**RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 323, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2003**

**(Publicada no DOU nº 220, de 12 de novembro de 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 5 de novembro de 2003,

considerando as disposições da Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976 em seu art. 12 e o Decreto n° 79.094, de 5 de janeiro de 1977, alterado pelo Decreto n° 3.961, de 10 de outubro de 2001, art 14, que regulamenta a Lei n° 6.360/76;

considerando o art.10, inciso IV, da Lei n° 6.437, de 20 de agosto de 1977, que determina a necessidade do registro do produto expedido pelo órgão competente, bem como estabelece os requisitos específicos para registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos;

considerando que não existe uma regulamentação técnica específica que contemple os requisitos mínimos para autorizar o Registro, Alteração pós-registro e Revalidação dos Medicamentos Probióticos, assim como, os procedimentos de controle de qualidade;

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

Art. 1º Aprovar o Regulamento TÉcnico de Registro, AlteraçÃo e Revalidação DE Registro dos MEDICAMENTOS PROBIÓTICOS, conforme Regulamento Técnico anexo a esta Resolução.

Art. 2º Fica revogado o art. 6° da Portaria n° 106 de 14 de setembro de 1994.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

**ANEXO**

**Regulamento Técnico de Registro, Alteração e Revalidação DE REGISTRO dos Medicamentos Probióticos**

Esse regulamento técnico tem a finalidade de regulamentar os Procedimentos de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos Medicamentos Probióticos.

Capitulo I. DEFINIÇÕES

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos utilizados neste Regulamento. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

1. Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Documento legal, emitido pela Autoridade Sanitária competente do país de fabricação, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecidos pela legislação vigente.

2. Componente Ativo

Componente principal para atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de medicamentos probióticos.

3. Controle em processo

Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo.

4. Detentor do Registro (Titular do Registro)

Pessoa jurídica que possui o registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final.

5. Documentação de Registro

Documentação necessária para obter o registro do produto.

6. Especificação

Parâmetros ou limites documentados a que devem atender os produtos ou materiais utilizados ou obtidos durante o processo de fabricação do medicamento probiótico.

7. Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, liberação, estocagem, expedição dos medicamentos probióticos e os controles de qualidade relacionados.

8. Fabricante

Detentor da Autorização de Funcionamento, expedida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação.

8.1. Fabricante do Componente Ativo (microorganismos)

Responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do componente ativo, sua purificação, a liberação de uso de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, o armazenamento, a expedição e os controles de qualidade relacionados.

8.2. Fabricante do Medicamento Probiótico (Produto Terminado)

Detentor da Autorização de Funcionamento, expedida pela Autoridade Sanitária Competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação para a fabricação do Medicamento Probiótico e responsável pela liberação de uso do medicamento de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais.

9.Formulação

Processo tecnológico de responsabilidade do fabricante do medicamento probiótico, de formular o componente ativo em sua forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações registradas e autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

10. Importador

Pessoa física ou pessoas jurídicas, responsáveis pela entrada de mercadoria procedente do exterior no território nacional.

11. Lote

Quantidade definida de matéria-prima, de medicamento probiótico ou material de embalagem fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção.

12. Lote Semente

Quantidade de ampolas contendo microorganismo preservado, de composição uniforme, obtida a partir de uma cepa preservada de procedência conhecida.

13. Material de embalagem

Qualquer material empregado no processo de embalagem, de determinado medicamento probiótico.

14. Matéria-prima (Insumo farmacêutico)

Qualquer componente ativo ou excipiente, com especificação definida, utilizada na produção do medicamento probiótico.

15. Medicamento

Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

16. Medicamento Probiótico

Medicamento que contém microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação

16.1. Produto Probiótico Novo

Medicamento Probiótico que contenha microrganismos não registrados no Brasil.

16.2. Produto Probiótico

Medicamento Probiótico que contenha microrganismos já registrados no Brasil.

17. Medicamento Probiótico a granel

Medicamento Probiótico que tenha completado todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem

17.1. Medicamento Probiótico a granel (bulk)

Medicamento probiótico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contida em recipiente única, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante.

17.2. Medicamento Probiótico na embalagem primária

Produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contida em sua embalagem primária, rotulada ou não e liberado pelo controle de qualidade do fabricante.

18. Medicamento Probiótico terminado

Produto que tenha passado por todas as etapas de fabricação tais como: formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do produto probiótico para uso.

19. Microbiota

Microrganismos que vivem normalmente hospedados no organismo, em local anatômico específico.

20. Número de lote

Combinação definida de números e/ou letras que identificam um determinado lote.

21. País de origem do princípio ativo probiótico

Local de produção ou obtenção do componente ativo do medicamento probiótico

22. País de fabricação do medicamento probiótico

Local onde é produzido o medicamento probiótico, na forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações autorizadas pela Autoridade Sanitária Competente do país de fabricação.

23. Potencial Probiótico

É a capacidade do microrganismo atingir de forma viável o seu local de ação e exercer um ou mais dos seus possíveis mecanismos de ação probiótica.

24. Prazo de Validade

Data limite para a utilização de um medicamento probiótico com garantia das especificações estabelecidas, com base na sua estabilidade.

25. Probiótico.

Microrganismo que apresenta efeitos benéficos para o hospedeiro, promovendo o equilíbrio da microbiota normal.

26. Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimentos escritos e autorizados que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de medicamentos probiótico e outras atividades de natureza geral.

27. Processo de registro

Submissão oficial da documentação necessária para obter o registro de produto apresentado às autoridades competentes, para a avaliação correspondente.

28. Registro de lote

Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de medicamento probiótico terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote, incluindo o Certificado/Laudo de Liberação do Lote.

29. Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

Capitulo II. Aspectos Gerais.

1. Somente os Medicamentos Probióticos Registrados na ANVISA/MS, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente Autorizados pelo governo federal e Licenciados pelo governo estadual para fabricar ou importar, podem ser comercializados, distribuídos e utilizados no país.

2. Considera-se Produto Probiótico Novo, para efeito de Registro na ANVISA, o medicamento probiótico que contenha microrganismos, registrados pela primeira vez no país

3. Considera-se Produto Probiótico, para efeito de Registro na ANVISA, o medicamento probiótico que contenha microrganismos, já registrados no país, com atividade terapêutica conhecida por interação com a microbiota do hospedeiro, ou outro mecanismo de ação que venha justificar tal atividade terapêutica

4. Para fins de pagamento da taxa de fiscalização, todo Produto Probiótico é considerado correspondente ao produto similar.

5. Todos os Medicamentos Probióticos, devido à origem biológica do(s) componente (s) ativo(s) e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, devem ser analisados para Registro como "Produto Probiótico Novo".

6. O Produto Probiótico registrado, que apresenta nova indicação terapêutica, será classificado como Produto Probiótico Novo e deverá apresentar estudos clínicos de fase III comprobatórios de sua segurança e eficácia terapêutica.

7. No ato do protocolo do pedido de Registro de Medicamento Probiótico, Alteração do Registro, Revalidação do Registro ou Outras Solicitações como: Cancelamento de Registro; Suspensão Temporária ou Reativação de Fabricação; Desarquivamento de Processos; Expedição de Certidões; Expedição de Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação e Retificação de Publicação de Registro, o proponente deverá obedecer aos pré-requisitos estabelecidos no Capitulo III deste Regulamento.

8. Todos os documentos encaminhados à ANVISA, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em língua estrangeira apresentada para fins de Registro devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

9. O Registro de Medicamentos Probióticos fabricados em outros países somente pode ser concedido no Brasil, se o mesmo estiver registrado e liberado para uso, em seu país de origem e/ou de fabricação, de acordo com a legislação vigente.

9.1. Os medicamentos probióticos registrados em seu país de fabricação e não liberado para uso pelo país que concedeu o registro, não será registrado no país.

10. Se o solicitante, no ato do protocolo do pedido de Registro de Medicamento Probiótico, não dispuser dos documentos relacionados abaixo, estes deverão ser apresentados à ANVISA no prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias:

10.1. Comprovante de Registro do produto no país fabricante, conforme legislação vigente, acompanhado dos respectivos textos de bulas aprovados, quando aplicável;

10.2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação, válido, ou documento equivalente, do país fabricante, emitido pela Autoridade sanitária competente do país de fabricação. Na ausência do certificado, para os fabricantes instalados no país será aceito a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPF, ou ainda, a cópia da conclusão do relatório de inspeção com o resultado satisfatório.

11. Caso o fabricante que formula o medicamento probiótico terminado, não seja o produtor do componente ativo (microrganismo), o solicitante do Registro de Medicamento Probiótico deve declarar, na solicitação do Registro, a origem do mesmo.

11.1. O registro do Medicamento Probiótico está diretamente relacionado com a origem do (s) Principio (s) Ativo (s) apresentado (s) no momento de solicitar o registro, portanto, o detentor do registro do medicamento probiótico, quando alterar a origem do componente ativo deverá apresentar documentos que atestam a manutenção da qualidade da mesma.

11.2. No ato de protocolar o pedido de registro do medicamento probiótico, o solicitante deve entregar a documentação referente aos laudos de controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do Componente Ativo do medicamento probiótico a registrar

12. A cepa dos microorganismos, utilizada pelo fabricante para produzir o Componente Ativo do medicamento probiótico, deve ser especificada e identificada, deve-se utilizar o conceito de Lote semente. O tipo do meio de cultura utilizado para a multiplicação desses microorganismos deve ser especifico.

13. Caso o processo de produção do medicamento probiótico inclua a utilização de derivados de animais ruminantes, o solicitante do Registro deve apresentar declaração do fabricante, de que o derivado de origem ruminante utilizado no processo de produção, cumpre com a legislação em vigor.

14. No caso de solicitação de Registro de Produto Probiótico o solicitante deve demonstrar documentalmente que a cepa de microorganismo utilizada tem as mesmas características da cepa do microorganismo de um Medicamento Probiótico já registrado.

15. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica (item 2.1.13 do Capitulo III deste Regulamento), apresentado no ato de protocolar a solicitação, pode ser aprovado ou não pela ANVISA/MS. No caso de não aprovação, a Gerência de Inspeção de Medicamento da Anvisa/MS deve realizar uma inspeção na fábrica, para deferir o cumprimento das BPF.

16. No ato do protocolo do pedido de Registro de Medicamento Probiótico, o solicitante deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto.

17. Caso o Medicamento Probiótico seja fabricado por uma empresa que possua mais de um local de fabricação (local alternativo) o solicitante do registro deve entregar a documentação referente à produção e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto, proveniente de cada local de fabricação.

18. O Registro de medicamento probiótico tem validade de 5 (cinco) anos. O detentor do Registro de Medicamento Probiótico deve solicitar sua revalidação 6 (seis) meses antes de expirar sua validade, comprovando também, documentalmente, que durante o período de validade de seu Registro, pelo menos uma apresentação de cada forma farmacêutica do produto foi industrializado e comercializado no país, de acordo com a legislação vigente.

19. O medicamento probiótico cuja solicitação de revalidação de Registro não for protocolada na ANVISA/MS, dentro dos prazos determinados por este Regulamento, terá seu Registro cancelado, depois de terminada sua validade.

20. O detentor de Registro de produto que tenha seu Registro cancelado, somente poderá obter um novo Registro do mesmo produto, se iniciar novamente os trâmites necessários para obter o Registro de Medicamento Probiótico.

21. O solicitante ou detentor do Registro de Medicamento Probiótico deve demonstrar, documentalmente, ao requerer o Registro ou ao iniciar o processo de Revalidação do Registro, que o produto é fabricado de acordo com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para indústria farmacêutica, e que tem estabelecido um programa permanente de validação dos procedimentos utilizados.

22. De acordo com a análise da documentação apresentada sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e dos antecedentes disponíveis na ANVISA/MS, o fabricante do Medicamento Probiótico pode ser submetido à inspeção para verificação do cumprimento das mesmas.

23. O deferimento da revalidação do registro do Medicamento Probiótico está condicionado a parecer favorável sobre o produto, emitido pela Unidade de Farmacovigilância da UFARM/GGMED/ANVISA.

24. Após ter sido protocolada a documentação estabelecida no Capitulo III deste Regulamento, os prazos para emissão do parecer final pela ANVISA/MS são:

24.1. Registro de Medicamento Probiótico Novo: 180 dias (06 meses)

24.2. Registro de Medicamento Probiótico: 120 dias (04 meses).

24.3. Alteração do Registro: 90 dias (03 meses).

24.4. Revalidação do Registro: 60 dias (02 meses).

24.5. Outras Solicitações: Tais como I) Cancelamento de Registro; Suspensão Temporária ou Reativação de Fabricação; II) Desarquivamento de Processos; III) Expedição de Certidões; IV) Expedição de Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação e V) Retificação de Publicação de Registro: 30 dias (01 mês).

25. Os prazos concedidos ao solicitante para o cumprimento de exigência, assim como os prazos extras requeridos pelo solicitante do Registro, serão somados ao prazo estabelecido para emissão do parecer final pela ANVISA/MS.

26. O Registro de Medicamento Probiótico (Produto Probiótico Novo e Produto Probiótico), a Alteração de Registro e a Revalidação de Registro, somente serão válidos após publicação de seu deferimento no Diário Oficial da União (DOU).

27. No caso de Alteração do Registro por Transferência de Titularidade o solicitante deve informar no momento de registrar a solicitação, se o local de fabricação do Componente Ativo ou do medicamento probiótico continuará sendo o mesmo, caso contrário, deve solicitar Alteração do local de Fabricação.

28. Para efeito do cumprimento deste Regulamento, no momento da publicação no Diário Oficial da União, os Medicamentos Probióticos serão subdivididos em três (3) categorias:

28.1. Os Medicamentos Probióticos cujos Registros sejam solicitados após a data de publicação deste Regulamento, devem cumprir com todas as exigências do mesmo.

28.2. Os Processos de Medicamentos Probióticos protocolados em ANVISA/MS, em processo de análise da solicitação do Registro, na data de publicação deste Regulamento, serão analisados para posterior deferimento e publicação no D.O.U, após protocolar os seguintes documentos:

28.2.1. Relatório Técnico (item 2.1.10.1, e 2.1.10.3 do Capitulo III deste Regulamento).

28.2.2. Texto de bulas e embalagens (item 2.1.11 do Capitulo III deste Regulamento).

28.2.3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação (item 2.1.13 do Capitulo III deste Regulamento).

28.2.4. Documento de produção e controle de qualidade de 03 (três) lotes consecutivos do medicamento probiótico terminado

28.3. Os Medicamentos Probióticos que já têm Registros válidos e os Medicamentos Probióticos com solicitação de registro (item 28.2), na data de publicação deste Regulamento (quando concedido o registro), devem adequar-se às exigências do mesmo de acordo com os seguintes prazos:

28.3.1. No prazo máximo de 01 (um) ano, a partir da data de publicação deste Regulamento, os detentores do Registro dos Medicamentos Probióticos , devem apresentar a ANVISA os seguintes documentos:

28.3.1.1. Relatório Técnico (item 2.1.10 do Capitulo III deste Regulamento).

28.3.1.2. Texto de bulas e embalagens (item 2.1.11 do Capitulo III deste Regulamento).

28.3.1.3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação (item 2.1.13 do Capitulo III deste Regulamento).

28.3.1.4. Documento de produção e controle de qualidade de 03 (três) lotes consecutivos do medicamento probiótico terminado

28.3.2. No prazo máximo de 02 (dois) anos a partir da data de publicação deste Regulamento, os detentores do Registro dos Medicamentos Probióticos devem apresentar a ANVISA os seguintes documentos:

28.3.2.1. Apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;

28.3.2.2. Apresentar relatório de avaliação do Potencial Probiótico compatível com a finalidade do produto.

28.3.2.3. Comprovação de uso seguro do microrganismo por um período igual ou superior a 3 anos.

29. A partir do Segundo ano da publicação deste Regulamento, no ato de protocolar a revalidação do Registro, o solicitante deve ter cumprido com todas as exigências do mesmo, para obter a revalidação do Registro.

30. As empresas detentoras de Registro do medicamento probiótico na ANVISA/MS são responsáveis pela qualidade do produto no Brasil.

Capitulo III: DOCUMENTOS NECESSÁRIOS À FORMAÇÃO DE PROCESSOS DE MEDICAMENTOS PROBIÓTICOS

1. ASPECTOS GERAIS

1.1. O solicitante, ao protocolar a solicitação de Registro e suas Alterações e Revalidações, deve apresentar 1 (Uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica tipo arquivo pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

1.2. A documentação deve ter as páginas seqüencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinado na folha final pelo representante legal e pelo responsável técnico da empresa, o qual este último também deverá rubricar todas as páginas da parte técnica da documentação.

1.3. O solicitante, ao protocolar a solicitação de Registro, deve apresentar também a documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos.

1.4. Caso a documentação seja considerada incompleta no momento da análise pela UPBIH:

1.4.1. A UPBIH deve requerer, na forma de exigência, a complementação da documentação ao solicitante conforme prazo estabelecido pela legislação vigente.

1.4.2. Se ao final do prazo concedido, a documentação solicitada não tiver sido recebida pela UPBIH, o solicitante é comunicado de que sua solicitação foi indeferida por falta da documentação necessária.

2. Registro de Medicamento Probiótico

2.1. Documentos Necessários:

2.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

2.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

2.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

2.1.4. Documento 04

Código de Barra EAN para toda as apresentações.

2.1.5. Documento 05:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

2.1.6. Documento 06:

Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

2.1.7. Documento 07:

Comprovante do Registro no país de origem e/ou fabricação do produto, acompanhado das respectivas bulas aprovadas.

2.1.8. Documento 08:

Histórico da situação de Registro em outros países, quando for o caso.

2.1.9. Documento 09:

Quando aplicável, apresentar Relatório de Farmacovigilância, de acordo com a legislação em vigor, atualizado com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto.

2.1.10. Documento 10:

Relatório Técnico do produto contendo:

2.1.10.1. Dados Gerais:

1. Forma Farmacêutica e apresentação;

b) Fórmula de composição

c) Vias de administração;

d) Instruções de uso, quando for o caso;

e) Indicações, finalidade ou uso a que se destina;

f) Contra-indicações, quando houver;

g) Efeitos colaterais, quando houver;

h) Reações adversas, quando houver;

i) Restrições ou cuidados que devem ser considerados, quando houver;

j) Precauções e advertências, quando houver;

k) Interação medicamentosa e alimentar, quando houver;

l) Alteração nos testes laboratoriais, quando houver;

m) Superdose: sinais, sintomas e condutas, quando houver;

n) Prazo de validade;

o) Cuidados de Conservação.

2.1.10.2. Farmacodinâmica

1. Posologia e modo de usar;

b) Justificativas das doses indicadas;

c) Índice terapêutico, quando aplicável.

2.1.10.3. Produção e Controle de Qualidade:

a) Composição completa da formulação com todos os seus componentes especificados pelos nomes científicos para os microrganismos e nomes técnicos correspondentes e sinônimos para os excipientes de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB (se houver), ou DCI ou, na sua ausência, a denominação CAS, as quantidades de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão;

b) Funções que as substâncias desempenham na fórmula;

c) Descrição sucinta de todas as operações realizadas no processo de fabricação;

d) Relatório descritivo de controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas e microbiológicas, realizado com o(s) microrganismo(s) e com o produto acabado.

e) O método analítico utilizado pelo fabricante deve ser detalhadamente descrito, bem como a metodologia a ser adotada pelo importador, se for o caso;

f) Limites de tolerância para os ensaios realizados;

g) Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação dos lotes ou partidas do produto;

h). Cuidados de armazenagem e procedimentos utilizados durante o transporte do produto acabado, e produtos intermediários, quando for o caso, bem como as formas de acondicionamento e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto.

2.1.10.4. Estudos de estabilidade

Descrição dos estudos de estabilidade do produto acabado, com resultados compatíveis com o prazo de validade solicitado, realizados com no mínimo 03 (três) lotes do produto, na concentração, na forma farmacêutica, no acondicionamento primário e nas condições ambientais em que foram realizados tais estudos de estabilidade. Os dados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados sob a forma de tabelas afins de facilitar sua análise. Deverão constar dos estudos de estabilidade as análises referentes às características físico-químicas, biológicas e microbiológicas, bem como, a data de fabricação e o código de identificação dos lotes do produto, conforme os critérios descritos na legislação vigente sobre o assunto.

Também serão aceitos os testes realizados segundo os critérios estabelecidos pelos regulamentos internacionalmente já reconhecidos, tais como EMEA, ICH, MERCOSUL, FDA, OMS.

Nos registros que foram enviados estudos de estabilidade acelerada, 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.

2.1.10.5. Dados Complementares:

a) Citar a inscrição da substância ou componentes básicos da fórmula em farmacopéia, formulários ou publicações oficiais de padronização farmacêutica e ou periódicos de conceituação científica;

b) Anexar a bibliografia sobre o Medicamento Probiótico e a literatura pertinente. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde poderá solicitar trabalhos que venha a considerar necessários à avaliação da documentação científica;

c) Apresentar as vantagens da fórmula proposta, com justificativa sob o ponto de vista clínico;

d) Produtos constituídos por associação de dois ou mais microrganismos devem fornecer evidência científica, que comprove a eficácia e a segurança da associação e demonstre o benefício que justifique a mesma;

e) Outros elementos que sejam próprios ou necessários, inclusive os destinados a ajuizar causa e efeito, de modo a facilitar conclusões corretas por parte das autoridades sanitárias.

2.1.11. Documento 11:

Textos de bulas e embalagens primária e secundária, em duas vias, de acordo com a legislação vigente.

2.1.12. Documento 12:

Relatório de Experimentação Terapêutica

2.1.12.1. Produtos Probióticos Novos

2.1.12.1.1. Estudos pré-clínicos:

a) Toxicidade aguda,

b) Toxicidade sub-aguda,

c) Toxicidade crônica,

d) Toxicidade reprodutiva,

e) Atividade mutagênica, quando aplicável;

f) Potencial oncogênico, quando aplicável;

2.1.12.1.2. Estudos Terapêuticos:

a) Apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;

b) Apresentar relatório de avaliação do Potencial Probiótico compatível com a finalidade do produto.

2.1.12.2. Produto Probiótico

2.1.12.2.1. Apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;

2.1.12.2.2. Apresentar relatório de avaliação do Potencial Probiótico compatível com a finalidade do produto.

2.1.12.2.3. Comprovação de uso seguro do microrganismo por um período igual ou superior a 3 anos.

2.1.12.3. Medicamentos constituídos por microrganismos inativados deverão demonstrar eficácia terapêutica através de dados de literatura publicados em revistas científicas, neste caso ficam isentos de cumprir os itens 2.1.12.2.1 e 2.1.12.2.2.

2.1.12.4. Estudos clínicos realizados no Brasil, em qualquer das fases, deverão ser apresentados acompanhados de declaração do estágio atual da pesquisa pelo grupo responsável, quando houver.

2.1.13. Documento 13:

a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil. Na ausência do certificado, para os fabricantes instalados no país será aceito a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC, ou ainda a cópia da conclusão do relatório de inspeção com o resultado satisfatório.

b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.

c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do novo fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

d) Comprovante de Registro e comercialização do produto no país fabricante, conforme legislação vigente, no caso de produtos Importados.

2.1.14. Documento 14:

No caso de Registro com Locais Alternativos de Fabricação, o Titular do Registro deverá ainda apresentar para cada Local Alternativo:

a) Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento ou de sua publicação em D.O.U. do Fabricante, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil:

b) Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que o Fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil.

c) Cópia da Intenção de Contrato de Prestação de Serviços com Terceiros firmado entre as duas empresas, de acordo com as exigências legais, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil. O Titular do Registro deve apresentar à ANVISA o Contrato de Terceirização, antes do lançamento do produto no mercado.

d) Textos de bula e de embalagem externa identificando claramente o nome e endereço do Titular do Registro e do Fabricante, para cada um dos locais de fabricação, no caso de Produtos Importados.

e) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, de cada um dos locais de fabricação do produto, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil.

2.1.15. Documento15

Documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos.

3. ALTERAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO

3.1. A Alteração do Registro de Produto pode ser:

a) Alteração do processo de fabricação do produto;

b) Alteração do local de fabricação do produto

c) Alteração do prazo de validade;

d) Alteração da embalagem externa;

e) Alteração do texto de bula;

f) Cuidados de conservação;

g) Mudança de excipiente;

h) Novo acondicionamento;

i) Restrição de uso ou receituário;

j) Nova Apresentação Comercial (alteração do volume ou da quantidade de unidades farmacotécnicas).

k) Nova Forma Farmacêutica

3.2. Documentos Necessários:

3.2.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

3.2.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.

3.2.3. Documento 03:

Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU).

3.2.4. Documento 04:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

3.2.5. Documento 05:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).

3.2.6. Documento 06:

Justificativa técnica referente à solicitação pretendida.

3.2.7. Documento 07:

a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil, conforme disposto no item 2.1.13 do Capítulo III deste Regulamento.

b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.

c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

3.2.8. DOCUMENTOS COMPLEMENTARES:

Além dos documentos acima referidos e de acordo com a modificação pretendida, devem ser entregues os seguintes documentos:

3.2.8.1. Documento A

Relatório Técnico do produto, conforme o descrito nos itens 2.8.1, 2.8.3 do Capitulo III deste Regulamento, caso a alteração solicitada seja:

Alteração do processo de fabricação do produto

Alteração do local de fabricação do produto

Mudanças de excipientes

3.2.8.2. Documento B

Modelos de rótulos, bulas e embalagens, em duas vias, nos casos de:

Novo acondicionamento;

Alteração de embalagem externa;

Cuidados de conservação;

Restrição de uso ou receituário;

Alteração de prazo de validade;

Alteração no texto de bula;

Mudanças de excipientes;

Nova Apresentação Comercial;

Nova Forma Farmacêutica

3.2.8.3. Documento C

Relatório descritivo dos estudos de compatibilidade entre o Medicamento Probiótico e a embalagem primária, no caso de:

Novo acondicionamento;

3.2.8.4. Documento D

Relatório descritivo do estudo de estabilidade, nos casos de:

Novo acondicionamento;

Cuidados de conservação;

Alteração de prazo de validade.

~~4. Transferência de Titularidade do Registro:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1. Documentos Necessários:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.1. Documento 01:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.2. Documento 02:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco, bem como declaração do enquadramento da empresa, quando for o caso.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.3. Documento 03:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Cópia dos documentos legais, comprovando a alteração de razão social por fusão, cisão, sucessão ou incorporação de empresas, devidamente legalizadas.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.4. Documento 04:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Cópia da Licença de Funcionamento da Empresa ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU), da empresa cessionária.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.5. Documento 05:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa cessionária tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.6. Documento 06:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, (quando for o caso).~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.7. Documento 07:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Comunicação da empresa cedente da cessação de fabricação do produto, caso o mesmo esteja sendo industrializado e comercializado, indicando o número do último lote fabricado, quando for o caso.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.8. Documento 08:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Relação do(s) produto(s) a ser(em) transferido(s), informando os números de processo, número(s) de Registro do produto(s) e das respectivas apresentações.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.9. Documento 09:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~Copia dos textos de bula e embalagens primário e secundária.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.10. Documento 10:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, do novo fabricante do produto, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do novo fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~4.1.11. Observações:~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~A solicitação de Transferência de Titularidade do Registro poderá ser feita em uma única etapa para a totalidade dos produtos pretendidos, ou seja, todos os produtos poderão passar ao novo titular em pedido feito de uma única vez a esta Agência.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

~~A empresa cedente deverá, simultaneamente ao processo de Mudança de Titularidade, proceder ao cancelamento dos Registros que estão sendo transferidos.~~ **(Revogado pela Resolução – RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016)**

5. REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DO PRODUTO:

5.1. Documentos Necessários:

5.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias)

5.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

5.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

5.1.4. Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

5.1.5. Documento 05:

Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim.

5.1.6. Documento 06:

Comprovante de comercialização ou industrialização do produto (pode ser um documento comprobatório da participação em licitações públicas).

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.

5.1.7. Documento 07:

Código de Barra EAN para toda as apresentações comercializadas.

5.1.8. Documento 08:

a) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, expedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no caso de produtos fabricados no Brasil.

b) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica, caso medicamento probiótico importado.

c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) válido, emitido pela ANVISA/MS após inspeção do fabricante do componente ativo e/ou do medicamento probiótico realizado no exterior, caso medicamento probiótico importado.

5.1.9. Documento 09

Relatório Técnico de acordo com o Item 2.1.10 do Capitulo III deste regulamento

6. OUTRAS SOLICITAÇÕES

6.1. Suspensão Temporária de Fabricação:

6.1.1. Documentos Necessários:

6.1.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber .

6.1.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

6.1.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

6.1.1.4. Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.1.1.5. Documento 05:

Justificativa da solicitação pretendida.

6.2. Cancelamento Total ou Parcial de Registro de Produto

6.2.1. Documentos Necessários:

6.2.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias).

6.2.1.2. Documento 02:

Justificativa para o cancelamento, indicando a validade e o número do último lote produzido, quando for o caso.

6.2.1.3. Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU), e cópia do protocolo da última revalidação de Registro do produto, quando for o caso.

6.3. Desarquivamento de Processos:

6.3.1 Relação dos Documentos Necessários:

6.3.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber (em duas vias)

6.3.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco ou guia de vigilância sanitária (GVS) isenta.

6.3.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

6.3.1.4. Documento 04:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

6.4. Expedição de Certidões:

6.4.1. Documentos Necessários:

6.4.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber (em duas vias)

6.4.1.2. Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticado e/ou carimbado pelo banco Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente, exceto para Certidão para fins de exportação.

6.4.1.3. Documento 03

Comprovante de Enquadramento de Porte da Empresa de acordo com a legislação vigente

6.4.1.4. Documento 04:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - D.O.U) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.4.1.5. Documento 05:

Justificativa quanto à solicitação pretendida.

6.5. Expedição De Autorização De Fabricação Para Fim Exclusivo De Exportação:

6.5.1. Documentos Necessários:

6.5.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber. (em duas vias)

6.5.1.2. Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - D.O.U) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.5.1.3. Documento 03:

Cópia do comprovante de Registro do produto no país de destino do produto (importadores).

6.5.1.4. Documento 04:

Apresentação da solicitação do país de destino do produto (importador).

6.6. Retificação de Publicação de Registro

6.6.1. Documentos Necessários:

6.6.1.1. Documento 01:

Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber. (em duas vias)

6.6.1.2. Documento 02:

Cópia do comprovante de Registro do produto (certificado de Registro em vigor ou publicação em Diário Oficial da União - DOU) e cópia do protocolo da última revalidação, (quando for o caso).

6.6.1.3. Documento 03:

Ofício Explicativo.