**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 133, DE 29 DE MAIO DE 2003 (\*)**

**(Publicada no DOU nº 104, de 2 de junho de 2003)**

**(Republicada no DOU nº 182, de 19 de setembro de 2003)**

**(Revogada pela Resolução – RDC nº 17, de 2 de março de 2007)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | ~~Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências.~~ |

~~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, 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, que dispõe sobre a vigilância a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos;~~

~~considerando a Lei nº 9.787, de 10 de Fevereiro de 1999, que altera a Lei nº 6.360, de 23 de Setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências;~~

~~considerando que a ANVISA tem como missão institucional, no âmbito do mercado farmacêutico, assegurar que os medicamentos apresentem garantia de segurança, eficácia e qualidade;~~

~~considerando o Decreto nº 3.961, de 10 de Outubro de 2001, que altera o Decreto nº 79.094, de 5 de Janeiro de 1977, que atualiza as definições de medicamento similar, medicamento de referência e medicamento genérico;~~

~~considerando as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos instituída pela Portaria/MS nº 3916/98, quanto à regulamentação sanitária, a promoção da produção na perspectiva da farmacoeconomia, bem como a promoção racional de medicamentos.,~~

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

~~Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar.~~

~~Art. 2º Determinar que, para o registro como Medicamento Similar, as empresas interessadas deverão cumprir os dispositivos deste Regulamento.~~

~~Art. 3º Determinar que somente os centros habilitados pela ANVISA podem realizar os testes para comprovar a equivalência farmacêutica (REBLAS) e os ensaios de Biodisponibilidade Relativa exigidos por este Regulamento.~~

~~Art 4º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação, revogando-se a Portaria nº 19 de 16 de fevereiro de 1996 e a Resolução - RDC nº 157 de 31 de maio de 2002.~~

**~~CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES~~**

**~~ANEXO~~**

**~~REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTO SIMILAR~~**

**~~ABRANGÊNCIA~~**

~~Este Regulamento estabelece os critérios para o registro de Medicamento Similar.~~

**~~COMPOSIÇÃO~~**

~~Este Regulamento é composto por três partes: das medidas antecedentes ao registro, as exigências legais e técnicas do registro, as medidas pós-registro.~~

~~O detalhamento técnico para efeito de execução e atendimento às exigências legais pertinentes ao registro e as alterações e inclusões destes, estarão dispostos em guias oficiais específicos por temas.~~

~~As definições dos termos técnicos deste regulamento, já definidas em legislação, estão contidas no GLOSSÁRIO DE DEFINIÇÕES LEGAIS. As demais são as seguintes:~~

**~~DEFINIÇÕES~~**

~~BIODISPONIBILIDADE RELATIVA - Quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo.~~

~~FORMA FARMACÊUTICA - Estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.~~

~~FÓRMULA - Relação quantitativa dos farmoquímicos que compõe um medicamento.~~

~~REBLAS - Denominação comum dos laboratórios habilitados que integram a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde.~~

**~~I - DAS MEDIDAS ANTECEDENTES AO REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR~~**

~~O proponente, antes de apresentar a petição de registro de um produto como Medicamento Similar, deverá formalmente:~~

~~1. Consultar a lista de medicamentos de referência disponível no portal eletrônico da ANVISA para verificar se há esta indicação, na concentração e forma farmacêutica, para o produto que se pretende registrar como similar. Na ausência deste, protocolar junto à ANVISA solicitação de indicação do medicamento de referência apresentando os seguintes dados, tanto do medicamento teste quanto do Medicamento de Referência apontado: empresa, produto, princípio ativo, forma farmacêutica, concentração e um comprovante de comercialização/distribuição no Brasil do medicamento apontado como referência. A ANVISA, no prazo máximo de 60 dias, deliberará favoravelmente, ou indicará um outro medicamento de Referência ou ainda sugerirá que a empresa encaminhe a petição como Medicamento Novo.~~

~~2. Notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÂO DE LOTES PILOTO DE MEDICAMENTOS, exceto produtos importados.~~

**~~II - DO REGISTRO~~**

~~1. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto como Medicamento Similar, a empresa deverá protocolar um processo único, com relatórios em separado para cada forma farmacêutica. A empresa deverá ter cumprido com todas as exigências antecedentes ao registro e apresentar os seguintes documentos:~~

~~a) Formulários de petição de registro.~~

~~b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção quando for o caso;~~

~~c) Cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário), atualizada;~~

~~d) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;~~

~~e) Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto;~~

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

~~a) Dados gerais: texto de bula, esboço de “lay-out” de rótulo e embalagem, conforme a legislação vigente. Com relação à bula dos medicamentos produzidos por laboratórios farmacêuticos oficiais, estes deverão seguir regulamentações específicas. No caso de apresentações em gotas (soluções orais e oftálmicas, emulsões orais e suspensões orais, nasais e oftálmicas), deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 ml, indicando-se a concentração do fármaco por ml.;~~

~~b) Prazo de validade: apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto utilizados nos testes, acompanhados dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Para medicamentos com três ou mais concentrações e formulações proporcionais, apresentar os resultados do estudo de estabilidade da menor e maior concentrações.~~

~~c) Todos os medicamentos deverão apresentar os resultados dos testes de equivalência farmacêutica, descrevendo a metodologia utilizada, realizados por laboratórios habilitados (REBLAS), conforme GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATORIO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA.~~

~~d) Relatório de testes de Biodisponibilidade Relativa, para os medicamentos de venda sob prescrição médica e não isentos deste estudo, realizados em laboratório certificado pela ANVISA. Deverão ser utilizados lotes para os quais já tenham sido comprovados a estabilidade e que tenham sido produzidos nos equipamentos que serão utilizados na produção em escala industrial. O estudo de biodisponibilidade relativa deverá estar de acordo com o GUIA PARA DESENHOS APLICÁVEIS A ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA. É facultado à empresa enviar protocolo do estudo de Biodisponibilidade Relativa. Este protocolo deve estar de acordo com o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA. Os resultados deverão ser apresentados de acordo com o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA.~~

~~d-1 Os medicamentos isentos deste estudo estão contemplados no GUIA PARA ISENÇAÕ E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA. No caso de formulações orais de liberação imediata com princípio(s) ativo(s) de alta solubilidade, de alta permeabilidade intestinal e ampla janela terapêutica, que já tenham sido liberadas da prova de biodisponibilidade relativa pelos órgãos regulatórios dos Estados Unidos (FDA) e da Europa (EMEA), deverão incluir documentação comprovando esta isenção.~~

~~d-2 Caso os parâmetros farmacocinéticos (C máx., AUC e T max) entre o medicamento teste e referência indiquem necessidade de ajuste, a formulação do produto poderá ser alterada até que eles sejam compatíveis. A empresa optando em não modificar a formulação deverá propor uma posologia que garanta segurança e eficácia caso as curvas farmacocinéticas estejam abaixo do limite de segurança e acima do limite terapêutico. Neste caso o medicamento será um produto resultante de alteração de propriedades farmacocinéticas, será isento de apresentação de estudo clínico e não poderá ser um produto de referência.~~

~~d-3 Em caso de Medicamento Similar composto por associações medicamentosas, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, será exigida a comprovação da biodisponibilidade relativa de cada principio ativo da fórmula em relação ao medicamento de referência.~~

~~e) Relatórios completos de produção: forma farmacêutica, descrição detalhada da fórmula completa designando os componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no CAS, respeitando-se esta ordem de prioridade; descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema internacional de unidades (SI) ou unidade padrão, indicando sua função na fórmula; tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos; descrição de todas as etapas do processo de produção contemplando os equipamentos utilizados; 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 pilotos fabricados (para medicamentos importados o dossiê deverá ser referente a três lotes industriais produzidos nos três últimos anos de fabricação). No caso de medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração. Descrição dos critérios de identificação do lote industrial.~~

~~f) Relatório completo do controle de qualidade de todas as matérias-primas utilizadas e do medicamento: apresentar a especificação, a referência bibliográfica da Farmacopéia consultada e reconhecida pela ANVISA, de acordo com a legislação vigente. No caso de não se tratarem de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, apresentar especificações, a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com os métodos analíticos devidamente validados para o(s) princípio(s) ativo(s) e para o medicamento de acordo com o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS, indicando a fonte bibliográfica ou de desenvolvimento. Neste último caso apresentar tradução quando o idioma não seja o inglês ou espanhol.~~

~~A respeito do(s) fármaco(s) a solicitante deve informar qual fabricante está sendo utilizado no lote do medicamento submetido à equivalência farmacêutica e a biodisponibilidade relativa e enviar cópias das documentações originais abaixo discriminadas da(s) empresa(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s):~~

~~f.1 dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação do fármaco;~~

~~f.2 cópia do laudo do(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s);~~

~~f.3 quantificação e limites dos principais contaminantes;~~

~~f.4 quando houver apresentação de mais de um fabricante do fármaco, deve ser apresentado além dos itens acima discriminados a seguinte documentação para aquele(s) fabricantes não submetido(s) à equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa:~~

~~f.4.1 resultados e avaliação do estudo de estabilidade acelerada de um lote do medicamento produzido para cada fabricante apresentado, conforme os critérios do GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;~~

~~f.4.2 laudo analítico do medicamento de acordo com as especificações e metodologias apresentadas durante o processo de registro para cada fabricante.~~

~~f.4.3 para formas farmacêuticas sólidas, perfil de dissolução comparativo entre o medicamento que foi submetido aos estudos de biodisponibilidade relativa e de equivalência farmacêutica com o medicamento produzido por cada fabricante;~~

~~f.4.4 para suspensões, cremes, pomadas, ungüentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo à verificação do tamanho das partículas entre um lote do medicamento submetido aos estudos de biodisponibilidade relativa e de equivalência farmacêutica e um lote do medicamento produzido por cada fabricante, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes.~~

~~g) Especificações do material de embalagem primária. Em caso da presença de gotejador, apresentar testes analíticos de rotina acompanhados da metodologia;~~

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

~~3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPF) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento similar será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.~~

~~4. Os fabricantes ou seus representantes que pretendam comercializar medicamentos similares produzidos em território estrangeiro, e importados a granel, na embalagem primária ou como produto terminado, além dos dispositivos anteriores, terão que apresentar:~~

~~a) Autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando couber.~~

~~b) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção~~

~~b.1 No caso da ANVISA ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária a ANVISA, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.~~

~~b.2 A ANVISA poderá, conforme legislação específica, efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.~~

~~c) Comprovação do registro do medicamento, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país origem. Na impossibilidade, deverá ser apresentada comprovação de registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional.~~

~~d) Metodologia de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica a ser realizada pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica, do produto a granel, na embalagem primária ou terminado. Caso o método não seja farmacopeico, enviar a validação da metodologia analítica.~~

~~e) Para produtos farmacêuticos importados a granel, Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela ANVISA para a linha de embalagem realizada no País.~~

~~e) cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle emitido pela ANVISA, para a linha de produção da empresa fabricante, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária.~~ **~~(Redação dada pela Resolução – RDC nº 72, de 7 de abril de 2004)~~**

~~f) Para produtos farmacêuticos importados a granel, na embalagem primária ou terminados, os resultados e avaliação do teste de estabilidade na embalagem final de comercialização devem seguir o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Enviar cópia dos resultados originais deste estudo, ficando facultado à empresa o envio da tradução, caso o idioma seja o inglês ou espanhol. A tradução será obrigatória nos demais idiomas. Na ocorrência da necessidade de importar amostras, dever-se-á solicitar a ANVISA a devida autorização para esta importação.~~

~~g) Contar o prazo de validade do produto importado a granel a partir da data de fabricação do produto no exterior e não da data de embalagem no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na ANVISA.~~

~~h) Todo material que compõe o dossiê do produto, tais como os relatórios de produção e controle de qualidade, as informações contidas em rótulos, bulas e embalagens, devem estar em idioma português, atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em idioma estrangeiro usados para fins de registro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.~~

~~5. É obrigatório o envio de documentação referente a mais de um local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação concomitantemente. Esta possibilidade terá o tratamento de alteração/inclusão de local de fabricação e, portanto, toda a documentação e provas exigidas no GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTO PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS deverão ser cumpridas.~~

~~6. Os Medicamentos Similares terão que adotar obrigatoriamente nome comercial ou marca, com exceção dos casos previstos em legislação específica. Estes produtos não são intercambiáveis por lei. A elaboração dos nomes deve seguir legislação específica.~~

~~7. Todos os documentos deverão ser encaminhados na forma de uma via impressa assinados na folha final e rubricada em toda as folhas pelo responsável técnico pela empresa. Adicionar cópia de todos os relatórios técnicos em disquete ou CD-ROM, com arquivos no formato arquivo.doc ou outro aceito pela ANVISA.~~

~~8. A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes de um medicamento e/ou requerer novas provas para comprovação de biodisponibilidade relativa ou equivalência farmacêutica, caso ocorram fatos que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.~~

**~~III - DAS MEDIDAS DO PÓS-REGISTRO~~**

~~1. As alterações de registro devem seguir os processos especificados no GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTO PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS. A não realização de provas de biodisponibilidade relativa, ou de estabilidade nas circunstâncias definidas neste Guia implicará em indeferimento do pleito.~~

~~2. A ANVISA poderá realizar a análise de controle de lotes comercializados para fins de monitoração da qualidade e conformidade do medicamento com o registrado, em laboratórios oficiais.~~

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

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

~~a) Formulário de petição devidamente preenchido;~~

~~b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~c) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;~~

~~d) Apresentar cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica. Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada. Os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, apresentar uma justificativa da não comercialização.~~

~~d) Apresentar documento comprobatório de venda no período de vigência do registro, e os números das notas fiscais e a relação de estabelecimentos compradores em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica e concentração. Poderá ser apresentada declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas das quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica e concentração tenha sido comercializada. Poderá, ainda, ser apresentado comprovante de exportação no caso de produtos registrados exclusivamente para esse fim. Quando não houver a produção do medicamento no referido período os Laboratórios Oficiais, , deverão apresentar justificativa da sua não comercialização.~~ **~~(Redação dada pela Resolução – RDC nº 210, de 2 de setembro de 2004, republicada no DOU nº 173, de 8 de setembro de 2004)~~**

~~e) A última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais.~~

~~f) Apresentar listagem que contemple todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do D.O.U., ou na ausência, cópia do protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s).~~

~~g) Para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil.~~

~~----------------------------------------~~

~~(\*) Republicada por ter saído com incorreção, do original, no D.O.U. nº 104, de 2-6-2003, Seção 1, pág. 25.~~