

Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003(*)

Republicada no D.O.U de 12/08/2003

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,

considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e seu Regulamento, aprovado pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que estabelece as bases legais para concessão de registro de medicamentos;

considerando a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que estabelece as bases legais para instituição do medicamento genérico no País;

considerando que a mesma Lei, em seu art. 2º, determina sua regulamentação pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária;

considerando que o medicamento genérico no País é prioridade da política de medicamentos do Ministério da Saúde;

considerando a necessidade de assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos bem como garantir sua intercambialidade com os respectivos produtos de referência,

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

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo.

Art. 2º Determinar que as empresas interessadas no registro de medicamentos genéricos cumpram, na íntegra, os dispositivos deste Regulamento.

Parágrafo único. Para efeito do disposto neste Regulamento, as empresas deverão pautar-se nos procedimentos técnicos descritos em guias específicos, aprovados pela Diretoria Colegiada e publicados no Diário Oficial da União (DOU).

Art. 3º Determinar que somente os centros autorizados pela ANVISA poderão realizar testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Parágrafo único. As empresas interessadas na execução dos testes deverão providenciar seu cadastramento na ANVISA e cumprir os requisitos legais pertinentes à sua atividade.

Art. 4º Fica revogada a Resolução RDC nº 84, de 19 de março de 2002.

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO**REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS****Abrangência**

Este Regulamento tem a finalidade de estabelecer preceitos e procedimentos técnicos para registro de medicamento genérico no Brasil, descritos nos itens seguintes.

- I. Definições utilizadas para registro de medicamentos genéricos.
- II. Medidas antecedentes ao registro.
- III. Documentação para registro.
- IV. Medicamentos que não serão aceitos como genéricos.
- V. Medidas pós-registro.

VI. Critérios para prescrição e dispensação de medicamentos genéricos.

Acompanha este Regulamento o Anexo I, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos".

A definição de procedimentos técnicos para efeito de execução e atendimento às exigências legais pertinentes ao registro e ao pós-registro consta de guias específicos, publicados no DOU.

I - Definições utilizadas para registro de medicamentos genéricos

1. Biodisponibilidade: "indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina". (Lei nº 9.787, de 10/2/99)
2. Denominação Comum Brasileira (DCB): "denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária". (Lei nº 9.787, de 10/2/99)
3. Denominação Comum Internacional (DCI): "denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde". (Lei nº 9.787, de 10/2/99)
4. Equivalência terapêutica: dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos in vitro.
5. Equivalentes farmacêuticos: são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.
6. Medicamento: "produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico". (Lei nº 5.991, de 17/12/73). É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.
7. Medicamentos bioequivalentes: são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.
8. Medicamento de referência: "medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro". (Lei nº 9.787, de 10/2/99)
9. Medicamento genérico: "medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI". (Lei nº 9.787, de 10/2/99)
10. Medicamento inovador: medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a Anvisa indicará o medicamento de referência.
11. Medicamento similar: "aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (Redação dada pela MP 2.190-34, de 23 de agosto de 2001)" (Lei nº 9.787, de 10/2/99)

II - Medidas antecedentes ao registro

Previamente à apresentação do processo para registro de medicamento genérico, a empresa interessada deverá:

1. consultar a lista de medicamentos de referência disponível no portal da ANVISA, para verificar se há esta indicação na concentração e forma farmacêutica para o produto que se pretende registrar como genérico. Na ausência deste, protocolar junta a Anvisa solicitação de indicação de medicamento de referência apresentando os seguintes dados, tanto do medicamento teste quanto do medicamento de referência suposto: empresa; produto; princípio ativo; forma farmacêutica; concentração e comprovante de comercialização/distribuição no Brasil, do medicamento apontado como referência.
2. solicitar licença de importação (LI) de medicamentos à ANVISA para realização de ensaios in vitro e in vivo.
3. apresentar Notificação de Produção dos Lotes-Piloto conforme disposto no GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES-PILOTO DE MEDICAMENTOS, quando for o caso.

Será facultada à empresa a apresentação do protocolo de estudo de bioequivalência.

III - Documentação para registro

a) O processo para solicitação de registro de medicamentos genéricos nacionais e importados deverá ser composto pela documentação descrita a seguir, sendo vedada a análise de processos com documentação incompleta.

b) Para apresentação dos fabricantes do fármaco, serão aceitos no máximo três fabricantes.

1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção quando for o caso.
2. cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário), atualizada.
3. cópia da Autorização de Funcionamento da empresa ou, quando for cabível, da Autorização Especial de Funcionamento, publicada no DOU.
4. cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado.
5. Para medicamentos importados:
 - 5.1. apresentar Certificado de Registro do Medicamento, no qual conste o local de produção, que deverá ser o mesmo local de produção do medicamento objeto de registro no Brasil.
 - 5.2. especificar a fase do medicamento a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária;
 - 5.3. cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado.
 - 5.4. cópia Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha de Embalagem, emitido pela ANVISA para instalação da empresa requerente do registro, quando se tratar de produto a granel ou na sua embalagem primária;
 - 5.5. cópia Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, de pelo menos uma linha de produção, emitido pela ANVISA para instalação da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária, em que a requerente do registro possua autorização para fabricar medicamentos ou que necessite terceirizar sua distribuição/armazenagem e/ou embalagem;
 - 5.6. apresentar as especificações e metodologia utilizadas pelo importador no controle de qualidade, que devem ser as mesmas apresentadas para a aprovação do registro.
6. cópia da Notificação da Produção de Lotes-Piloto com o número de protocolo fornecido pela Anvisa, quando houver.
7. cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da unidade federativa em que o farmacêutico exerce sua função.

8. cumprimento das condições estabelecidas na legislação vigente sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET).

9. formulários de petição - FP1 e FP2.

10. modelo de bula, rótulo e cartucho. As informações contidas na bula do medicamento genérico não podem ser inferiores àquelas contidas na bula do medicamento de referência, reservando-se à Anvisa o direito de exigir a complementação de dados sempre que houver recomendação técnica. Deve estar anexa ao processo cópia da bula do medicamento de referência.

11. Relatório de produção

11.1. fórmula-padrão; processo de produção; equipamentos utilizados na fabricação do medicamento com detalhamento da capacidade máxima individual; e definição do tamanho do lote industrial;

11.2. descrição completa da fórmula-mestre com designação dos componentes, respeitada a denominação constante da DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), nessa ordem de prioridade;

11.3. descrição da quantidade de cada substância, expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outro código oficial autorizado pela legislação vigente;

11.4. cópia de dossiês completos de produção e controle de qualidade, com inclusão de ordem de produção, processo de produção detalhado e controle em processo, referentes aos três lotes-piloto fabricados ou a três lotes industriais produzidos nos três últimos anos. No caso de medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração.

11.5. documentação adicional quando houver apresentação de mais de um fabricante do fármaco:

a) Esta documentação refere-se aos lotes dos medicamentos que não foram submetidos aos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, no caso da apresentação de mais de um fabricante do(s) fármaco(s).

b) Esta documentação não inclui os três lotes cujos dossiês de produção e controle de qualidade serviram para o estudo de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudo de estabilidade.

11.5.1. dossiê de produção e controle de qualidade de um lote do medicamento produzido com o fármaco correspondente a cada fabricante apresentado;

11.5.2. resultados e avaliação do estudo de estabilidade acelerada de um lote do medicamento produzido com o fármaco correspondente a cada fabricante apresentado, conforme os critérios do GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

11.5.3. perfil de dissolução comparativo com o medicamento que foi submetido aos estudos de bioequivalência e de equivalência farmacêutica para formas farmacêuticas sólidas;

11.5.4. resultado de teste, no caso de suspensões, de verificação do tamanho das partículas entre um lote do medicamento submetido aos estudos de bioequivalência e de equivalência farmacêutica e um lote do medicamento produzido com o fármaco correspondente a cada fabricante apresentado, para a maior e menor concentração do produto, quando aplicável.

12. Relatório de controle de qualidade das matérias-primas

12.1. Excipientes

12.1.1. citar a referência bibliográfica (compêndio oficial) de todos os excipientes utilizados na formulação do medicamento. No caso de excipiente não descrito em compêndios oficiais, apresentar as especificações e os métodos de análise adotados.

12.2. Fármaco(s)

a) A empresa solicitante do registro, deverá enviar cópias das documentações originais abaixo discriminadas da(s) empresa(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s), podendo ser aceita a indicação de, no máximo três empresas fabricantes.

b) A documentação do fármaco deverá ser apresentada em papel timbrado da empresa produtora.

12.2.1. dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação do

fármaco;

12.2.2. rota de síntese, com a descrição das moléculas intermediárias e seus nomes químicos;

12.2.3. descrição das especificações do fabricante;

12.2.4. identificação e métodos analíticos utilizados pelo fabricante;

12.2.5. quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco;

12.2.6. relação dos solventes utilizados no processo, de acordo com rota de síntese do fármaco;

12.2.7. dados sobre os teores dos estereoisômeros, no caso de fármacos que apresentam quiralidade, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento;

12.2.8. informações e determinação dos prováveis polimorfos e a metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo;

12.2.9. validação do método analítico, no caso de fármacos não descritos em compêndios oficiais.

12.2.10. especificar qual o fabricante do(s) fármaco(s) utilizado na produção do medicamento submetido ao estudo de equivalência farmacêutica e bioequivalência quando aplicável;

12.2.11. fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar, diretamente a Anvisa, a documentação explicitada neste item, devidamente identificada com o número do processo a que se relaciona.

13. Relatório de controle de qualidade do medicamento

13.1. especificações e métodos analíticos;

13.2. apresentar validação dos métodos analíticos empregados, conforme o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS;

13.3. apresentar disquete com as especificações e os métodos analíticos em MS-Word. O disquete deverá ser rotulado com os seguintes dados: nome da empresa; nome do medicamento; concentração(ões); forma farmacêutica; tipo de método utilizado para análise do teor e dissolução; tipo de padrão e indicação da metodologia utilizada (farmacopéica ou método interno da empresa).

14. Estudos de estabilidade

a) Medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais podem apresentar somente resultados e avaliação do estudo de estabilidade da menor e da maior concentração.

14.1. apresentar resultados e avaliação do estudo de estabilidade acelerada dos três lotes pilotos e cronograma dos estudos de estabilidade de longa duração, com prazo de validade previsto, de acordo com os critérios do GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

14.2. apresentar, no caso de medicamentos genéricos importados a granel, os resultados e a avaliação do teste de estabilidade acelerada em seu acondicionamento final de comercialização, de acordo com o disposto no GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

14.3. apresentar resultado e avaliação do estudo de estabilidade de longa duração, contemplando o prazo de validade estabelecido para os medicamentos nacionais já registrados no país, bem como os importados;

14.4. apresentar, no caso de medicamentos cujo prazo de validade solicitado exceda a 24 meses, estudo de estabilidade de longa duração já concluído. Em se tratando de estudos de estabilidade realizados em desacordo com as condições estabelecidas no GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE, mediante justificativa, o prazo de validade máximo concedido será de 24 meses;

14.5. apresentar, no caso de medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, os resultados e avaliação do estudo de estabilidade da menor e da maior concentração.

15. Dados sobre a embalagem primária

15.1. deverão ser descritas as especificações e os métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da embalagem primária.

16. Relatório de equivalência farmacêutica

a) Medicamento que se apresente na forma de comprimido revestido cujo medicamento de referência seja comprimido simples ou vice versa poderá ser registrado como medicamento genérico desde que o revestimento não apresente função gastro-protetora.

16.1. deverá ser apresentado relatório técnico com os resultados e a avaliação do estudo de equivalência farmacêutica realizado com o medicamento de referência comercializado no País, conforme disposto no GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA;

17. Relatório de testes biofarmacotécnicos

a) Os tipos de medicamento isentos de estudo de bioequivalência e os casos em que pode haver substituição desse estudo por teste de equivalência farmacêutica estão definidos no GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA.

b) Nos casos em que a isenção se baseie na comparação dos perfis de dissolução, esta deverá ser realizada em laboratórios devidamente autorizados pela ANVISA utilizando a mesma metodologia analítica empregada na equivalência farmacêutica. Em caso de método não farmacopeico deverão ser estabelecidos os perfis de dissolução comparativos empregando os medicamentos teste e referência sob várias condições, que devem incluir, no mínimo, três meios de dissolução diferentes de acordo com o GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA.

c) As formulações orais de liberação imediata com princípio(s) ativo(s) de alta solubilidade, de alta permeabilidade intestinal e ampla janela terapêutica, serão isentos dos estudos de bioequivalência, desde que já tenham sido liberadas da prova de biodisponibilidade relativa pelos órgãos regulatórios dos Estados Unidos (FDA) e da Europa (EMA), e apresentam a documentação comprovando esta isenção.

d) O estudo de bioequivalência deverá ser realizado, obrigatoriamente, com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

e) Os estudos de bioequivalência que não empregarem desenho adequado ao tratamento estatístico não serão aceitos, ainda que os critérios de aceitação estejam de acordo com o preconizado.

17.1. deverá ser apresentado relatório técnico com os resultados e avaliação do relatório do estudo de bioequivalência, realizado com o medicamento de referência comercializado no País, conforme disposto no GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS. A ANVISA poderá requerer estudos complementares se julgar necessário.

17.1.1. A empresa deverá anexar ao relatório:

17.1.1.1. cópia do FP1 e do FP2;

17.1.1.2. cópia da folha de rosto (modelo no Anexo I deste Regulamento);

17.1.1.3. relatório de equivalência farmacêutica dos produtos utilizados no estudo de bioequivalência;

17.1.1.4. relatório do estudo de comparação dos perfis de dissolução, entre dosagens, acompanhado de tabela com os valores individuais de todas as determinações, para os casos de solicitação de isenção de bioequivalência;

17.1.1.5. cópia do Certificado de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos ou publicação no DOU, ou na ausência, cópia do protocolo da solicitação da certificação.

IV - Medicamentos que não serão aceitos como genéricos

Não serão admitidos, para fim de registro de medicamento genérico:

1. medicamentos isentos de registro, de acordo com o art. 23 da Lei 6.360, de 23/9/75;
2. soluções parenterais de pequeno volume (sppv) e soluções parenterais de grande volume (spgv) unitárias, isentas de fármacos, tais como água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrolíticos ou açúcares;
3. produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano;
4. produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, a critério da Anvisa;
5. fitoterápicos;
6. medicamentos que contenham vitaminas e/ou sais minerais;
7. anti-sépticos de uso hospitalar;
8. contraceptivos orais e hormônios endógenos de uso oral;
9. produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos;
10. medicamentos isentos de prescrição médica, exceto:
 - 10.1. antiácidos simples, antiácidos com antifiséticos ou carminativos, antifiséticos simples e carminativos;
 - 10.2. analgésicos não-narcóticos;
 - 10.3. antiinflamatórios não-esteróides de uso tópico;
 - 10.4. expectorantes, sedativos da tosse;
 - 10.5. antifúngicos tópicos;
 - 10.6. relaxantes musculares;
 - 10.7. antiparasitários orais e tópicos;
 - 10.8. anti-histamínicos;
 - 10.9. antiespasmódicos.

V - Medidas pós-registro

1. A empresa fabricante de medicamento genérico, após a publicação do registro, deverá apresentar à Anvisa:
 - 1.1. comprovação da distribuição dos três primeiros lotes de fabricação para que a Anvisa, a seu critério, faça recolhimento de amostras para análise de controle;
 - 1.2. resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três primeiros lotes produzidos, de acordo com o cronograma aprovado pela Anvisa. Nos casos de medicamento registrado, cujo estudo de estabilidade não atenda ao descrito no GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE, deverá ser apresentado novo estudo;
 - 1.3. relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica.
 - 1.4. a empresa terá prazo de 180 dias, a contar da data de publicação do registro do medicamento genérico no DOU, para comprovar o início da comercialização desse medicamento, mediante apresentação à Anvisa de cópia de três notas fiscais. Esse prazo poderá, a critério da Anvisa e mediante justificativa expressa da empresa, ser prorrogado uma única vez, por prazo não-superior aos 180 dias iniciais, sob pena de cancelamento do registro.
 - 1.4.1. os laboratórios oficiais estão isentos da apresentação das notas fiscais, porém deverão comprovar a produção e distribuição dos medicamentos.
2. Alterações, inclusões notificações e cancelamentos pós-registro
 - a) Deverá ser encaminhada à Anvisa toda a documentação referente à descrição das alterações, inclusões, notificações e cancelamentos realizados no medicamento produzido, após obtenção do registro, conforme orienta o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTOS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.

- b) A empresa só poderá comercializar o produto com a alteração e/ou inclusão proposta após a publicação do deferimento da petição no DOU.
- c) Poderão ser solicitadas várias alterações e/ou inclusões de um mesmo medicamento, desde que seja apresentada a documentação pertinente a cada uma delas.
- d) Caso se constate alguma inclusão ou alteração no medicamento que não tenha sido previamente comunicada à Anvisa e aprovada por ela, a empresa será penalizada com o cancelamento do registro do medicamento.

3. Alterações, inclusões, notificações e cancelamentos que necessitam de aprovação prévia para sua implementação pelo fabricante:

- 3.1. alteração de rotulagem;
- 3.2. alteração do prazo de validade;
- 3.3. alteração nos cuidados de conservação;
- 3.4. alteração da rota de síntese do fármaco;
- 3.5. alteração de fabricante do fármaco;
- 3.6. alteração do local de fabricação;
- 3.7. alteração por modificação de excipiente;
- 3.8. alteração no processo de fabricação do medicamento;
- 3.9. alteração no tamanho do lote;
- 3.10. alteração de equipamentos utilizados;
- 3.11. inclusão de nova apresentação comercial;
- 3.12. inclusão de novo acondicionamento;
- 3.13. inclusão de nova concentração já aprovada no País;
- 3.14. inclusão de fabricante do fármaco;
- 3.15. inclusão de tamanho de lote;
- 3.16. suspensão temporária de fabricação;
- 3.17. reativação da fabricação de medicamento;
- 3.18. cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido;
- 3.19. cancelamento de registro do medicamento a pedido.

4. Critérios e condições para renovação de registro

Para a renovação de registro de medicamento genérico, a empresa deverá apresentar a documentação seguinte:

- 4.1. formulário de petição devidamente preenchido;
- 4.2. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
- 4.3. cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Nacional de Farmácia;
- 4.4. cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento. Apresentar declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro;
- 4.5 para os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, apresentar uma justificativa da não comercialização;
- 4.6. cópia da última versão da bula que acompanha o produto em suas embalagens comerciais;
- 4.7. listagem de todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia da publicação do DOU, ou na ausência, cópia do protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s);
- 4.8. para medicamentos importados:
 - a) cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha de Embalagem, emitido pela ANVISA para instalação da empresa requerente do registro, quando se tratar de produto a granel ou na sua embalagem primária;
 - b) cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, de pelo menos uma linha de produção, emitido pela ANVISA para instalação da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária, em que a requerente do registro possua autorização para fabricar medicamentos ou que necessite terceirizar sua distribuição/armazenagem e/ou embalagem;
 - c) para medicamentos importados, cópia dos laudos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, realizado pelo importador no Brasil;
- 4.9. resultados e avaliação do estudo de estabilidade de longa duração;
- 4.10. estudo de bioequivalência realizado com o medicamento de referência comercializado no País, caso o registro tenha sido concedido com base em estudo de bioequivalência feito com medicamento

de referência internacional.

5. Situações em que poderá ser requerido novo estudo para comprovação de bioequivalência

a) A Anvisa poderá requerer novo estudo para comprovação de bioequivalência de um medicamento genérico nas seguintes situações:

- 5.1. quando houver evidência clínica de que o medicamento genérico não apresenta equivalência terapêutica em relação ao medicamento de referência;
- 5.2. quando houver evidência documentada de que o medicamento genérico não seja bioequivalente em relação ao medicamento de referência;
- 5.3. quando houver risco de agravo à saúde;
- 5.4. quando houver alterações e inclusões no medicamento, que justifiquem nova comprovação de intercambialidade.

VI - Critérios para prescrição e dispensação de medicamentos genéricos

1. Prescrição

1.1. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as prescrições pelo profissional responsável adotarão, obrigatoriamente, a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI).

1.2. Nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob nome genérico ou comercial;

1.3. No caso de o profissional prescritor decidir pela não-intercambialidade de sua prescrição, a manifestação deverá ser efetuada por item prescrito, de forma clara, legível e inequívoca, devendo ser feita de próprio punho, não sendo permitidas outras formas de impressão.

2. Dispensação

2.1. Será permitida ao profissional farmacêutico a substituição do medicamento prescrito pelo medicamento genérico correspondente, salvo restrições expressas pelo profissional prescritor.

2.2. Nesses casos, o profissional farmacêutico deverá indicar a substituição realizada na prescrição, apor seu carimbo a seu nome e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia, datar e assinar.

2.3. Nos casos de prescrição com nome genérico, somente será permitida a dispensação do medicamento de referência ou de genérico correspondentes.

2.4. É dever do profissional farmacêutico explicar, detalhadamente, a dispensação realizada ao paciente ou usuário bem como fornecer toda a orientação necessária ao consumo racional do medicamento genérico.

2.5. A substituição do genérico deverá pautar-se na relação de medicamentos genéricos registrados pela Anvisa.

2.6. A relação de medicamentos genéricos deverá ser divulgada pela Anvisa por intermédio dos meios de comunicação.

ANEXO I

FOLHA DE ROSTO DO PROCESSO DE REGISTRO E PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Submissão		Pós-Registro (indicar a petição)	
Cumprimento de Exigência		Aditamento	
Dados da empresa solicitante			
Empresa solicitante			

Telefone	
Fax	
E-mail	
Responsável técnico	
Data de publicação do CBPFC no DOU	
Possui contrato de terceirização aprovado pela Anvisa?	
Dados do processo	
Medicamento genérico	
País de origem do medicamento	
Forma farmacêutica	
Concentração	
Classe terapêutica	
Nome do laboratório executor do estudo de bioequivalência	
País em que foi realizado o estudo de bioequivalência	
Nome e endereço completo do fabricante do fármaco utilizado no medicamento, com o qual foi realizado o estudo de equivalência farmacêutica e bioequivalência/biodisponibilidade relativa	
Número do lote e data de fabricação do medicamento com o qual foi realizado o estudo equivalência de farmacêutica	
Número do lote e data de fabricação do medicamento em que foi realizado o estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa	
Dados da empresa do medicamento de referência	
Medicamento de referência	
Laboratório fabricante do medicamento de referência	