

**Resolução - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003**

**D.O.U de 02/06/2003**

Dispõe sobre o registro de medicamento novo.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 6 de março de 2003,

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

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico para Medicamentos Novos com Princípios Ativos Sintéticos ou Semi-Sintéticos, em anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

*CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES*

**ANEXO**

**REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS NOVOS OU INOVADORES COM PRINCÍPIOS ATIVOS SINTÉTICOS OU SEMI-SINTÉTICOS**

**ABRANGÊNCIA**

Este Regulamento aplica-se a todos os medicamentos novos ou inovadores, com exceção dos regidos por legislação específica, e estabelece os critérios e a documentação necessária para:

- Registro de Medicamentos Novos com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos associados ou não;
- Registro de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s).

· Registro de produto resultante de:

- a) alteração de propriedades farmacocinéticas;
- b) retirada de componente ativo de produto já registrado;
- c) sais novos, isômeros, embora a entidade molecular correspondente já tenha sido autorizada.

## **COMPOSIÇÃO**

Este regulamento é composto de três partes: das medidas antecedentes ao registro, do registro, das medidas pós-registro. O detalhamento técnico para efeito de execução e atendimento às exigências legais pertinentes ao registro ou as alterações destes, estarão dispostas em guias específicos por temas.

As definições dos termos técnicos deste Regulamento estão contidas no GLOSSÁRIO DE DEFINIÇÕES LEGAIS;

### **I - DAS MEDIDAS ANTECEDENTES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS**

**1. No caso de produto novo nacional, apresentar protocolos de pesquisas clínicas e resultados do andamento destas pesquisas de acordo com a legislação vigente.**

2. No caso de produto novo importado que venha a fazer estudo clínico fase III no Brasil, apresentar protocolo de pesquisa e resultado de seu andamento de acordo com a legislação vigente.

**3. No caso em que a fase III venha a ser realizada com produto novo fabricado no País, apresentar previamente notificação para a produção de lotes piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO DE MEDICAMENTOS.**

### **II - DO REGISTRO**

1. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto como Medicamento Novo, a empresa deverá protocolar um processo único, com relatórios em separado para cada forma farmacêutica e apresentar os seguintes documentos:

- a) Formulários de petição de registro;
- b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária; ou comprovante de isenção, quando for o caso;
- c) Cópia de Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada;
- d) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
- e) Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto;**

f) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento novo será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.

2. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto como Medicamento Novo, o proponente deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

a) Dados gerais: texto de bula, esboço de "lay-out" de rótulo e embalagem, conforme a legislação vigente. No caso de apresentações em gotas (soluções orais e oftálmicas, emulsões orais e suspensões orais, nasais e oftálmicas), deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 ml, indicando-se a concentração do fármaco por ml;

b) Prazo de validade: apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes piloto utilizados nos testes e estudos de estabilidade de longa duração em andamento de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

c) Relatório de ensaios pré-clínicos: toxicidade aguda, sub-aguda e crônica, toxicidade reprodutiva, atividade mutagênica, potencial oncogênico de acordo com a legislação específica;

d) Relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica de acordo com a legislação específica. Os dados devem ser acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis. A apresentação destas informações deve seguir a ordem: estudos clínicos fase I, II, III. A Anvisa poderá rever os dados dos estudos clínicos fase III para averiguar se as amostras e as diferenças de resultados entre os grupos que receberam diferentes intervenções foram suficientes para a obtenção de significância estatística e clínico-epidemiológica.

e) No caso de **associações medicamentosas**, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, **além dos demais itens**, o proponente deve apresentar o resultado dos seguintes estudos:

- estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo isolado que garantam que a absorção e distribuição dos princípios ativos em associação não são afetadas;

- ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, provando que associações com as mesmas doses tenham um efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente, ou que a associação com dose

menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma associação com doses conhecidas. Serão aceitas até no máximo 3 princípios ativos na mesma formulação por apresentação oral ou injetável. Nestes casos, serão aceitas somente apresentações orais até no máximo 3 princípios ativos na mesma formulação, ou quatro se um deles for a cafeína.

- estudos que demonstrem que a associação previna o advento de resistência microbiana quando se tratar de antibióticos (NÃO É O CASO).

f) No caso de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s) o proponente deve apresentar os documentos constantes no item 1; item 2 com exceção de c, d. Entretanto deverão apresentar nas circunstâncias especificadas abaixo, os seguintes ensaios:

1. Os resultados dos estudos de Fase III para as empresas que descobrirem uma nova indicação terapêutica no País para um fármaco registrado por uma outra empresa, na mesma concentração e mesma forma farmacêutica.

2. Os resultados dos estudos de Fase II e III para as empresas que descobrirem uma nova concentração, e/ou forma farmacêutica, e/ou via de administração no País para a mesma indicação terapêutica para um fármaco registrado por uma outra empresa. Estes estudos estão dispensados, sendo substituídos pela prova de biodisponibilidade relativa quando estiverem dentro da faixa terapêutica já aprovada;

g) Relatório contendo o preço atualizado no varejo do medicamento em países onde ele já esteja sendo comercializado, acompanhado da respectiva fonte de informação. Em caso de produto novo ainda não comercializado em outro País, encaminhar proposta de preço do produto no varejo. A falta deste documento não impedirá a submissão, mas impedirá a aprovação final.

h) Informações técnicas do(s) princípio(s) ativo(s), como segue, quando aplicável:

h01) fórmula estrutural;

h02) fórmula molecular;

h03) peso molecular;

h04) sinonímia e referência completa;

h05) forma física do sal;

h06) ponto de fusão;

h07) solubilidade;

h08) rotação óptica específica;

h09) propriedades organolépticas (cor, odor, textura, ...);

- h10) possíveis isômeros (estruturais, geométricos, ópticos, ...);
- h11) polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo.
- h12) descrever a relação sal/base e os excessos utilizados;
- h13) espectro de infravermelho da molécula;
- h14) outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), apresentadas pelo produtor ou a critério da ANVISA.

**i) Rota de síntese do fármaco**

- i01) descrição da síntese do fármaco, mostrando estrutura e denominação dos produtos intermediários conhecidos, etapas de produção e/ou extração do fármaco por meio de diagrama
- i02) estudos de estabilidade do fármaco
- i03) listar solventes utilizados;
- i04) listar solventes residuais e respectiva concentração;

**j) Farmacodinâmica:**

- j1) Mecanismo de ação(s);
- j2) Posologia (doses máximas e mínimas), por uso adulto, pediátrico, idosos, insuficiência hepática, insuficiência renal e outra que for pertinente resultado dos estudos que justifiquem as doses indicadas, índice terapêutico;

**k) Farmacocinética de cada princípio ativo na formulação:**

- k1) pKa;
- k2) meia-vida biológica;
- k3) Volume de distribuição;
- j4) Absorção;
- k5) Distribuição,
- k6) Biotransformação;
- k7) Eliminação;

l) Enviar informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando cabível.

**m) Relatório de produção:**

- m01) Fórmula completa: descrição detalhada da fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI) e denominação descrita no Chemical Abstracts Service (CAS), respeitando-se esta ordem de prioridade;
- m02) descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou

unidade padrão;

m03) indicar sua função na fórmula;

m04) indicar respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;

m05) tamanho mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido;

m06) descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos empregados;

m07) metodologia dos controles em processo;

m08) critérios adotados para fins de identificação do lote de produção;

**n) Controle de qualidade de todas as matérias-primas utilizadas:**

n01) descrição pormenorizada das especificações dos parâmetros de análise;

n02) métodos analíticos de identificação e quantificação dos componentes da formulação e de seus principais contaminantes. Os valores de referência de cada parâmetro devem estar mencionados em compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, de acordo com a legislação vigente, dos quais deve ser citada a referência bibliográfica. No caso de não se tratarem de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, apresentar especificações com os métodos analíticos devidamente validados para o(s) princípio(s) ativo(s), indicando a sua fonte bibliográfica ou de desenvolvimento. Neste último caso, apresentar tradução caso o idioma não seja o inglês nem o espanhol;

n03) Em casos onde se utilizar gotejador, apresentar testes analíticos de rotina acompanhados da metodologia e especificação;

**o) Controle de qualidade do produto terminado:**

o1) descrição detalhada de todos os métodos analíticos;

o2) especificações acompanhadas de referência bibliográfica;

o3) gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.

p) Especificações do material de embalagem primária.

3. Os fabricantes ou seus representantes que pretendam importar Medicamentos Novos, além dos dispositivos anteriores, terão que:

a) Especificar a fase do medicamento a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária;

b) Apresentar autorização da empresa fabricante do medicamento para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando cabível.

- c) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção;
- c.1. No caso da ANVISA ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária a ANVISA, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.
- c.2. A ANVISA poderá, conforme legislação específica, efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.
- d) Apresentar comprovante de registro emitido pela autoridade sanitária de um país onde esteja localizada a empresa e o respectivo texto de bula. A falta deste documento não impedirá a submissão, mas impedirá a aprovação final.
- e) Apresentar metodologia de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica a ser realizada pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica, do produto terminado, granel ou na embalagem primária. Caso o método não seja farmacopêico, enviar a validação da metodologia analítica.
- f) Para produtos farmacêuticos importados a granel, Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela ANVISA para a linha de embalagem realizada no País.
- g) Para produtos farmacêuticos importados a granel, na embalagem primária ou terminados, os resultados e avaliação do teste de estabilidade na embalagem final de comercialização devem seguir o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Enviar cópia dos resultados originais deste estudo, ficando facultado à empresa o envio da tradução, caso o idioma seja o inglês ou espanhol. A tradução será obrigatória nos demais idiomas. Na ocorrência de necessidade de importar amostras, deverá-se solicitar a ANVISA a devida autorização para esta importação.
- h) Contar o prazo de validade do produto a granel importado a partir da data de fabricação do produto no exterior e não da data de embalagem aqui no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na ANVISA.
- i) Todo material que compõe o dossiê do produto, tais como os relatórios de produção e controle de qualidade, as informações contidas em rótulos, bulas e embalagens, devem estar em idioma português, atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em idioma estrangeiro usados para fins de registro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

4. É obrigatório o envio de documentação referente a mais de um local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação concomitantemente. Esta possibilidade terá o tratamento de alteração/inclusão de local de fabricação e, portanto, toda a documentação e provas exigidas no GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS deverão ser cumpridas.

5. Todos os documentos deverão ser encaminhados na forma de uma via impressa assinados na folha final e rubricada em todas as folhas pelo responsável técnico pela empresa. Adicionar cópia de todos os relatórios técnicos em disquete ou CD-ROM, com arquivos no formato arquivo.doc ou outro aceito pela ANVISA.

### III - DAS MEDIDAS DO PÓS - REGISTRO

1. As alterações de registro devem seguir os processos especificados no GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.

2. A ANVISA poderá realizar análise de controle de lotes comercializados para fins de monitoramento da qualidade e conformidade do medicamento com o medicamento registrado, em laboratórios oficiais. A ANVISA poderá solicitar às empresas treinamento para seus técnicos a fim de capacitá-los a este monitoramento, quando necessário.

3. Decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento, a empresa deverá protocolar na forma de complementação de informações ao processo, relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes apresentados na submissão, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados de conservação definitivos. **A falta deste encaminhamento implicará em infração sanitária.**

4. Todas as empresas, no primeiro semestre do ultimo ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar os seguintes documentos para efeito de renovação à ANVISA:

- a) Formulário de petição devidamente preenchido;
- b) Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando for o caso;



- c) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.
- d) Apresentar documento comprobatório de venda no período de vigência do registro, e os números das notas fiscais e a relação de estabelecimentos compradores em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica. Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada. Os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, apresentar uma justificativa da não comercialização.
- e) A última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais.
- f) Listagem que contemple todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do D.O.U., ou na ausência cópia do protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s);
- g) Para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil.
- h) Dados relativos aos estudos de fase IV se houver.
- i) Dados de farmacovigilância de acordo com o modelo PSUR/ICH. Estes dados poderão ser requisitados pela ANVISA antes dos prazos de renovação.