

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:
Radiofármacos

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos - GPBIO

Carolina Damas R Z Blades

Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO

Fabricio Carneiro de Oliveira

1ª edição

Brasília, 13 de setembro de 2022

Elaboração:

Anderson Vezali Montai

Jeanne Sophie Gautier

Maria Fernanda Reis e Silva Thees

Regina Celia Borges de Lucena

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. ESCOPO	4
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	4
3.1. Situação do registro de Radiofármacos no Brasil	4
3.2. Abrangência e definições	4
3.3. Isenção do registro de Radiofármacos.....	9
3.4. Requisitos para o registro de Radiofármacos.....	12
3.5. Documentação de Eficácia e Segurança.....	15
3.6. Importação e controle de qualidade de radiofármacos importados.....	17
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

Os Radiofármacos (RF) são medicamentos com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontos para o uso, contém um ou mais radionuclídeos. Um radiofármaco incorpora, em geral, dois componentes: um radionuclídeo e um vetor fisiológico que, quando administrado, tem fixação preferencial em determinado tecido ou órgão. O uso dessa classe de medicamentos possui um histórico amplo, sendo utilizados há mais de cinquenta anos no Brasil, possuindo aplicação nas mais diversas áreas clínicas, como oncologia, cardiologia, nefrologia, ortopedia, neurologia etc.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a responsável pela notificação, registro e pós registro de medicamentos radiofármacos. A Agência avalia, conforme a regulamentação vigente, os requisitos de qualidade, eficácia e segurança necessários para a aprovação e disponibilização destes produtos no mercado. A categoria compreende os radiofármacos prontos para uso, os componentes não-radioativos para marcação e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos.

A norma que estabelecia os requisitos para a obtenção do registro sanitário para Radiofármacos era a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 64, de 18/12/2009, a qual foi revogada em 2020 pela RDC nº 451/2020 e Instruções Normativas (IN) nº 80/2020 e 81/2020. Estas novas normativas se basearam em referências internacionais, como o Guia da Agência Regulatória Suíça, *Hilfsdokument Guidance Document Authorisation Radiopharmaceutical* HMV4, a Farmacopeia Europeia e o Guia da Agência Europeia de Medicamentos, EMA (*European Medicines Agency*), EMEA/CHMP/QWP/306970/2007. O processo regulatório incluiu a elaboração do Relatório de Impacto Regulatório, Consulta Pública (CP), Consulta Dirigida, Relatório de Avaliação das Contribuições, além de discussões com o setor regulado, por meio dos Diálogos Setoriais.

Em 2021, a RDC nº 451/2020 integrou o Projeto de Avaliação e Consolidação de Normas do estoque regulatório da Agência e por esse motivo substituída pela RDC 738/2022. As mudanças realizadas se referem a ajustes de técnica legislativa, sem alteração de mérito, para o atendimento das determinações do Decreto nº 10.139/2019, que trata da revisão e da consolidação dos atos normativos inferiores a decreto editados em âmbito federal. Não houve alteração nos requisitos técnicos.

Assim, as normas atualmente vigentes são:

- RDC nº 738/2020, que dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos;
- Instrução Normativa (IN) nº 80/2020, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco; e
- IN nº 81/2020, que regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia.

Durante as Consultas Públicas e os Diálogos Setoriais, além das contribuições, foram recebidas diversas dúvidas por parte do setor regulado. Além disso, desde a publicação da nova regulamentação, a Agência tem recebido questionamentos por meio

dos diversos canais de comunicação disponíveis. Nesse sentido, este documento de Perguntas & Respostas busca promover a harmonização do entendimento sobre os novos atos normativos e esclarecer as principais dúvidas sobre a notificação, registro e pós registro de Radiofármacos.

2. ESCOPO

Este documento tem o objetivo de orientar e esclarecer as dúvidas mais frequentes relacionadas às regulamentações de específicas de Radiofármacos: RDC nº 738/2022, IN nº 80/2020 e IN nº 81/2020.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. Situação do registro de Radiofármacos no Brasil

3.1.1. Quais são os Radiofármacos que possuem registro vigente na Anvisa?

A lista de medicamentos radiofármacos registrados, e a situação do registro, pode ser consultada no portal da Anvisa, no link abaixo:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?categoriasRegulatorias=7>

3.1.2. Existe radiofármaco comercializado no Brasil sem o registro sanitário?

Sim, ainda existem radiofármacos em comercialização com respaldo na RDC nº 70/2014 e amparadas pelo art. 32 da RDC nº 738/2022. No entanto, esta é uma situação temporária, que vigorará somente até a Anvisa emitir a decisão quanto à fase recursal.

3.1.3. Como saber se um Radiofármaco com registro vigente foi publicado pela RDC nº 263/2019?

Os registros dos radiofármacos por meio da RDC nº 263/2019 foram publicados em Diário Oficial da União (DOU). Estes medicamentos possuem um cronograma de adequação em andamento, para que possam cumprir os requisitos da RDC nº 64/2009.

A lista de radiofármacos com registro perante a RDC nº 263/2019 pode ser consultada pelo link:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/radiofarmacos/registro-de-radiofarmacos>

3.2. Abrangência e definições

3.2.1. Quais são os Radiofármacos regulamentados pela RDC nº 738/2022 e respectivos assuntos de peticionamento?

Conforme § 1º do artigo 2º, são regulamentados por esta Resolução os radiofármacos prontos para o uso, os componentes não-radioativos para marcação com

um componente radioativo (kits) e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os eluatos de geradores de radionuclídeos.

Citamos como exemplo de Radiofármaco pronto para o uso, a fludesoxiglicose (18F); como exemplo de kit, o tetrafluorborato tetramibi cuproso (MIBI); e como exemplo de precursor radiofarmacêutico, o eluato de tricloreto de gálio (68Ga).

Independentemente do radiofármaco ser pronto para uso, kit ou precursor, o produto deve ser enquadrado em um dos seguintes assuntos: 12057 - RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco, ou 12056 - RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco Novo.

3.2.2. Como diferenciar “Radiofármaco Novo” de “Radiofármaco” para o correto peticionamento?

O artigo 3º da RDC nº 738/2022 define, no inciso XVI, que Radiofármaco Novo é aquele que contém o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) ainda não registrado (novo) no país. O IFA é qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente promove resposta fisiológica desejada. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano (inciso VII).

Adicionalmente, o artigo 4º estabelece os aspectos que devem ser considerados quanto às características físico-químicas dos IFA de um gerador de radionuclídeo e de componentes não-radioativos para marcação.

Por exemplo:

- Para os kits, o IFA é a molécula a ser marcada, por exemplo, o MIBI – tetrafluorborato tetramibi cuproso;
- Para os radiofármacos prontos para uso, o IFA é a molécula já marcada, por exemplo, o FDG – fludesoxiglicose (18F); e
- Para os precursores radiofarmacêuticos, são considerados IFAs o radionuclídeo-pai quanto o filho, este último presente no eluato.

Portanto, de acordo com o estabelecido, para um radiofármaco ser considerado novo, não pode existir outro Radiofármaco de IFA idêntico com registro vigente na Anvisa.

3.2.3 Qual a definição de IFA idêntico, descrito no inciso I do artigo 6º da RDC nº 738/2022?

Entende-se por IFA idêntico aquele que possui a mesma estrutura química e a mesma Denominação Comum Brasileira (DCB) e/ou mesmo número CAS, registro fornecido pelo “Chemical Abstracts Service”. Um exemplo de IFA idêntico para radiofármacos prontos para uso é o fludesoxiglicose (18F): se uma empresa apresentar uma notificação para isenção de registro com o produto que contenha como princípio ativo a fludesoxiglicose (18F), não cumprirá os pré-requisitos estabelecidos na normativa e o radiofármaco não poderá ser isento de registro.

3.2.4. Os componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo (kits) e os precursores radiofarmacêuticos também são considerados radiofármacos?

Sim, o inciso XV do artigo 3º da RDC nº 738/2022 define que Radiofármaco é o medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos. Os radiofármacos compreendem, também, os componentes não radioativos para marcação e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos. Dessa forma, os precursores radiofarmacêuticos e os kits para marcação são também considerados Radiofármacos.

3.2.5. O cloreto estanoso presente nas formulações dos componentes não radioativos para marcação (kits) é considerado IFA?

Não, o cloreto estanoso é considerado excipiente e deve constar da formulação do produto.

3.2.6 No uso de módulos de síntese, todas as matérias-primas utilizadas fazem parte da formulação do produto?

Não. As matérias-primas que compõem a síntese do IFA (reagentes, solventes, adjuvantes da reação etc.) são consumidas na síntese e/ou removidas pelas etapas de purificação e, portanto, não devem constar na descrição da fórmula do produto. Quantidades residuais destas matérias-primas são consideradas impurezas de síntese e seu carreamento ao produto final deve ser discutido no processo de registro.

Já as matérias-primas adicionadas após a formação da molécula marcada (ex., etapa de recuperação), que deliberadamente permanecerão no produto acabado, bem como aquelas adicionadas com finalidade específica quanto ao desempenho do produto, são consideradas parte da formulação.

3.2.6. Considerando o disposto no inciso XVII do artigo 3º da RDC nº 738/2022, radiofármaco pronto para o uso é o radiofármaco já marcado com o radionuclídeo pronto para ser administrado no paciente, no qual o IFA é a molécula marcada. Dessa forma, podemos considerar o radiofármaco marcado nos Serviços de Medicina Nuclear (SMN) como pronto para o uso?

Conforme disposto no artigo 1º, a RDC nº 738/2022 estabelece os requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Os radiofármacos industrializados são aqueles produzidos pelas indústrias farmacêuticas possuidoras de Autorização de Funcionamento (AFE) para fabricar e podem ser produzidos em território nacional ou importados.

O radiofármaco pronto para uso ao qual a normativa faz referência é aquele que é produzido e comercializado na indústria farmacêutica na forma final para utilização no paciente, por exemplo, o FDG (18F).

Para os kits que serão marcados nos SMN por um radionuclídeo, em termos de registro sanitário, considera-se que há dois produtos passíveis de regularização sanitária: o componente não-radioativo para marcação com um radionuclídeo e a solução de radionuclídeo. Ambos devem possuir registro sanitário perante a Agência para serem comercializados e utilizados pelos SMN.

Assim, é o determinado no § 2º do artigo 2º: “Esta Resolução não se aplica à preparação extemporânea de um radiofármaco realizada exclusivamente a partir de componentes não radioativos para marcação e precursores radiofarmacêuticos registrados na Anvisa para uso em um serviço de medicina nuclear legalmente autorizado e por profissional capacitado para preparar e manipular estes medicamentos e de acordo com as instruções do fabricante”.

3.2.7. Para um gerador de radionuclídeo ser comercializado, que tipo de registro deve possuir junto à Anvisa?

Esclarecemos que o produto objeto de registro é o eluato de radionuclídeo, proveniente do gerador. O gerador em si não possui registro sanitário como um equipamento. No dossiê de registro do eluato, deverão constar informações de acordo com a IN nº 80/2020. O assunto de peticionamento, nesse caso, pode ser 12057 - RADIOFÁRMACOS – Registro Radiofármaco ou 12056 - RADIOFÁRMACOS – Registro Radiofármaco Novo.

3.2.8. Considerando que o eluato de cloreto de Gálio 68 não possui ação farmacológica, sendo utilizado apenas para a marcação de componentes não radioativos, qual é a classificação desse produto pela RDC nº 738/2022? Qual é o assunto para peticionamento do pedido de registro?

O cloreto de gálio (68Ga) é classificado como precursor radiofarmacêutico, ou seja, um radionuclídeo produzido para marcação radioativa de outra substância antes da administração, conforme preconizado pelo inciso X do artigo 3º. Assim, mesmo que não seja utilizado diretamente no paciente, o seu registro é obrigatório. O assunto de peticionamento, neste caso, poderia ser 12057 - RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco, ou 12056 - RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco Novo.

3.2.9. A solução de pertecnetato de tecnécio 99 metaestável (99mTc), proveniente de geradores de eluato de radionuclídeos, pode ser utilizada diretamente no paciente ou para complexar os componentes não radioativos para marcação. Dessa forma, como esse produto seria classificado pela RDC nº 738/2022? Qual é o assunto de peticionamento do pedido de registro?

A solução de pertecnetato de tecnécio (99mTc) é um eluato de gerador de radionuclídeo, podendo ser classificado como um radiofármaco pronto para o uso (inciso XVII do artigo 3º) ou como um precursor radiofarmacêutico (inciso X do artigo 3º). O requerente deve observar a documentação específica para a categoria que é objeto de registro a ser solicitado (se uma ou outra, ou ambas) e, apresentá-la de acordo com o estabelecido na IN nº 80/2020. O assunto de peticionamento pode ser 12057 – RADIOFÁRMACOS- Registro Radiofármaco, ou 12056 – RADIOFÁRMACOS- Registro Radiofármaco Novo.

3.2.10. É possível uma empresa importar e comercializar uma solução de radionuclídeo, por exemplo, o cloreto de lutécio (Lu177)? Como é a classificação desse produto pela RDC nº 738/2022? Qual é o assunto para peticionamento do pedido de registro?

Sim, é possível. No caso, o cloreto de lutécio (177Lu), ou outra solução de radionuclídeo que será utilizada para a marcação de componentes não radioativos (kits), se encaixa na definição de precursor radiofarmacêutico (inciso X do artigo 3º), sendo necessário o seu registro antes da comercialização. O assunto de peticionamento pode ser 12057 – RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco, ou 12056 – RADIOFÁRMACOS – Registro Radiofármaco Novo.

A importação de radiofármacos deve obedecer ao estabelecido no Capítulo V da RDC 738/2022.

3.2.11. O inciso I do artigo 4º da RDC nº 738/2022 estabelece que em um gerador de radionuclídeo, tanto os radionuclídeos-pai, como os filhos, são considerados como IFA. Nos geradores de radionuclídeos, o radionuclídeo-pai não faz parte da formulação, dessa forma, qual o objetivo de classificação desse produto como IFA?

O caput do artigo 4º preconiza que em um gerador de radionuclídeo, tanto os radionuclídeos-pai, como os filhos, são considerados como IFA. Dessa forma, o inciso I não pode ser lido separadamente do caput, e a classificação do radionuclídeo-pai como IFA tem o objetivo de deixar clara a expectativa da Anvisa quanto às informações a serem apresentadas no dossiê de registro desses Radiofármacos. Salientamos também que tal definição é adotada internacionalmente, como por exemplo, no Guia EMEA/CHMP/QWP/306970/2007, da Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

3.2.12. O inciso VII do art. 3º, definição de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA): os peptídeos PSMA HBED, DOTATOC, DOTANOC, PSMA617, PSMA1007, estradiol, PSMA JK, são considerados IFA a partir desse conceito? E os produtos MIBI, MDP, DTPA? E no caso da manose, que é transformada em deoxiglicose durante o processo químico?

Os peptídeos e demais substâncias que se constituem como alvo para radiomarcagem são componentes não-radioativos e, nesse caso, considera-se como IFA a parte da formulação destinada a carregar ou ligar o radionuclídeo ou permitir sua ligação (inciso II do art. 4º). Quanto às substâncias utilizadas na síntese dos componentes da formulação, como é o caso da manose, tratam-se de matérias-primas ou materiais de partida (a depender do caso) e devem ser descritas de acordo com o estabelecido na IN nº 80/2020.

3.2.13. A RDC nº 738/2022 regulamenta as atividades realizadas nos Serviços de Medicina de Nuclear (SMN), radiofarmácias hospitalares ou centralizadas?

Não. Conforme disposto no seu artigo 1º, a RDC nº 738/2022 estabelece os requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Os radiofármacos industrializados são produzidos por indústrias

farmacêuticas detentoras de AFE para fabricar e podem ser produzidos em território nacional ou ser importados. Portanto, a RDC nº 738/2022 não regulamenta as atividades executadas nos SMN, que devem ser avaliadas segundo as normativas relacionadas ao tema e em vigência. As atividades realizadas nos Serviços de Medicina Nuclear e nas radiofarmácias são regulamentadas, no âmbito da Anvisa, pelas Gerências-Gerais de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES) e de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS).

3.2.14. Um Radiofármaco que obteve registro pela RDC nº 263/2019 é considerado novo?

Um Radiofármaco registrado pela RDC nº 263/2019 pode ser considerado como novo, desde que atenda à definição constante na RDC nº 738/2022. Há possibilidade de cancelamento do registro de um produto concedido mediante cronograma de adequação, em caso de registro de um novo radiofármaco que atenda integralmente à normativa vigente. Dessa forma, as empresas que tenham interesse no registro, via RDC nº 738/2022, de um radiofármaco já registrado pela RDC nº 263/2019 – e que ainda não cumpriu integralmente a RDC nº 738/2022 –, deverão solicitar o registro como radiofármaco novo, por meio do protocolo do assunto 12056 – RADIOFÁRMACOS – Registro Radiofármaco Novo, com a apresentação de toda a documentação correspondente requerida.

3.3. Isenção do registro de Radiofármacos

3.3.1. Quais são os assuntos referentes a notificação de Radiofármacos, qual é o valor da taxa e quais são os documentos necessários?

A notificação de radiofármacos deve ser feita a partir do assunto 12059 - Notificação de Radiofármaco isento de registro. No caso de alteração ou cancelamento desta notificação, os assuntos 12140 - Notificação de Radiofármaco isento de registro – ALTERAÇÃO ou 12141 - Notificação de Radiofármaco isento de registro – CANCELAMENTO, ambas petições secundárias, devem ser peticionados. O fato gerador para todos os assuntos é 4324, conforme enquadramento da RDC nº 222/2006.

Os documentos para instrução do processo são listados no art. 10 da RDC nº 738/2022:

- I- Formulário de notificação;
- II- Justificativa técnica, conforme inciso II do art. 10 da RDC nº 738/2022;
- III- Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária juntamente com o respectivo comprovante de pagamento.

A unidade produtora do radiofármaco deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha na qual o radiofármaco é produzido.

3.3.2. Considerando o inciso I do artigo 6º da RDC nº 738/2022, como seriam enquadrados os componentes não radioativos para marcação com componente radioativo (kits)?

Conforme o Inciso II do Art. 6º, a isenção de registro se aplica apenas a medicamentos comercializados pronto para uso. A notificação, portanto, não se aplica a componentes não radioativos para marcação.

3.3.3. O inciso V do art. 6º estipula que não deve existir medicamento registrado na ANVISA com finalidade diagnóstica ou terapêutica equivalente, disponível no mercado. Como este inciso será avaliado?

O inciso V do artigo 6º exclui a possibilidade de isenção de registro um medicamento radiofármaco com finalidade diagnóstica ou terapêutica equivalente a outro produto já registrado nesta Agência.

Na solicitação de notificação, a empresa deve descrever claramente a indicação do medicamento pretendido e a verificar se há algum Radiofármaco registrado com a mesma indicação.

Caso o produto pretendido possua a mesma indicação de outro produto já registrado, mas possua benefícios consideráveis e comprovados ao paciente ou à sua função (ex., melhor qualidade de imagem, menor risco ao paciente), a solicitação poderá ser submetida à análise técnica. Neste caso, a justificativa técnica deve incluir revisão bibliográfica que demonstre as vantagens do medicamento cuja isenção de registro foi solicitada, frente ao Radiofármaco registrado junto à Anvisa.

3.3.4. Considerando o inciso VII do artigo 6º da RDC nº 738/2022, o Radiofármaco sujeito à isenção de registro, regularizado mediante notificação, deve ser produzido em unidade produtora que comprove o cumprimento das respectivas Boas Práticas de Fabricação (BPF). E no caso dos radiofármacos manipulados nas radiofarmácias e SMN, também deverão possuir Boas Práticas de Fabricação?

A RDC nº 738/2022 estabelece os requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Portanto, não é a norma responsável por estabelecer critérios de Boas Práticas para os SMN e as radiofarmácias.

3.3.5 O artigo 10 da RDC nº 738/2022 estabelece que a notificação de radiofármacos isentos de registro deve ser realizada por peticionamento eletrônico e deve ser instruída com as seguintes informações: I - Formulário de notificação; II - Justificativa técnica contendo: a) comprovação do enquadramento do radiofármaco nos critérios previstos nesta Resolução; b) avaliação de risco, referente a segurança e eficácia, sobre o benefício do fornecimento do radiofármaco; e c) avaliação de risco, referente a qualidade, processo produtivo e controle de qualidade do radiofármaco. Existem modelos para esses documentos? Que critérios devo considerar para elaborar tais documentos?

Para o formulário de notificação, há um modelo disponível, ao qual a empresa terá acesso ao realizar o peticionamento. Atualmente não há modelo específico para a justificativa técnica.

Quanto à alínea “a”, trata-se de um documento no qual a empresa deve comprovar o enquadramento do Radiofármaco, de acordo com o estabelecido no art. 6º da referida normativa.

Para as alíneas “b” e “c”, na avaliação de risco, a empresa deve apresentar uma avaliação crítica que demonstre a relação benefício/risco do medicamento. Nesse sentido, o documento deve conter dados consolidados sobre a segurança, qualidade e eficácia do medicamento, que proporcionem uma abordagem consistente da avaliação benefício/risco. Para isso, deve contemplar informações técnicas e científicas sobre o produto, tais como: análise crítica dos estudos clínicos disponíveis na literatura, tecnologia do processo produtivo e controles em processo, controle de qualidade para liberação do produto.

3.3.6 Considerando que um determinado radiofármaco esteja em comercialização como isento de registro, caso outra empresa consiga o registro para um Radiofármaco com o mesmo princípio ativo, os Radiofármacos isentos de registro podem continuar em comercialização temporariamente?

Não. Conforme preconizado no inciso I do art. 6º “I - não deve haver radiofármaco com IFA idêntico registrado na Anvisa;”. Dessa forma, quando um radiofármaco for registrado, todos os demais com IFA idêntico, que estiverem em comercialização mediante o critério de isenção de registro, deixam de se enquadrar na referida preconização normativa, portanto, não podem mais ser comercializados sem o registro sanitário.

As empresas devem ter ciência dessa situação antes do início da comercialização do Radiofármaco isento de registro e gerenciar o estoque de produtos da melhor forma possível. As publicações de registro são realizadas em DOU e é responsabilidade do ente regulado acompanhá-las e avaliar se o produto está devidamente enquadrado nas normativas vigentes. Além disso, a GPBIO informará sobre o cancelamento da notificação às empresas afetadas pela publicação do registro de algum radiofármaco, assim como manterá uma relação de Radiofármacos regularizados mediante notificação, inclusive sinalizando o cancelamento da notificação devido ao registro do mesmo Radiofármaco.

3.3.7 É permitido produzir o radiofármaco FDG (fludesoxiglicose-18F) com isenção de registro, regularizado mediante notificação?

Não, pois o FDG-18F não se enquadra no inciso I do art. 6º da RDC nº 738/2022. Essa analogia é aplicada para todos os radiofármacos com registro vigente junto à Anvisa.

3.3.8 É necessário solicitar Denominação Comum Brasileira (DCB) para os Radiofármacos notificados?

Sim. Conforme a Lei nº 6360/1976 (§ 4º do art. 5º), todos os medicamentos deverão ser identificados pela Denominação constante da Farmacopeia Brasileira. Desse modo, é necessário que os medicamentos isentos de registro possuam DCB válida. A inclusão da DCB deve ser solicitada à Farmacopeia Brasileira, idealmente

antes da solicitação de regularização dos medicamentos radiofármacos isentos de registro.

3.3.9 Como será a manifestação da Anvisa para as notificações de radiofármacos isentos de registro?

A Anvisa emitirá um ofício eletrônico diretamente à empresa, que atestará que a documentação apresentada na lista de documentos da instrução processual foi analisada. Considerando que são medicamentos isentos de registros, regularizados mediante notificação, não haverá publicação em DOU.

3.3.10 Como posso saber quais são os radiofármacos notificados?

A Anvisa mantém a lista atualizada de radiofármacos notificados em seu portal:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/radiofarmacos/notificacao-de-radiofarmacos>

3.4. Requisitos para o registro de Radiofármacos

3.4.1. Qual é o valor e o código dos assuntos gerados a partir da RDC nº 738/2022?

Os códigos com os respectivos fatos geradores estão listados na tabela a seguir e disponíveis na página de [Relação de Assuntos](#) do Portal da Anvisa.

Código de assunto	Fato Gerador
12057 - RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco	4022
12056 - RADIOFÁRMACOS - Registro Radiofármaco Novo	4014
12059 - RADIOFÁRMACOS - Notificação de Radiofármaco isento de registro	4324
12140 - RADIOFÁRMACOS - Notificação de radiofármaco isento de registro - Alteração	4324
12141 - RADIOFÁRMACOS - Notificação de radiofármaco isento de registro - Cancelamento	0000
12058 - RADIOFÁRMACOS - Atualização do anexo da IN 81 de 16/12/2020	0000

3.4.2. Considerando o preconizado no § 1º do art. 12 da RDC nº 738/2022, caso a empresa solicite alterações durante a análise do registro que caracterizem mudança pós-registro, deve protocolar petição específica de mudança pós registro, conforme regulamentação específica vigente. Como a petição está em

análise, ou seja, não houve publicação de registro, como é possível o peticionamento de mudança pós registro?

O preconizado no referido parágrafo se destina às situações em que a empresa, já tendo protocolado a documentação específica para determinado processo de fabricação no processo de registro, verificou, no decorrer da análise técnica (ou seja, após a Anvisa ter iniciado a avaliação documental), a necessidade de alteração de processo ou método analítico que caracterize mudança pós registro. Nesse caso, antes da finalização da análise técnica pela Anvisa, caso seja de interesse da empresa, deve-se protocolar petição secundária de pós registro, com toda a documentação prevista no respectivo assunto. O ideal é que esta situação não ocorra, pois se espera da solicitante que o processo de registro tenha sido bem desenvolvido e esteja tecnicamente fundamentado no momento do peticionamento.

3.4.3. Considerando o § 2º do art. 12 da RDC nº 738/2022, o solicitante do registro deve solicitar junto à Farmacopeia Brasileira a inclusão do IFA, precursores radiofarmacêuticos e excipientes na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), caso não estejam presentes na lista de denominações aprovadas. É possível realizar a solicitação de inclusão da DCB e submeter o processo de registro concomitantemente, apresentando somente o protocolo de solicitação de inclusão?

Sim, é possível, mas recomendamos que essa solicitação de DCB seja feita antes da solicitação do registro, visando uma maior celeridade processual. Conforme § 4º do art. 5º da Lei nº 6.360/1976, não é possível a existência de medicamento regularizado sem a identificação da DCB correspondente.

3.4.4. Conforme § 3º do artigo 13 da RDC nº 738/2022, a documentação de instrução processual do dossiê de registro pode ser instruída em formato “Documento Técnico Comum” - CTD (*Common Technical Document*). Existe algum guia que oriente como peticionar em formato CTD?

Sim, a Anvisa publicou o [Guia para organização do documento técnico comum \(CTD\) para o registro e pós-registro de medicamentos](#), embasado no Guia do ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), [ICH M4](#). A Anvisa encoraja as empresas a adotarem o formato CTD no peticionamento.

3.4.5. No caso de um medicamento radiofármaco, cujo princípio ativo (IFA) seja um produto biológico já registrado junto à Anvisa. De acordo com o artigo 14 da RDC nº 738/2022, não é necessário enviar a documentação de registro do produto biológico, caso ele já seja registrado. Dessa forma, não é necessário o envio de documentos da seção I – Relatório técnico, pois se refere ao IFA/produto biológico e, apenas citaríamos o número de registro e fabricante do insumo?

De acordo com o art. 14 da RDC nº 738/2022: "Caso o radiofármaco a ser registrado contenha produto biológico na sua formulação, o solicitante do registro deve informar o número de registro do produto biológico na Anvisa e não é necessário o envio

da documentação específica para o registro de produtos biológicos prevista na legislação vigente".

Portanto, ainda que a formulação contenha o produto biológico como carreador, a documentação técnica de qualidade sobre o radiofármaco deverá ser apresentada, no que couber, de acordo com a IN nº 80/2020, conforme a categoria do radiofármaco (produto radioativo pronto para uso ou componente não radioativo para marcação). O produto biológico a ser utilizado como carreador deve ser registrado na Anvisa, pois o artigo não se refere ao IFA, e sim ao produto acabado registrado. A isenção do art. 14 diz respeito somente à documentação específica para o registro de produtos biológicos, que consta na RDC nº 55/2010.

3.4.6. Quanto ao item 1.4 da seção III da IN nº 80/2020, considerando que o eluato de pertecnetato de sódio (99mTc) tem a mesma formulação e utiliza o mesmo sistema de eluição, independente do fabricante, seria aplicável a realização de estudos de estabilidade em todas as opções de geradores de Molibdênio-99/Tecnécio-99m (99Mo/99mTc) comercializados?

Sim, a empresa deve realizar estudos de estabilidade que comprovem a permanência da qualidade do produto, no caso o eluato de pertecnetato de sódio metaestável (99mTc) e dos componentes necessários a sua obtenção: o gerador de radionuclídeos e os frascos eluente e coletor à vácuo pelo prazo de validade proposto, conforme IN nº 80/2020, anexo II, seção III:

“1 - No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco o proponente deverá apresentar os resultados do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração para, no mínimo, três lotes, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6

(...)

1.5 - Para os eluatos provenientes dos geradores de radionuclídeos, devem ser definidas e justificadas a validade e as condições recomendadas de armazenamento dos diferentes materiais que permitem a eluição. Deve ser apresentada a influência do tempo e frequência da eluição na qualidade do eluato”.

3.4.7 Quanto à Seção IV da IN nº 80/2020, “modelos de bulas e rótulos”, é necessário realizar protocolo de texto de bula e rotulagem em assunto específico?

Sim, a documentação referente ao *layout* das embalagens e nome comercial deve ser peticionada à Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES). O código de assunto é 11403 - RADIOFÁRMACO – Documentação para análise de bula, dizeres de rotulagem e nome comercial. Os modelos de texto de bula e de rótulo das embalagens devem integrar o dossiê de registro, no ato do protocolo, conforme Seção IV da IN nº 80/2020.

3.4.8. No cumprimento de exigência, considerando que a empresa peticione documentação dentro do prazo estabelecido e, no entanto, adite documentos

após esse prazo, complementando a documentação anteriormente enviada, a documentação de aditamento será considerada na análise técnica do cumprimento de exigência?

Não. A documentação referente ao cumprimento de exigência deve ser apresentada em ato único, dentro do prazo, conforme preconizado no inciso I do art. 7 da RDC nº 204/2005: “Quando formulada exigência, o notificado poderá: I - cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da Anvisa”.

3.5. Documentação de Eficácia e Segurança

3.5.1. Considerando o art. 20 da RDC nº 738/2022, para radiofármaco de uso diagnóstico, deve ser apresentado estudo de diagnóstico "in vivo" em humanos, com o Radiofármaco objeto do registro. Como deve ser este estudo “in vivo”?

Conforme parágrafo único do mesmo artigo, a metodologia do estudo clínico deve ser tecnicamente justificável. Considerando as particularidades que envolvem os Radiofármacos, a empresa deve apresentar o racional técnico utilizado para a definição do desenho de estudo e, portanto, não há um padrão estabelecido.

Diretrizes internacionalmente reconhecidas podem subsidiar a definição da estratégia, como o *Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents*, da Agência Europeia de Medicamentos, e o *Guidance for Industry Developing Medical Imaging Drug and Biological Products – Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies*, do FDA/EUA (U.S. Food and Drug Administration). Recomenda-se que, antes de protocolar o desenho do estudo clínico, a empresa se reúna com a Anvisa e discuta preliminarmente o desenho que será proposto.

3.5.2. Considerando o artigo 21 da RDC nº 738/2022, para os radiofármacos listados na IN nº 81/2020, e suas atualizações, podem ser apresentados dados da literatura com estudos clínicos realizados com o Radiofármaco em questão publicados em revistas indexadas, em que foram estudadas as mesmas atividades e mesmas indicações terapêuticas ou diagnósticas pretendidas no registro, a fim de se comprovar a eficácia terapêutica e segurança do Radiofármaco. Como estes dados devem ser apresentados? Somente a apresentação dos estudos seria suficiente?

De acordo com o artigo 16, todas as indicações terapêuticas ou diagnósticas do radiofármaco solicitadas no registro devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro. Dessa forma, a documentação deve ser organizada na forma de relatório de estudo clínico, no qual conste não apenas uma análise criteriosa e consistente dos dados de literatura com avaliação de benefício/risco, como também a devida contextualização sobre o conjunto de dados apresentados, tais como a metodologia utilizada para a busca de artigos e a avaliação sobre a adequabilidade e qualidade do desenho dos estudos. O envio somente dos dados de literatura não será aceito, sendo de responsabilidade da empresa a avaliação técnica e científica das informações, bem como a elaboração do relatório de estudo clínico conclusivo.

Adicionalmente, considerando a necessidade de orientar o setor regulado quanto à melhor prática para a elaboração de um dossiê de eficácia e segurança baseado em dados de literatura, a Anvisa propôs o Guia "Submissão de Registro de Medicamento Sintético e Semissintético Baseada em Dados de Literatura Científica", que incluirá os Radiofármacos em seu escopo. A Consulta Dirigida nº 08/2021 sobre a minuta do Guia foi encerrada em outubro de 2021 e o documento está em discussão interna para a publicação.

3.5.3. O que a Anvisa considera como “sistema regulatório equivalente ao da Anvisa”, previsto no inciso I do art. 22 da RDC nº 738/2022?

Sistema regulatório equivalente é um sistema que utiliza conceitos e práticas regulatórias semelhantes às utilizadas pela Anvisa para o registro de medicamentos. Um exemplo disso são as entidades regulatórias de países-membros do ICH. Conforme previsto no § 2º do mesmo artigo, a lista da IN nº 81/2020 poderá ser atualizada a pedido de parte interessada, por protocolo de assunto específico e com justificativa técnica para o enquadramento nos critérios estabelecidos. Essa justificativa deve conter uma abordagem adequada sobre a regulação sanitária do país que registrou determinado radiofármaco, elaborada pelo requerente.

3.5.4. Considerando o § 2º do art. 22 da RDC nº 738/2022, a lista constante na IN nº 81/2020, pode ser atualizada por protocolo de assunto específico a critério da Anvisa ou conforme demanda da parte interessada. Como o setor regulado pode solicitar essa atualização? O peticionamento do dossiê de registro pode ser realizado concomitantemente com a solicitação de inclusão do Radiofármaco na lista?

A solicitação deve ser feita mediante protocolo, por meio do assunto 12058 – RADIOFÁRMACOS – Atualização do anexo da IN nº 81, de 16/12/2020. Na instrução processual, devem ser apresentados os documentados listados no checklist: 1- Folha de Rosto; 2- Justificativa da necessidade da inclusão do radiofármaco na IN nº 81/2020; e 3 - Documentação com a comprovação do atendimento ao art. 22 da RDC nº 738/2022. O reconhecimento da eficácia e segurança do Radiofármaco a partir da experiência acumulada pelo uso clínico deve ser evidenciado por meio da apresentação de uma análise consistente e criteriosa de estudos clínicos e de dados/informações pós-comercialização provenientes de relatórios de farmacovigilância.

A empresa deve aguardar a atualização da lista com a inclusão do radiofármaco objeto do peticionamento, para somente então protocolar o processo de registro. Caso a empresa peticione o dossiê de registro anteriormente à atualização da IN nº 81/2020 e o processo de registro entre em análise técnica, haverá o indeferimento sumário da petição de registro.

3.5.5. Considerando o inciso II do artigo 23 da RDC nº 738/2022, para todos os radiofármacos de uso terapêutico ou diagnóstico, devem ser apresentados dados de farmacovigilância atualizados de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos recentes e da comercialização do radiofármaco em

outros países, quando aplicável. Os referidos dados são do fabricante do produto?

Os dados de farmacovigilância, nesse caso, referem-se ao produto, objeto do registro, que não possui registro no Brasil, mas em comercialização no país de origem ou em outros países onde for registrado. Dessa forma, quando esses dados existirem, devem fazer parte do dossiê de registro.

3.5.6. Considerando o § 1º do artigo 23 da RDC nº 738/2022, o Plano De Gerenciamento de Risco previsto no inciso I deve ser protocolado paralelamente ao pedido de registro por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos. Como faço para realizar esse peticionamento?

Após o protocolo do pedido de registro, assim que a empresa obtiver o número de expediente, poderá realizar o protocolo do Plano de Gerenciamento de Risco. A normativa que estabelece os critérios para o plano de gerenciamento de risco é a RDC nº 406, de 22/07/2020. O peticionamento deve ser realizado por meio do assunto 11817 – Plano de Gerenciamento de Risco/Plano de Minimização de Risco – Outros medicamentos. Questionamentos específicos sobre este assunto devem ser direcionados à Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa.

3.6. Importação e controle de qualidade de radiofármacos importados

3.6.1. Considerando o § 2º do artigo 25 da RDC nº 738/2022, a empresa importadora deve apresentar o Certificado de Liberação do Lote emitido pelo fabricante, de acordo com as especificações estabelecidas no registro. Para quem devo apresentar o referido Certificado e quando?

O Certificado deve ser apresentado à Gerência-Geral de Portos, Aeroportos e Recintos Alfandegados (GGPAF) da Anvisa, no âmbito do processo de importação para fins de vigilância sanitária.

3.6.2. Considerando o inciso II, do artigo 26 da RDC nº 738/2022, a cadeia de transporte deve estar validada, de acordo com as características de estabilidade de cada radiofármaco a ser importado. Quais documentos são necessários para comprovar a validação do transporte? Existe algum guia que estabelece parâmetros para a validação de transporte?

Os documentos básicos para a comprovação da validação de transporte são os protocolos e os relatórios de qualificação de operação e de desempenho. A Anvisa publicou, em 2017, o “Guia para Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos”, que pode ser utilizado como referência para a validação do processo de transporte de radiofármacos.

3.6.3. Considerando o artigo 26 da RDC nº 738/2022, a empresa importadora deve demonstrar que monitora continuamente a temperatura da cadeia de transporte e

mantém registros que comprovem que o radiofármaco foi mantido dentro das condições de armazenamento e de transporte preconizadas pelo fabricante. Os registros de temperatura devem identificar o nome do radiofármaco, número de lote, hora e data de envio e recebimento. As condições de armazenamento devem ser especificadas na Licença de Importação (LI). A que trecho (etapa do transporte) se refere os registros que devem ser apresentados?

Os registros de temperatura são referentes ao trecho de transporte desde o local de fabricação até o momento em que o produto é armazenado, seja no aeroporto ou na própria empresa, sob termo de guarda.

3.6.4. Considerando o parágrafo 1º do artigo 26 da RDC nº 738/2022, a empresa importadora que não se enquadrar nas condições descritas deve realizar todos os ensaios de controle de qualidade em território nacional, lote a lote de importação, e cumprir com os demais requisitos referentes à legislação vigente. Seria possível uma empresa peticionar inicialmente um processo de registro no qual o controle de qualidade fosse feito no Brasil e posteriormente solicitar uma alteração pós-registro para ficar isenta dos testes, atendendo ao artigo 26? Em caso positivo qual seria o assunto de peticionamento?

Sim, é possível solicitar a isenção da realização de ensaios completos de controle de qualidade em território nacional na forma de alteração pós-registro. Nesse caso, a empresa deverá realizar um aditamento ao processo de registro, por meio do assunto 10366 – RADIOFÁRMACO – Aditamento, com a apresentação de documentação que comprove o atendimento aos requisitos da norma para essa isenção.

3.6.5. Conforme artigo 26 da RDC nº 738/2022, o radiofármaco importado pode ficar isento da realização dos ensaios de controle de qualidade em território nacional. Considerando que o radiofármaco ainda não é importado, como cumprir com o estabelecido nos incisos II, III e IV presentes no artigo 26?

Para o cumprimento do inciso II, deverão ser enviados o protocolo de qualificação de desempenho e os protocolos e relatórios das qualificações de operação e instalação concluídos, conjuntamente com declaração que o estudo de qualificação de desempenho será executado nos três primeiros lotes enviados ao Brasil. O relatório de qualificação de desempenho finalizado deverá ser apresentado no Histórico de Mudança do Produto. Para o cumprimento do inciso III, o procedimento operacional padrão é suficiente.

3.6.6. No caso de radiofármacos prontos para uso, importados, que possuam radionuclídeos com meia-vida curta, é possível enviar o produto com ensaios de controle de qualidade para liberação do produto acabado pendentes, como por exemplo o teste de esterilidade?

Sim, nos casos em que não é possível aguardar a liberação do teste de esterilidade, em virtude da meia-vida do radionuclídeo, o produto pode ser importado e comercializado sem esse resultado, mas somente se essa condição estiver aprovada no registro do produto. Todas essas informações devem constar no dossiê de registro,

com as respectivas justificativas técnicas, e serão avaliadas no momento da análise técnica pela Anvisa.

3.6.7. De acordo com o artigo 29 da RDC nº 738/2022, a importação dos geradores de eluato de radionuclídeos pode ser feita diretamente pela unidade hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo, devendo ser observadas, além do que é preconizado na legislação específica de importação, as seguintes condições: I – procedimento padrão harmonizado de liberação para uso do eluato de radionuclídeo estabelecido entre a detentora do registro e o local que está recebendo o gerador; II – laudo de liberação para cada gerador, assinado pelos responsáveis técnicos farmacêuticos da detentora de registro e do estabelecimento que utilizará o gerador; e III – plano de gerenciamento do gerador de eluato após o tempo de vida útil que estabeleça claramente a responsabilidade quanto ao seu descarte. Existem modelos para os documentos delineados nos incisos I, II e III??

Não existem modelos elaborados pela Anvisa para os referidos documentos, a responsabilidade por sua elaboração cabe à empresa solicitante do registro sanitário. O conteúdo dos documentos deve ser pautado por embasamento técnico e científico e sempre considerar as particularidades envolvidas. Os documentos mencionados nos incisos devem fazer parte do dossiê de registro.

3.6.8. De acordo com o artigo 29 da RDC nº 738/2022, a importação dos geradores de eluato de radionuclídeos pode ser feita diretamente pela unidade hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo. Considerando que o gerador será importado diretamente, a solicitante do registro precisa ser uma empresa com Autorização de Funcionamento para importar medicamentos?

Sim, para peticionar uma solicitação de registro a empresa solicitante deve possuir AFE para fabricar e/ou importar medicamentos. Dessa forma, não será permitido que escritórios administrativos solicitem o registro do produto, sendo necessário que a empresa fabricante possua CBPF para a linha do radiofármaco, destacando que para solicitar o CBPF junto à Anvisa, a empresa deve possuir AFE para importar e/ou fabricar medicamentos.

3.6.9. De acordo com o artigo 29 da RDC nº 738/2022, a importação dos geradores de eluato de radionuclídeos pode ser feita diretamente pela unidade hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo. Um representante comercial de um gerador de radionuclídeo precisa se habilitar como importador de medicamento para obter o registro do eluato de radionuclídeo proveniente do gerador?

Sim, o representante comercial deve obter a AFE para importar medicamentos, para posteriormente solicitar o registro do eluato de radionuclídeo que, por sua vez, é requisito para a importação direta pela unidade hospitalar.

3.6.10. De acordo com o artigo 29 da RDC nº 738/2022, a importação dos geradores de eluato de radionuclídeos pode ser feita diretamente pela unidade

hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo. É possível também realizar importação direta de kits?

Não. A RDC nº 738/2022 não regulamenta a importação direta de kits pelas unidades hospitalares. As importações de radiofármacos, com exceção dos geradores de eluatos de radionuclídeos, que devem seguir o preconizado pela RDC nº 488/2020.

3.6.11. Quem deve ser o detentor do registro sanitário para os eluatos de radionuclídeos, proveniente de geradores, que forem importados diretamente por unidades hospitalares?

O detentor do registro é a importadora de medicamentos, que possui AFE para importar e é responsável pelo protocolo da documentação comprobatória de qualidade, eficácia e segurança. A importação direta pela unidade hospitalar deve ser feita em acordo com o detentor do registro, observadas as premissas dispostas nos incisos I, II e III do artigo 29 da RDC nº 738/2022 e o previsto na legislação específica sobre o tema.

3.6.12. De acordo com o inciso II do artigo 29 da RDC nº 738/2022, entre as condições para importação direta dos geradores de eluato de radionuclídeos pela unidade hospitalar ou clínica especializada, consta o laudo de liberação para cada gerador, assinado pelos responsáveis técnicos farmacêuticos da detentora de registro e do estabelecimento que utilizará o gerador. O responsável técnico de ambos os locais (detentor de registro e clínica especializada) devem ser farmacêuticos?

De acordo com a RDC nº 38/2008, item 4.2.3 do Anexo, “o Serviço de Medicina Nuclear deve ter como responsável técnico um médico nuclear conforme definido no item 3.12, que responda pelo Serviço de Medicina Nuclear junto à Vigilância Sanitária local.” Ao mesmo tempo, os itens 6.7 e 6.11 estabelecem:

“6.7 A responsabilidade técnica pela preparação e administração de radiofármacos é de responsabilidade de profissionais com formação superior na área da saúde, com registro no respectivo conselho de classe, de acordo com competências profissionais definidas na legislação vigente.

(...)”

Diante do exposto, destaca-se que o regulamento sanitário federal não determina qual é o profissional que deve gerir a preparação e controle de qualidade dos radiofármacos, questão que extrapola a sua competência. Conforme item 6.7, essas atividades podem ser exercidas por profissional com formação superior na área da saúde e registro no respectivo conselho de classe, de acordo com competências profissionais definidas na legislação vigente.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos	RDC nº 738, de 28/07/2022
Documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco	IN nº 80, de 16/12/2020
Lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia	IN nº 81, de 16/12/2020
Critérios para a realização de Estudos de Estabilidade	RDC nº 318, de 06/11/2019
Validação de métodos analíticos	RDC nº 166, de 24/07/2017
Pós-registro de medicamentos	RDC nº 73, de 07/04/2016
Farmacopeia Brasileira, 6ª edição	RDC nº 298, de 12/08/2019
Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos	RDC nº 658, de 30/03/2022
Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos radiofármacos	IN nº 128, de 30/03/2022
Instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo"	RDC nº 38, de 04/06/2008

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	13/09/2022	Emissão inicial