



ICTQ – Instituto de Pesquisa
e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico

Registro de Medicamentos: Similares

1ª EDIÇÃO

Vitae Editora | São Paulo, 2021

REGISTRO DE MEDICAMENTOS SIMILARES

Luciana Colli

**Vitae Editora
Anápolis (GO), 2021**

Professora Luciana Colli

Professora no Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico, Fundação Getúlio Vargas (FGV), UNIG e SENAC. Doutoranda em Ciências Farmacêuticas (UFRJ). Mestre em Ciências e Tecnologia Farmacêutica (UFRJ). MBA em Gestão Empresarial (FGV). Farmacêutica Industrial (UFRJ). Especialização em Homeopatia (IHB). Especialização Manipulação Magistral (UFRJ). 15 anos de experiência em produtos para saúde e medicamentos. 15 anos de experiência em regulatórios.

EXPEDIENTE:

Revisão Técnica: Farmacêutica Me. Juliana Cardoso

Produção: Vitae Editora

Edição: Egle Leonardi e Jemima Bispo

Colaboraram nesta edição: Erika Di Pardi e Janaina Araújo

Diagramação: Cynara Miralha

ISBN: 978-65-00-66074-6

REGISTRO DE MEDICAMENTOS SIMILARES

Por Luciana Colli

INTRODUÇÃO

Medicamento similar é 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

De acordo com a RDC 200/2017 existem os procedimentos antecedentes ao registro, o registro em si e, posteriormente, as medidas pós-registro, que ocorrem após a publicação do registro na Anvisa.

O Brasil possui um quantitativo de medicamentos similares elevado, e isso faz parte da cultura e do histórico do País. Assim, um profissional de assuntos regulatórios precisa conhecer melhor o processo de registro de medicamentos similares.

HISTÓRICO

O medicamento similar está presente no Brasil há muito mais tempo do que se imagina, em um cenário em que não havia a Lei dos Medicamentos Genéricos.

Até 1999, o país tinha medicamentos de referência e similares, mas sem a modalidade de genérico, que só foi desenvolvido em 1999, a partir da Lei 9787/1999.

Diante do baixo investimento do Brasil em pesquisa e inovação, nunca houve moléculas inovadoras sendo lançadas por empresas nacionais. Assim, todo tipo de inovação tecnológica de medicamentos é oriundo de empresas transnacionais. A maioria dos medicamentos inovadores lançados nascem dentro de empresas privadas e não em empresas públicas ou universidades.

Isso deixa o país sempre sujeito a medicamentos inovadores internacionais e outras empresas que fabricavam similares, os quais seriam formulações com fármacos em concentrações parecidas com os de referência. Até 1999, isso não sofria algum tipo de regulação, tanto que o mercado, de uma forma geral, tratava os similares de forma pejorativa. No varejo, ele era conhecido como 'guelta', isso porque não tinha comprovação de eficácia, porque nos medicamentos similares, em sua concepção de registro, não eram realizados os testes de biodisponibilidade e bioequivalência farmacêutica. Com isso, não era possível dizer se aquela formulação entregava o fármaco na concentração ideal e na mesma velocidade de um medicamento de referência. Isso trouxe uma imagem negativa para os similares.

Apesar disso, sabia-se que era um medicamento muito vendido para as classes menos favorecidas, considerando o difícil acesso ao medicamento no Brasil, o baixo poder de consumo e de aquisição desse item por famílias mais desfavorecidas e a dificuldade dos órgãos públicos em distribuir os medicamentos e ainda em arcar com o custo de farmacoterapia elevados.

Até a criação da Anvisa e da lei do genérico, o Brasil possuía uma grande quantidade de empresas nacionais que fabricavam similares. O parque fabril nacional era dominado por medicamentos similares e empresas nacionais.

Com o advento da Anvisa e com o aumento do rigor regulatório e de exigência de qualidade, as empresas acabaram, aos poucos, extinguindo-se no território brasileiro, porque não conseguiam competir com empresas multinacionais. Logo, os fabricantes de genérico começaram a existir.

GENÉRICOS E SIMILARES
Entenda as diferenças entre os tipos de remédio no mercado

1 MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA > É o primeiro registrado na Anvisa ou o que foi escolhido para ser o padrão de uma fórmula	2 GENÉRICO > Tem a mesma fórmula e produz o mesmo efeito que o medicamento de referência. Mesmo que a receita do médico traga o nome do remédio de marca, ele pode ser trocado pelo genérico na farmácia	3 SIMILAR > Se equipara ao de referência por ter mesmo princípio ativo, indicação médica, concentração e forma de uso
Testes exigidos > Tem de comprovar segurança e eficácia por meio de estudos científicos	Teste exigido > Deve passar por teste de bioequivalência em relação ao de referência, para garantir que não há diferença de velocidade e quantidade de absorção entre os dois remédios	Teste exigido > Tem prazo até 2014 para apresentar à Anvisa teste que comprove a bioequivalência do princípio ativo
Nome e patente > Tem nome comercial ou não. Se a patente caiu, pode conviver com cópias (genéricos e similares)	Nome > Não tem nome comercial, indica só o princípio ativo da fórmula	Nome > Pode ser vendido com nome comercial
Preço > O preço inclui os custos com testes e desenvolvimento da droga	Preço > Por lei, seu preço máximo na tabela deve ser de até 65% o do referência	Preço > O preço deve estar abaixo da média dos valores máximos permitidos para cada tipo de remédio

MEDICAMENTOS SIMILARES

A partir da Lei do Genérico foi estabelecido que os similares teriam dez anos para se adequar à nova lei, causando impacto para os fabricantes de similares, pois a lei 9787/1999 era muito clara nesses termos: para ser genérico, não pode ter nome de marca. Uma grande tônica do mercado de similares é que eles possuem nome de marca, o qual sempre é lembrado pelos consumidores. Dessa forma, os fabricantes teriam mais prejuízo.

Por isso, os principais fabricantes de medicamento similar entraram em negociação com a Anvisa, de forma a solicitar que a legislação olhasse para o caso específico dos similares. Assim, eles poderiam se adequar gradualmente à lei de genéricos, sobretudo na realização de testes de biodisponibilidade e bioequivalência. Eles precisavam, de fato, continuar usando o nome de marca. Por isso, o similar sofreu algumas modificações, mas permanece com o nome de marca até hoje, bem como realiza os testes de bioequivalência e biodisponibilidade de forma a comprovar a eficácia e segurança, podendo até ser intercambiáveis com medicamentos de referência.

A denominação de medicamentos similares foi introduzida no Brasil pela Lei 6360/1976. Já o genérico foi regulamentado segundo a Lei 9787/1999, alterando a Lei 6360/1976.

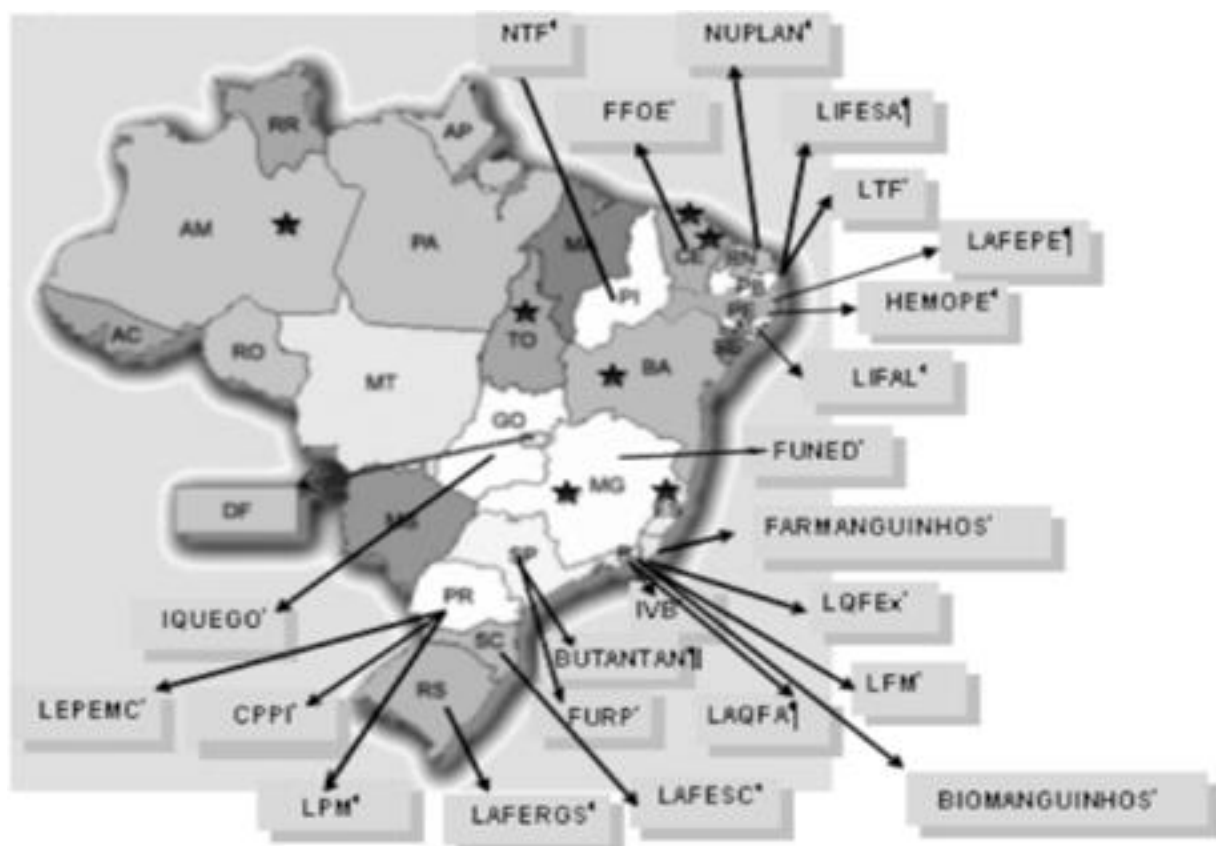
Com isso, devido à exigência técnica de qualidade do genérico, passou-se a questionar a regulamentação de similares. Assim, em 2003, o registro de similares sofreu modificações com a necessidade de ensaios de equivalência (RDC 133/2003).

MERCADO DE MEDICAMENTOS E SUAS PARTICULARIDADES

- O Brasil possui significativa participação no mercado farmacêutico mundial, ocupando a 9ª posição no ranking mundial;
- Seu crescimento é de US\$ 10 bilhões/ano;
- Entre 15-20% da população brasileira não tem acesso a medicamentos;
- 51% recebem até quatro salários-mínimos;
- O SUS é a principal via de acesso a medicamentos para esses pacientes;
- O volume de medicamentos distribuídos pelo SUS chega a R\$ 6,8 bilhões;
- Os gastos na compra de medicamentos de dispensação excepcional (ou alto custo) aumentaram de R\$ 516 milhões no ano de 2006 para R\$ 2,3 bilhões em 2009, sem mencionar a judicialização da saúde, na qual é crescente o número de pessoas que entra com processo na justiça como forma de assegurar o direito ao tratamento;
- A maior parte dos medicamentos distribuídos pelo SUS vem dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFOs);
- 90% dos medicamentos produzidos pelos LFOs são similares.

PRINCIPAIS LFOS

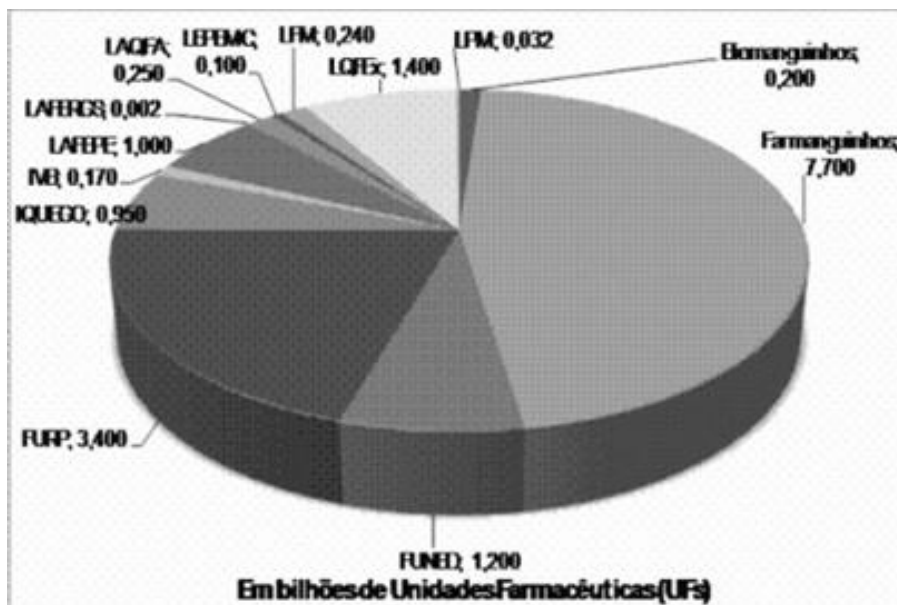
O mapa abaixo mostra os principais laboratórios públicos distribuídos no Brasil:



Eles possuem extrema importância para o Brasil. Ao pensar em casos nos quais o país tem necessidades epidemiológicas específicas, doenças endêmicas em regiões distintas, é extremamente coerente ter um parque fabril público que possa tratá-las e fabricar medicamentos

efetivos. Importa também mencionar as doenças negligenciadas, sobre as quais não há rentabilidade interessante para uma indústria privada lançar um medicamento, uma vez que os medicamentos têm baixo valor agregado ou o consumidor representa um número restrito de pessoas. Logo, quem vai atender esse tipo de doença levando terapia para essas pessoas são os laboratórios públicos.

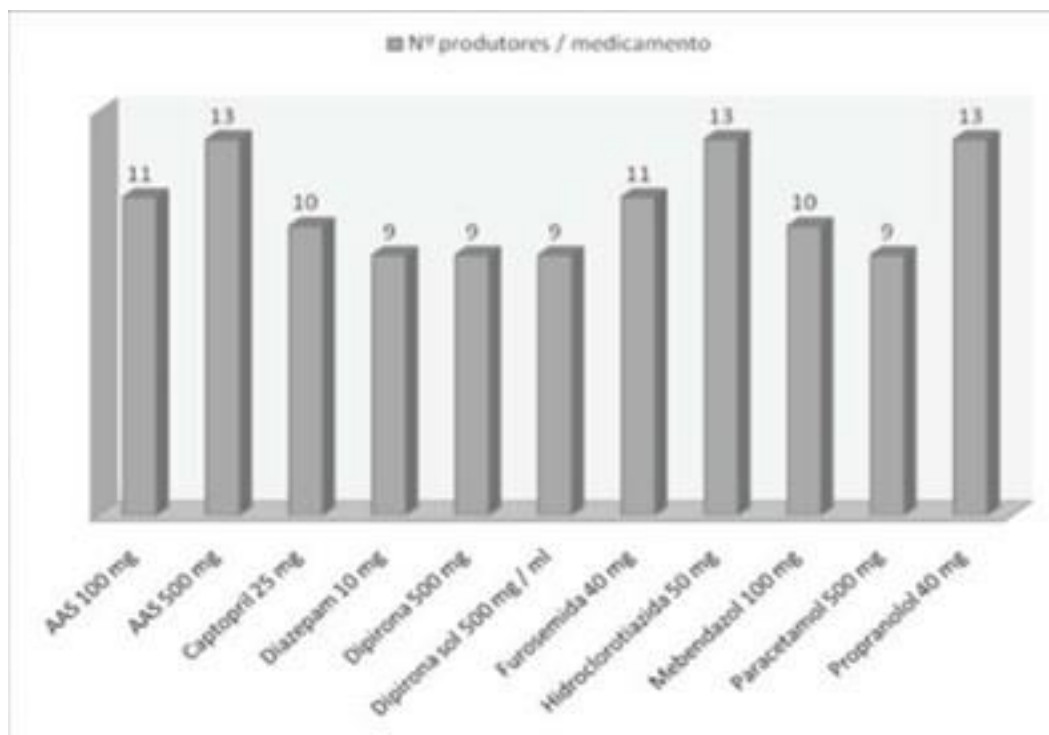
CAPACIDADE INSTALADA DOS LFOS



QUANTIDADE DE PRODUTOS FABRICADOS PELOS LFOS



MEDICAMENTOS COM MAIORES NÚMEROS DE PRODUTORES OFICIAIS



Observa-se que a distribuição na produção desses medicamentos segue uma necessidade de tratamentos básicos em saúde. Então, há alguns anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, medicamentos para parasitologia, para verme distribuídos no contexto do SUS.

REGULARIZAÇÃO DE EMPRESAS FABRICANTES DE SIMILARES

- O futuro fabricante precisa ter Licença Sanitária Local (LF), que é emitida pela Vigilância Sanitária Local;
- A empresa deverá solicitar a AFE – Autorização de Funcionamento de Empresas na Anvisa;
- Em seguida a empresa deverá solicitar sua CBPF – Certificação em Boas Práticas de Fabricação, somente com esse certificado é possível registrar um medicamento na Anvisa;
- Empresas localizadas no exterior não poderão solicitar AFE junto à Anvisa, apenas empresas em território nacional.

RDC 58/2014

Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência.

O Art. 6º, segundo o Anexo I da RDC 47/2009, fica acrescido da seguinte redação:

I - Identificação do medicamento:

“Para medicamentos constantes da relação a que se refere o art. 2º da RDC 58/2014, incluir a frase: Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência”.

Já o Art. 2º considera como intercambiável o medicamento similar cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela Anvisa.

RESOLUÇÃO ATUAL DE REGISTRO DE SIMILARES

A RDC 200/2017 trata do registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, sejam eles inovadores, genéricos ou similares. Devido à natureza do fármaco, a Anvisa colocou sob a mesma legislação as regras para o registro desses três tipos de produto, nas quais a prova de eficácia é semelhante. As diferenças é que um medicamento inovador possui a fase clínica.

DEFINIÇÃO OFICIAL DAS NORMATIVAS

Medicamento similar é 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.

Ao pensar em desenvolver um medicamento similar, a única diferença que ele terá em relação a um de referência, é o prazo de validade, embalagem, tamanho, forma do produto, rotulagem etc.

NOME DE MEDICAMENTO

É a designação do produto farmacêutico tecnicamente elaborado, para distingui-lo de outros, ainda que do mesmo detentor do registro.

FLUXO DO PROCESSO DE REGISTROS SIMILARES



É importante esclarecer que, no momento de fazer o registro de um medicamento na Anvisa, a empresa precisa ter um planejamento da gestão dos documentos e produções técnicas que precisará realizar para produzir um dossiê e conseguir o deferimento do pedido de registro. Os documentos não são obtidos rapidamente, pois demandam tempo e planejamento da organização. Há ensaios que podem levar meses.

MEDICAMENTOS QUE NÃO PODERÃO SER REGISTRADOS COMO SIMILARES

- I- Produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano
- II - Medicamentos fitoterápicos
- III - Medicamentos específicos
- IV - Medicamentos dinamizados
- V - Medicamentos de notificação simplificada
- VI - Antissépticos de uso hospitalar
- VII - Produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos
- VIII- Radiofármacos
- IX - Gases medicinais
- X - Outras classes de medicamentos que venham a possuir legislação específica para seu registro.

PASSO A PASSO DO PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SIMILARES

Cadastramento: o Cadastramento de Empresas é o primeiro passo para se ter acesso ao Sistema de Peticionamento deve ser utilizado para cadastrar empresas privadas que forneçam produtos ou serviços regulados pela Anvisa e para cadastrar os usuários com vínculo de representação com essas empresas.

Porte da empresa: depois de realizar o cadastro, a agência coloca a empresa como 'porte grande', pois, compete à própria empresa provar para a agência que ela possui um porte pequeno. Porém, a agência sempre vai considerar o porte como grande. É possível comprovar que o porte não é grande por meio do resultado financeiro da empresa ou da certidão simplificada da junta comercial, os quais mostram que a organização tem determinado porte.

É necessário comprovar o tamanho do porte todo ano, caso contrário, a empresa pagará uma taxa em função de seu tamanho.

Por isso, é necessário verificar se o porte da empresa está atualizado na Anvisa.

Documentos de Instrução
Área: Medicamento
Assunto: 150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar
Relação de Documentos de Instrução
1 - Índice com numeração das respectivas páginas das documentações
2 - Mídia eletrônica contendo arquivo em formato pdf, que permita a realização de busca textual e cópia
3 - Formulários de petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos, carimbados e assinados
4 - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU) específica
5 - Modelo de texto de bula
6 - Layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação
7 - PARA PRODUTOS NACIONAIS: cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, incluindo embalagem se aplicável, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC
8 - PARA PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS: cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa ou documento de comprovação de boas práticas de fabricação emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante, acompanhado da respectiva tradução juramentada
9 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS: cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC acompanhada de cópia de documento de comprovação de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção válido, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante e da respectiva tradução juramentada
10 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS A GRANEL OU EM EMBALAGEM PRIMÁRIA: Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), emitido pela ANVISA, para a linha de produção da empresa responsável pela etapa de embalagem

No sistema de consulta de documentos, é possível verificar todos os documentos que instruem um dossiê de registro, seja ele qual for. No momento em que se entra no peticionamento, é preciso informar se diz respeito ao funcionamento da empresa ou se é produto. Não se deve marcar funcionamento e, sim, produto. Depois, escolhe-se a modalidade 'medicamento', pois também estão sujeitos à vigilância sanitária os cosméticos, produtos para a saúde, alimentos etc.

Em seguida, escolhe-se o assunto.

- 11 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS:** especificar a fase do medicamento a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária
- 12 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS:** documento de comprovação de que já é registrado no país de origem ou documento de comprovação do registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional
- 13 - PARA PRODUTOS IMPORTADOS:** tradução juramentada do documento de comprovação de que já é registrado no país de origem ou documento de comprovação do registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional
- 14 - Relatório técnico para IFA registrado na Anvisa:**
- Número do processo de registro
 - Número de registro
 - Nomenclatura
 - Propriedades físico-químicas
 - Nome e endereço do fabricante
 - Documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA
 - Controle de qualidade
- 15 - Relatório técnico para IFA não registrado na Anvisa:**
- Nomenclatura
 - Estrutura
 - Propriedades físico-químicas
 - Nome e endereço do fabricante
 - Documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA
 - Descrição do processo de síntese
 - Elucidação da estrutura e outras características e impurezas
 - Controle de qualidade
 - Estabilidade

A partir daí, adentra-se na parte técnica do dossiê. Isso porque, até então, foram apresentados os documentos cartoriais. Agora, tem-se:

- 16 - Relatório Técnico sobre o desenvolvimento da formulação:**
- Resumo sobre o desenvolvimento da formulação
 - Informações sobre a compatibilidade IFA – excipientes e IFA – IFA
 - Características físico-químicas do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado
 - Para excipientes utilizados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração, apresentar documentos com os detalhes da fabricação, caracterização, controles e referências bibliográficas para suportar os dados de segurança
 - Dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante, se utilizado na formulação
 - Justificativa no caso de excesso de ativo
 - Relatório de desenvolvimento do método de dissolução
- 17 - Relatório Técnico sobre o produto terminado:**
- Descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB);
 - Informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula
 - Indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopéia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente
 - Descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado
 - Justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes

Os testes precisam ainda evidenciar que, ao cortar um comprimido, é necessário comprovar para a agência que o paciente estará com duas metades de 12,5 mg. Caso contrário, não se consegue regularizar um comprimido sulcado junto à agência.

- 18 - Relatório Técnico sobre a produção do produto terminado:**
- Dossiê de produção referente a 1 (um) lote
 - Cópias dos laudos de análise do controle de qualidade do medicamento, das fichas de pesagens e das fichas de cálculo de rendimento das etapas de manipulação, embalagem e final dos outros 2 lotes
 - Para medicamentos com mais de 1 concentração, apresentar dossiê de produção da maior e menor concentração, desde que as formulações sejam qualitativamente iguais, sejam proporcionais, sejam fabricadas no mesmo local e com mesmo processo produtivo
 - Nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração
 - Fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final
 - Informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários
 - Lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades
 - Controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo
 - Relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusões
- 19 - Controle de qualidade das matérias-primas:**
- Especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o IFA e excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento
 - Justificativa das especificações e dos métodos analíticos com as respectivas validações para IFA não farmacopeico
 - Informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível

CLONES

O processo de registro de medicamento clone é indicado para aquele medicamento que possui a mesma linha de produção, mesmo fabricante, mesmos relatórios técnico e clínico, mesma composição de outro medicamento já registrado pelo rito ordinário na Anvisa, denominado matriz, podendo ter detentores de registro distintos. Diferem-se do medicamento matriz apenas no nome do medicamento, rotulagem e dizeres legais da bula. É regulado pela RDC 31/2014.

O QUE É UM PROCESSO MATRIZ?

É o processo no qual constam todas as informações necessárias à solicitação de registro de um medicamento - relatório técnico e clínico - e que será vinculado a um ou mais processos clones. Ressalta-se que um registro matriz pode ter mais de um clone.

PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO CLONE

- O peticionamento deverá ocorrer como o registro convencional;
- O código do assunto será 10490 – Similar – Registro de Produto – Clone;
- Documentos a serem instruídos:

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br	Consulta de Assuntos	
Documentos de Instrução		
Área: Medicamento		
Assunto: 10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE		
Relação de Documentos de Instrução		
1 - Formulário de Petição - FP1 e FP2 devidamente preenchidos		
2 - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU) específica		
3 - Declaração de vínculo ao processo matriz		
4 - Dizeres legais que serão inseridos na bula do medicamento		
5 - Lay out de embalagem		
6 - Proposta de nome de medicamento e complemento diferencial, quando aplicável à categoria do medicamento		
7 - Autorização para o cancelamento do registro anterior		

Em seguida, é necessário apresentar os documentos pertinentes à embalagem e fazer um relatório sumário da validação do processo, contendo:

17 - Instrução de Fabricação e Embalagem:

17.a. Fluxograma do processo de fabricação e embalagem, contendo todas as operações unitárias, entradas e saídas de materiais, controles em processo, identificação e parâmetros operacionais dos equipamentos utilizados e descrição dos intermediários gerados que são armazenados.

17.b. Cópia da Instrução de Fabricação e Embalagem de um lote de cada concentração, com o devido registro de execução de todas as etapas relacionadas à produção e embalagem.

17.c. Anexo I da RDC 200/2017 preenchido com os dados dos demais lotes, incluindo a cópia dos laudos de análise do controle de qualidade do medicamento, das fichas de pesagens, das fichas de cálculo de rendimento das etapas de manipulação, embalagem e final.

17.d. Certificados de análise para os três lotes de cada concentração.

18 - Relatório sumário de validação do processo

19 - Controle de Qualidade do Produto Terminado realizado pelo Fabricante.

19.a. Documento contendo as especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado.

19.b. Justificativas e referências técnicas utilizadas para a construção das especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado.

19.c. Descrição dos Capítulos Gerais aplicáveis ao produto de acordo com as Farmacopeias reconhecidas pela agência com as devidas justificativas técnicas caso algum teste não seja abrangido.

19.d. Racional para a não execução do teste de solventes residuais nos casos em que este não seja previsto na especificação.

19.e. Documento contendo os métodos analíticos atualizados.

19.f. Declaração se os métodos e especificações citados no item anterior são utilizados também para fins de estabilidade e, caso não sejam, justificativas técnicas para a diferença.

19.g. Protocolos e Relatórios de Validação/ Adequabilidade dos métodos analíticos para todas as empresas envolvidas no fluxo de desenvolvimento ou transferência do método analítico.

19.h. Representação gráfica do Perfil de dissolução de 1 lote submetido para registro.

20 - Controle de Qualidade do Produto realizado pelo Importador:

20.a. Quadro comparativo das especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado com as especificações adotadas pelo importador com as justificativas das diferenças.

20.b. Documento contendo as especificações adotadas pelo importador do produto terminado.

20.c. Documento contendo os métodos analíticos atualizados.

20.d. Protocolos e Relatórios de Validação/ Adequabilidade dos métodos analíticos realizados pelo importador.

20.e. Certificado de análise emitido pelo importador para cada concentração.

21 - Estudos de estabilidade do produto terminado:

21.a. Protocolos dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes para cada concentração.

21.b. Relatórios com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, incluindo avaliação e discussão dos resultados obtidos e análises de tendência estatística, quando aplicável, e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade.

21.c. Protocolos dos estudos de estabilidade conduzidos com 3 lotes para cada concentração do medicamento que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou no cuidado de conservação original.

21.d. Relatórios dos estudos de estabilidade após reconstituição/ diluição e estabilidade em uso, incluindo discussão dos resultados obtidos e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade.

21.e. Protocolos dos estudos de fotostabilidade conduzidos com 1 (um) lote para cada concentração na condição industrial.

21.f. Relatórios dos estudos de fotostabilidade, incluindo discussão dos resultados obtidos e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade.

22 - Documentação e provas referentes à inclusão de mais de um local de fabricação do medicamento ou mais de um local de fabricação do mesmo farmacêutico ativo (IFA), conforme legislação específica vigente de alterações pós-registro

23 - Soluções diluentes/reconstituintes:

23.a. Para solução diluente / reconstituente registrada na Anvisa: informar o número de registro ou número do processo protocolado na Anvisa.

23.b. Para solução diluente / reconstituente não registrada na Anvisa: documentação conforme a legislação específica vigente.

24 - Declaração assinada pelo responsável legal de que a empresa irá submeter em até 10 dias após a submissão do registro os seguintes aditamentos:

• 10470 - SIMILAR - Aditamento à solicitação de registro com o Formulário de Informações relativas à Documentação de Registro (FIDR), exclusivamente por via eletrônica

• 11212 - GÊNERICO/SIMILAR - Aditamento de bula, rotulagem e nome comercial, exclusivamente por via eletrônica

• 10415 - SIMILAR - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioequivalência, destinado à CETER, nos casos de submissão no registro de estudo de bioequivalência ou de bioequivalência baseado no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

• 11314 - MEDICAMENTO GÊNERICO/ SIMILAR - Aditamento de estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação, destinado à GESEF, nos casos em que as especificações de impurezas/produtos de degradação no controle de qualidade/estudo de estabilidade do produto acabado ultrapassem o limite de qualificação (RDC nº 53/2015)

25 - Equivalência Farmacêutica:

25.a. Certificados de equivalência farmacêutica para cada concentração.

25.b. Validação parcial dos métodos analíticos pelo centro.

26 - Perfil de dissolução pré-bioequivalência:

26.a. Certificado de perfil de dissolução comparativo (biolote versus medicamento de referência).

26.b. Validação parcial do método analítico pelo centro.

27 - Biossenção - forma farmacêutica:

27.a. Fundamentação da biossenção em função da forma farmacêutica.

28 - Biossenção para demais dosagens:

28.a. Fundamentação da proporcionalidade entre a formulação do biolote e a formulação de cada concentração passível de biossenção.

28.b. Perfil de dissolução comparativo entre o biolote e um lote de cada concentração passível de biossenção.

29 - Relatório final de bioequivalência ou de biossenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)**Fundamentação Legal**

Lei 6.360/1976; Res. RDC nº 73/2016; Res. RDC nº 17/2010; Res. RDC nº 10/2011; Decreto 8.077/2013; Res. RDC nº 200/2017; Res. RDC nº 53/2015



Consulte sempre a legislação pertinente para maiores esclarecimentos quanto à documentação.

O processo a ser protocolado na ANVISA, deverá possuir, além dos documentos impressos no Peticionamento Eletrônico, os demais Documentos de Instrução constantes na legislação vigente e relacionados acima.

Com isso, há um panorama dos documentos que serão peticionados junto à Anvisa, que deve ser feito via protocolo físico.

Depois de montar todo o dossiê, revisar, numerar as páginas, carimbar e assinar, basta encaminhar para a Anvisa e aguardar publicação do deferimento. Depois de publicado o registro, há rotinas de pós-registro de medicamentos, as quais serão desempenhadas na empresa quando o registro já estiver válido. Uma delas é a renovação do registro, que foi prorrogada a cada dez anos. O código de assunto é 142 similar - renovação de registro de medicamentos. A Anvisa solicita uma série de documentos para a renovação do registro, entre eles: formulários de petição, comprovante de pagamento ou isenção da taxa, comprovação de que o produto foi comercializado (relatório de vendas, exceto laboratórios oficiais, que não vendem medicamentos), informações adicionais sobre a legislação para controlada encefalopatia espongiforme transmissível, relatório com estudos de biodisponibilidade relativa, conforme legislação vigente, para medicamentos de venda sem a prescrição médica e não mais bioisentos.

PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SIMILARES

As alterações realizadas no medicamento após seu registro são regulamentadas pela RDC 73/2016.

São alterações realizadas nos medicamentos após seu registro junto à Anvisa, que podem ser:

- Modificação da fórmula;
- Alteração da composição da fórmula;
- Adição de componentes;
- Subtração de componentes;
- Inovação na elaboração do produto;
- Alteração na embalagem;
- Mudança do titular do registro.

Conforme estabelecido na RDC 48/2009, a Anvisa concede autorização prévia para implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no Histórico de Mudanças do Produto. Nesse sentido, os assuntos são relacionados à:

- Alteração menor de excipiente;
- Adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação;
- Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto;
- Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação.

As alterações pós-registro precisam ser peticionadas individualmente por assunto. O cancelamento de registro de medicamentos similares também é uma rotina.

CÓDIGO DO ASSUNTO DE CANCELAMENTO DE SIMILARES

1988 - SIMILAR - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento;

1621 - SIMILAR - Cancelamento de Registro do Medicamento;

1990 - SIMILAR - Cancelamento de Registro do Medicamento por Transferência de Titularidade;

10834 - SIMILAR - Cancelamento de registro para adequação à RDC 31/2014;

TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SIMILARES

É utilizada para transferir o registro de uma empresa para outra. Pode ser peticionada exclusivamente nos casos de fusão, cisão, incorporação ou sucessão, com ou sem mudança de razão social da empresa, desde que inalterados os requisitos técnicos originais do produto.

RDC 102/2016:

Dispõe sobre os procedimentos para a transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária, transferência global de responsabilidade sobre ensaio clínico e atualização de dados cadastrais relativos ao funcionamento e certificação de empresas, em decorrência de operações societárias ou operações comerciais.

Seção III:

Dos Medicamentos, Insumos Farmacêuticos Ativos, Cosméticos, Saneantes, Produtos para Saúde e Alimentos.

Art. 25: As empresas deverão atualizar os dados relativos ao registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária, por meio de petição de transferência de titularidade e de cancelamento de registro, sempre que ocorrida operação societária ou comercial que implique na alteração da titularidade do registro de produtos.

Art. 26: As petições de transferência de titularidade e de cancelamento de registro deverão ser concomitantemente protocolizadas junto à Anvisa, respectivamente pelas empresas sucessora e sucedida, no prazo de até 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 29 A transferência de titularidade de registro implica na publicação simultânea, no DOU, do novo número de registro e do cancelamento do número antigo, mantendo-se inalteradas as características do produto e o prazo de validade do registro objeto de transferência.

Art. 30 A petição de transferência de titularidade de registro deverá ser instruída com os seguintes documentos:

I - Formulário de petição devidamente preenchido e assinado;

II - Comprovante de pagamento ou de isenção da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

III - Declaração da operação societária ou comercial praticada, conforme disposto no Anexo I; e

IV - Cópia da licença de funcionamento ou do alvará sanitário expedido pelo órgão competente, devidamente atualizada após a operação societária ou comercial.

Art. 31: As operações societárias ou comerciais que envolvam a transferência de direitos e obrigações relativas a pedidos de registro que estejam aguardando análise, ou com análise ainda não concluída, não caracterizam transferência de titularidade.

Art. 32: As petições pós-registro já protocolizadas pela empresa sucedida e que estejam aguardando análise ou com análise ainda não concluída poderão ser transferidas para a empresa sucessora, mediante apresentação da declaração de interesse.

Art. 33: As adequações nos textos de instruções de uso, bulas e rotulagens, decorrentes de transferência de titularidade, poderão ser implementadas após a aprovação da petição de transferência de titularidade pela Anvisa.

Art. 34: Em decorrência da transferência de titularidade será permitida a manutenção de nomes diferentes ou distintos para medicamentos com o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s).

CÓDIGOS DE ASSUNTO QUE INSTRUEM AS TRANSFERÊNCIAS DE TITULARIDADE

1996 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Sucessão de Empresa)

1999 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)

1994 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Fusão de Empresa)

1995 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)

É necessário analisar constantemente as legislações correlatas que podem se aplicar nos produtos das empresas, bem como estar ciente dos peticionamentos feitos no site e quais documentos os instruem, de forma que a empresa possa se planejar e produzir documentação técnica, em tempo hábil para solicitar esse registro.