os resultados comparativos de teor dos lotes submetidos ao estudo de biodisponibilidade, pois a diferença no teor não pode ser superior a 5% de forma a não impactar no estudo de bioequivalência. Tal documentação deverá ser anexada ao aditamento de código 557 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção destinado à Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER).

3.11. ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

3.11.1. **É necessária a realização de estudos de bioequivalência para a forma farmacêutica solução oral gotas?**

Conforme RDC 37/2011 (art. 4º, I), a solução oral é isenta de realizar o estudo de bioequivalência apenas quando possui excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento de referência.

Porém, caso contenham excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade do fármaco (como, por exemplo, manitol, sorbitol, maltitol, laurilsulfato de sódio, etoxilato de óleo de rícino, polissorbato 80 e outros), o medicamento teste deverá conter qualitativamente os mesmos do medicamento de referência e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica (art. 4º, §2º, II).

Caso contrário, a bioisenção não será aplicável, sendo necessária a realização do estudo de bioequivalência.

3.11.2. **Considerando a recente inclusão da cafeína na “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” através da Instrução Normativa nº 10/2016, qual deve ser o procedimento para petições de registro de medicamentos contendo esse fármaco já protocoladas que estão aguardando análise?**

Antes da publicação da Instrução Normativa, não havia previsão legal de isenção ou substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para o fármaco cafeína. Por isso, caso a empresa não tenha submetido o estudo de bioequivalência referente ao fármaco no processo de registro, deverá apresentar os dados comprobatórios de atendimento aos requisitos para isenção dos estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) estabelecidos na Seção III da RDC nº 37/2011. O estudo de bioisenção destinado à CETER deve ser submetido como aditamento ao processo utilizando um dos seguintes códigos, conforme o caso: 10415 – SIMILAR – Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção; 10416 – GENÉRICO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção; 557 – MEDICAMENTO NOVO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.](#) Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências, Diário Oficial da União, 24 de setembro de 1976.

[Resolução - RE nº 124, de 14 de abril de 2004.](#) Poderá ser concedido registro de medicamento para empresa solicitante que tenha autorização de funcionamento para fabricar, com local de fabricação em outra empresa devidamente autorizada, Diário Oficial da União, 15 de abril de 2004.

[Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005](#). Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, Diário Oficial da União, 1 de agosto de 2005.

[Resolução - RDC nº 25, de 29 de março de 2007](#). Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análise de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, Diário Oficial da União, 30 de março de 2007.

[Resolução - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009](#). Atualiza a Resolução-RDC nº 79, de 11 de abril de 2003, que dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros.

[Resolução - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009](#). Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde, Diário Oficial da União, 9 de setembro de 2009.

[Resolução - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010](#). Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, Diário Oficial da União, 19 de abril de 2010.

[Resolução - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010](#). Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, Diário Oficial da União, 12 de agosto de 2010

[Resolução - RDC nº 25, de 16 de junho de 2011](#). Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa, Diário Oficial da União, 19 de junho de 2011.

[Resolução - RDC nº 35, de 15 de junho de 2012](#). Dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência, Diário Oficial da União, 18 de junho de 2012.

[Resolução - RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012](#). Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, Diário Oficial da União, 10 de agosto de 2012.

[Resolução - RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013](#). Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem, Diário Oficial da União, 15 de agosto de 2013.

[Resolução - RDC nº 31, de 29 de maio de 2014](#). Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências, Diário Oficial da União, 30 de maio de 2014.

[Resolução - RDC nº 56, de 8 de outubro de 2014](#). Dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/ Bioequivalência de medicamentos e dá outras providências, Diário Oficial da União, 9 de outubro de 2014.

[Resolução - RDC nº 53, de 04 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, Diário Oficial da União, 7 de dezembro de 2015.

[Resolução - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017](#). Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, Diário Oficial da União, 25 de julho de 2017.

[Resolução - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017](#). Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências, Diário Oficial da União, 28 de dezembro de 2017.

[Farmacopeia Brasileira](#). 5ª. edição, 2010.

[Guia nº 4, de 04 de dezembro de 2015](#). Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

[Nota Técnica 03/2013-GGMED/ANVISA](#). Dispõe sobre a avaliação da solubilidade de fármacos e o desenvolvimento de métodos de dissolução para estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, e dá outras providências.

[Nota Técnica 46/2013-GGMED/ANVISA](#). Procedimentos a serem adotados na realização dos critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência.

[Nota Técnica nº 2/2017-GGMED/ANVISA](#). Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo.

[Perguntas e Respostas: RDC nº 166/2017 e Guia nº 10/2017 de 29 de março de 2018](#).

[Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata \(FFSOLI\)](#).

[Orientação de serviço nº 02/2013-GGMED/ANVISA, de 1 de fevereiro de 2013](#). Estudos de estabilidade de IFA.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	13/03/2015	Emissão inicial
2ª	03/02/2016	Alterações: <ul style="list-style-type: none"> • Alteração da resposta para a pergunta “O que deve ser apresentado caso a empresa adote para ativo ou produto acabado um método interno ou farmacopeico alterado?” • Complementação da resposta para a pergunta “É necessário realizar teste de impurezas no produto acabado, mesmo que não conste na monografia farmacopeica adotada?” • Alteração da resposta para a pergunta “Quais documentos devem ser apresentados referentes a impurezas pelo fabricante do fármaco?” • Exclusão de parte da resposta, referente ao registro de IFA (COIFA), para a pergunta “Para quais casos deverá ser apresentado o estudo de estabilidade em Zona IVb para IFA?” • Complementação da resposta para a pergunta “Em quais casos é aceitável a presença de sulco em comprimidos?” • Inclusão das seguintes perguntas: <ul style="list-style-type: none"> ○ É necessário definir uma especificação de liberação diferente da estabilidade para o produto acabado? ○ O Centro de Equivalência farmacêutica pode aproveitar dados de validação da metodologia analítica para compor os resultados do Certificado de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo? ○ O teste de produtos de degradação no estudo de estabilidade é obrigatório apenas após a vigência da RDC nº 53/2015?
3ª	05/05/2015	Alterações: <ul style="list-style-type: none"> • Alteração da resposta para a pergunta “Em quais casos é aceitável a presença de sulco em comprimidos?” • Inclusão das seguintes perguntas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Quais são os requisitos para registro caso etapa(s) de produção ou toda a fabricação do medicamento seja realizada por empresa terceira no território nacional? ○ Quais são os requisitos para obtenção de registro de um produto importado a granel? ○ É permitido o uso de mistura de solventes com composições não constantes na rota de síntese do fármaco?
4ª	12/08/2016	Alterações: <ul style="list-style-type: none"> • Inclusão das seguintes perguntas: <ul style="list-style-type: none"> ○ No caso de formas farmacêuticas administradas como gotas, o teste de

		<p>gotejamento é um teste informativo no estudo de Equivalência Farmacêutica?</p> <ul style="list-style-type: none">○ É necessária a realização de estudos de bioequivalência para a forma farmacêutica solução oral gotas?○ Qual data deve ser considerada como data de início para um estudo de estabilidade: a data em que o lote foi fabricado ou a data em que as amostras foram colocadas na câmara climática?○ Quando o método de dissolução desenvolvido para o medicamento teste não for aplicável ao medicamento referência é aceitável apresentar um método de dissolução para o medicamento teste diferente do método de dissolução o medicamento referência?○ Para o desenvolvimento de métodos de dissolução para comprimidos gastrorresistentes é necessário seguir as orientações da RDC nº 31/2010 e a Nota Técnica nº 03/2013, ou poderia ser testado diretamente os produtos nos meios citados no capítulo geral da Farmacopeia Brasileira 5ª edição? Quando o produto não responder adequadamente à etapa básica do método de dissolução descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição para produtos gastrorresistentes é aceitável fazer adaptações a este método?○ A que se refere o documento “gráfico do perfil de dissolução” da alínea b do inciso VI do art. 22 da RDC nº 60/2014? Deve ser comparativo ao medicamento de referência e ser realizado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas)? Há necessidade de comparação dos perfis?○ Para fins de registro, podem ser enviados dossiês de tamanhos diferentes? É possível ter mais de um tamanho de lote aprovado no registro?○ No caso de processo produtivo que tenha uma mistura comum e que seja dividido para 3 diferentes concentrações ou volumes, qual será o tamanho de lote aprovado? <ul style="list-style-type: none">● Complementação da resposta para a pergunta “Posso adotar mais de uma farmacopeia para o controle de qualidade de ativo, excipiente e produto acabado?”● Revisão do texto da resposta para a pergunta “Caso seja adotado um método farmacopeico no controle de qualidade, é necessária a apresentação da validação?”
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Complementação/ melhoria do texto da resposta para a pergunta “É aceitável a alteração do método utilizado para análise durante o estudo de estabilidade?” • Melhoria do texto da pergunta “A empresa pode desenvolver o método de dissolução para uso no Controle de Qualidade com base no medicamento de referência?” • Revisão do texto da resposta para a pergunta “Pode ser aprovado o registro de um produto genérico/similar cujo perfil de dissolução comparativo não é semelhante ao do medicamento de referência? Há algum impacto em futuras alterações pós-registro?” • Complementação da resposta para a pergunta “Em quais casos é aceitável a presença de sulco em comprimidos?” • Revisão do texto da resposta para a pergunta “É permitido não realizar o envase/ embalagem em 100% do lote para fins de registro?”
5ª	19/09/2016	<p>Alterações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusão da seguinte pergunta: “No caso de uma petição de registro de medicamento genérico/similar que encontra-se na fila de análise e refere-se a um produto agora considerado como de notificação simplificada, nos termos da RDC nº 107, de 5 de setembro de 2016, qual deve ser a conduta por parte da requerente?” • As seguintes perguntas foram transferidas para outros itens: <ul style="list-style-type: none"> ○ No caso de formas farmacêuticas administradas como gotas, o teste de gotejamento é um teste informativo no estudo de Equivalência Farmacêutica? ○ O Centro de Equivalência farmacêutica pode aproveitar dados de validação da metodologia analítica para compor os resultados do Certificado de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo? ○ É necessária a realização de estudos de bioequivalência para a forma farmacêutica solução oral gotas?
6ª	30/01/2017	<p>Alterações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusão das seguintes perguntas: <ul style="list-style-type: none"> ○ É possível registrar um medicamento genérico ou similar com diferente quantidade de pó por frasco (para reconstituição) comparada à do medicamento de referência? ○ É possível solicitar ou obter registro de uma petição de registro de medicamento genérico, similar ou inovador cujo

		<p>medicamento de referência esteja em avaliação?</p> <ul style="list-style-type: none">○ Poderá ser aceito estudo comparativo realizado com medicamento de referência que tenha sido excluído da Lista de Medicamentos de Referência em virtude do seu registro ter sido cancelado a pedido da própria empresa e que não esteja relacionado a falhas relativas à segurança, à eficácia ou à qualidade, nos termos do inciso I do art. 13 da RDC nº 35/2012?○ Os estudos comparativos realizados com medicamento de referência excluído da lista de referência por caducidade do seu registro, por seu registro não ter sido renovado ou por ausência de comercialização (incisos II e IV do art. 13 da RDC nº 35/2012) podem ser aceitos para fins de registro?○ E quanto às petições de registro cujos estudos tenham sido realizados com medicamento de referência que foi excluído da lista de referência por falhas na segurança, à eficácia ou à qualidade do produto (inciso III do art. 13 da RDC nº 35/2012)?○ Poderão ser registrados como genérico ou similar produtos cujos medicamentos de referência tenham sido excluídos da lista de referência nos termos da nota técnica nº 238-2014 GGMed/ANVISA (associações contendo extratos vegetais, fitofármacos e fármacos utilizados como contraste da Lista de Medicamentos de Referência) e Resolução - RDC 5, de 30 de janeiro de 2015 (dispõe sobre regra de transição de lágrimas artificiais e ou lubrificantes oculares da categoria de produtos para a saúde para a categoria de medicamentos)?○ Para os processos submetidos na vigência da RDC nº 60/2014, há limite no número de fabricantes de fármacos?○ O parágrafo único do artigo 19 da RDC nº 60/2014 dispõe que “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”, dessa forma, a individualização dos processos deve ser feita pela forma farmacêutica, tendo ou não os mesmos medicamentos de referência eleitos para cada concentração?
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> ○ É obrigatório o envio da comprovação de registro no país de origem uma vez que não está prevista na RDC nº 60/2014? ○ Para os processos submetidos na vigência da RDC nº 60/2014, é necessário apresentar a ordem de fabricação completa de 3 lotes de cada concentração? ○ Antes da conclusão da análise do pedido de registro, a empresa pode solicitar extensão do prazo de validade caso já tenha os dados que suportem um prazo de validade maior que o solicitado na petição inicial de registro? ○ Qual o entendimento da área a respeito do tamanho de lote para o seguinte trecho do §2º do art. 8 da RDC n / 60/2014 “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”. Quais estudos comparativos serão solicitados para esta comprovação? ○ A compatibilidade do IFA com os excipientes prevista na alínea b do inciso II do art. 22 da RDC nº 60/2014 pode ser comprovada através dos estudos de estabilidade? Poderão ser utilizados apenas dados da literatura científica? ○ É proibido o uso de ácido bórico e borato de sódio em formulações pediátricas? ○ Considerando a recente inclusão da cafeína na “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” através da Instrução Normativa nº 10/2016, qual deve ser o procedimento para petições de registro de medicamentos contendo esse fármaco já protocoladas que estão aguardando análise? ● Complementação da resposta para a pergunta “A que se refere o documento “gráfico do perfil de dissolução” da alínea b do inciso VI do art. 22 da RDC nº 60/2014? Deve ser comparativo ao medicamento de referência e ser realizado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas)? Há necessidade de comparação dos perfis?”
7ª	10/04/2018	<p>Alterações:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inclusão das seguintes perguntas: <ul style="list-style-type: none"> ○ 3.8.5. Os medicamentos genéricos e similares candidatos a bioisenção devem

		<p>apresentar a mesma formulação do medicamento de referência?</p> <ul style="list-style-type: none">○ 3.8.6. No caso de medicamentos novos, deve ser apresentado o relatório do perfil de degradação, exigido pela RDC n° 53/2015?○ 3.10.3. Nos casos de medicamentos novos (inovadores) em que a RDC n° 200/2017 permite a substituição de estudos clínicos por prova de biodisponibilidade relativa, é necessário que a empresa apresente o estudo de equivalência em centro EQFAR habilitado realizado entre o medicamento teste e comparador previamente ao estudo de biodisponibilidade relativa? <ul style="list-style-type: none">• Complementação da resposta das seguintes perguntas:<ul style="list-style-type: none">○ 3.1.1. É possível registrar um medicamento genérico/similar com diferente grau de hidratação ou forma polimórfica do medicamento de referência?○ 3.2.4. É obrigatório o envio da comprovação de registro no país de origem uma vez que não está prevista na RDC n° 200/2017?○ 3.8.1. Em quais casos a presença de sulco em comprimidos é aceitável?• Alteração da resposta das seguintes perguntas:<ul style="list-style-type: none">○ 3.3.3. Caso seja adotado um método farmacopeico no controle de qualidade, é necessária a apresentação da validação?○ 3.3.5. Qual documentação de controle de qualidade deve ser apresentada pelo importador, para fins de registro?○ 3.4.2. O que deve ser apresentado pela empresa caso sejam utilizados padrões não oficiais (padrões secundários) na validação de métodos analíticos?• Atualização do texto considerando a publicação das RDCs n° 166/2017 e 200/2017, que revogaram, respectivamente, a RE n° 899/2003 e a RDC n° 60/2014.
--	--	---