

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

MARCELA SAAD

**POLÍTICAS REGULATÓRIAS DO BRASIL, CANADÁ, EUA E PORTUGAL (CEE).
ESTUDO COMPARATIVO DOS DIFERENTES NÍVEIS DE EXIGÊNCIA PARA O
REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS.**

FORTALEZA

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARCELA SAAD

**POLÍTICAS REGULATÓRIAS BRASIL X CANADÁ X EUA X PORTUGAL (CEE).
UMA COMPARAÇÃO DOS REQUISITOS REGULATÓRIOS LEVANDO EM
CONSIDERAÇÃO OS DIFERENTES NÍVEIS DE EXIGÊNCIA PARA O REGISTRO
DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EM DIFERENTES PAÍSES.**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão

Co-Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2008

S116p Saad, Marcela

Políticas regulatórias Brasil X Canadá X EUA X Portugal (CEE): uma comparação dos requisitos regulatórios levando em consideração os diferentes níveis de exigência para o registro de medicamentos genéricos em diferentes países/ Marcela Saad. – Fortaleza, 2008.

241 f.

Orientadora: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, Ceará.

1. Medicamentos Genéricos. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. I. Camarão, Gisela Costa (orient.). II. Título.

CDD: 615.1901

MARCELA SAAD

**POLÍTICAS REGULATÓRIAS BRASIL X CANADÁ X EUA X PORTUGAL (CEE).
UMA COMPARAÇÃO DOS REQUISITOS REGULATÓRIOS LEVANDO EM
CONSIDERAÇÃO OS DIFERENTES NÍVEIS DE EXIGÊNCIA PARA O REGISTRO
DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EM DIFERENTES PAÍSES**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Data da Aprovação: 29 de agosto de 2008.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Gisela Costa Camarão (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Co-Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Dr^a. Helena Serra Azul Monteiro

Universidade Federal do Ceará

Dedico este trabalho a meu pai, Youssef Saad, que sempre, em vida, demonstrou seu orgulho de ter uma filha Farmacêutica; a minha mãe, Rosa D. Saad, que sempre me incentivou a crescer dando-me o suporte necessário; a todos aqueles que participaram do meu desenvolvimento profissional e que me mostraram que a carreira de um farmacêutico é uma caminhada contínua na busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Grupo EMS SIGMA PHARMA, na pessoa do Sr. Carlos Eduardo Sanchez, que tornou, para mim, possível o Mestrado Profissional.

Agradeço os professores da Universidade Federal do Ceará, em nome do Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes que, ao conceberem o Mestrado Profissional de Farmacologia Clínica, proporcionaram ao país técnicos qualificados com visão crítica da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos realizados no Brasil.

A minha orientadora mor e amiga Dr^a Maria Elisabete Amaral de Moraes que me apoiou, desde o início deste mestrado.

A Professora Dra. Gisela Costa Camarão por orientar este trabalho de forma segura e dedicada permitindo que o mesmo pudesse ser concluído com sucesso.

A minha família e ao meu parceiro de vida que sempre me motivaram a crescer pessoal e profissionalmente.

A toda equipe da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará - UNIFAC pelo apoio em todas as etapas deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a concluir este trabalho.

À FINEP, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

RESUMO

POLÍTICAS REGULATÓRIAS BRASIL X CANADÁ X EUA X PORTUGAL (CEE). UMA COMPARAÇÃO DOS REQUISITOS REGULATÓRIOS LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO OS DIFERENTES NÍVEIS DE EXIGÊNCIA PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EM DIFERENTES PAÍSES. Marcela Saad. Orientadora: Gisela Costa Camarão. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

O acesso a medicamentos de qualidade e de baixo preço é um dos princípios fundamentais das políticas de saúde definidas nos programas de governo de diferentes países. Desde a sua introdução o medicamento genérico procurou garantir um maior acesso à população, uma vez que tais medicamentos apresentam qualidade, segurança e eficácia idênticas à dos produtos de referência, porém com um preço muito mais baixo. Uma vez criada esta nova categoria de medicamentos, as agências regulatórias dos diferentes países, através de suas normativas de registro de produtos, criaram sistemas para garantir a identidade desta categoria de medicamentos. Para atender as exigências de qualidade, segurança e eficácia definida para esta categoria, cada país utilizando ou não as normas internacionais como base, gerou diferenças em seus requisitos para o registro de medicamentos genéricos, garantindo sua soberania regulatória ou até mesmo, em alguns casos, defendendo sua produção local. O objetivo deste trabalho é demonstrar os diferentes níveis de exigências, para o registro de medicamentos genéricos, praticados pelas agências regulatórias dos ministérios da saúde dos países comparados neste trabalho. Para atender esta proposta foram feitas comparações entre as legislações praticadas pelos países selecionados, no intuito de demonstrar as principais diferenças existentes entre os mesmos. Este trabalho contém as legislações vigentes em cada país comparado e os comentários e explicações dos procedimentos adotados por cada um. A principal conclusão demonstrada através deste trabalho é que as informações administrativas, na submissão de um dossiê de registro de produto genérico, são apresentadas de forma diferente em cada país, porém a essência técnica destes requisitos não é tão diferente. Somente os níveis de detalhamento exigidos podem apresentar níveis de dificuldade maior ou menor.

Palavras-chave: Medicamentos Genéricos. Agências Sanitárias Reguladoras. Anvisa, Health Canadá, EMEA, INFARMED, FDA.

ABSTRACT

REGULATORY POLICIES BETWEEN BRASIL X CANADÁ X EUA X PORTUGAL (CEE). A COMPARISON OF REGULATORY REQUIREMENTS TAKING INTO CONSIDERATION THE VARIOUS LEVELS OF REQUIREMENT FOR THE REGISTRATION OF GENERIC DRUGS IN DIFFERENT COUNTRIES. Marcela Saad. Supervisor: Gisela Costa Camarão. Dissertation presented for the title of Master in Clinical Pharmacology. Postgraduate Program in Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará. Fortaleza, 2008.

Access to medicines with quality and low price constitutes the fundamental principle of health policies in government programs of different countries. Since their introduction, generic medicines were designed to ensure improved access by the populace, given their identical quality, safety and effectiveness when compared to their reference products and also given their much lower cost. Further, upon creation of this new pharmaceutical category, national health regulatory agencies around the world, through their product registration regulations, developed systems to define and enforce the criteria governing generic medicines. To meet the aforementioned requirements of quality, safety and effectiveness, each country - whether or not using international regulations as its regulatory basis – to some degree varied its requirements for the registration of generic medicines in order to ensure its regulatory sovereignty and in some cases to protect its local production. The objective of this work is to demonstrate the differences between generic medicine registration requirements, of the health regulatory agencies of the countries compared herein. To achieve this goal, comparisons were made between relevant pieces of legislation of selected countries and regions. This work contains the effective regulations applied in each comparative region as well as comments and explanations of the procedures adopted by each one. The main conclusion demonstrated through this work is that the administrative information in the submission of dossiers for registration of generic products is presented in different formats in each country. However, the technical essence of these requirements is not so different in that only the required levels of detail present greater or lesser degrees of difficulty.

Keywords: Generic Medicines. Health Regulatory Agencies. Anvisa, Health Canadá, EMEA, INFARMED, FDA.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Processo Regulatório Canadense	33
Figura 2.	Processo de Revisão de Registro de Genérico pelo FDA	42
Figura 3.	Demonstrativo de Equivalência Farmacêutica.....	48
Figura 4.	Demonstrativo de Bioequivalência	50
Quadro 1.	Conceito de Equivalentes Farmacêuticos	46
Quadro 2.	Conceito de Biodisponibilidade	51
Quadro 3.	Conceito de Alternativas Farmacêuticas	51
Quadro 4.	Conceito de Equivalentes Terapêuticos.....	52
Quadro 5.	Códigos de Equivalência Terapêutica (HENDERSON; ESHAM, 2001)	52
Quadro 6.	Códigos de Equivalência Terapêutica (HENDERSON; ESHAM, 2001)	53
Quadro 7.	Conceito de Bioequivalência	54
Quadro 8.	Diferenças nos requisitos para o registro de: NDA (nova droga) x ANDA (genérico)	107
Quadro 9.	Cores das pastas e da impressão de identificação para o dossiê de registro a ser submetido no FDA	108
Quadro 10.	Diagrama da Representação da Organização do Documento Técnico Comum – CTD - ICH	147
Tabela 1.	Percentuais aceitos para modificação de excipientes	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância dos valores obtidos dentro de um estudo de Bioequivalência
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária: Agencia Regulatória Brasileira
API	Ativo Farmacêutico Ingrediente: substância ativa ou princípio ativo do medicamento
ASC	Área sob a curva de concentração versus tempo
BP	British Pharmacopeia: Farmacopéia Britânica
BPC	Boas Práticas Clínicas: são as normas que regulam as práticas clínicas utilizadas em um estudo clínico
BPF	Boas Práticas de Fabricação: são as normas que regulam as práticas utilizadas na produção de medicamentos e afins.
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle: são as normas que regulam as práticas utilizadas na produção e controle de qualidade de medicamentos e afins
BPL	Boas Práticas de Laboratório: são as normas que regulam as práticas utilizadas em laboratórios
Cmax	Concentração plasmática máxima do princípio ativo, obtida num estudo clínico
CQ	Controle de Qualidade
CTD	Common Technical Document: Documento Técnico Comum é o formato de preparação do dossiê de registro de medicamento estabelecido pelo ICH
CV	Coeficiente de variação
DCB	Denominação Comum Brasileira: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária

DCI	Denominação Comum Internacional: denominação do fármaco/princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde
DMF	Drug Master File: dossiê com as informações completas, preparado pelo fabricante do(s) princípio(s) ativo(s), utilizado(s) no(s) medicamento(s)
DP	Desvio padrão utilizado na metodologia analítica
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: agência de vigilância sanitária da Comunidade Económica Europeia
EP	European Pharmacopoeia: Farmacopéia Europeia
FDA	Food and Drug Administration (Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
IC	Intervalo de Confiança
FP	Formulário de Petição
ICH	International Conference on Harmonization: conferencia internacional onde a Comunidade Económica Europeia, EUA, Canadá e Japão harmonizam padrões técnicos relacionados com medicamentos e produtos afins
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento: Agência Regulatória Portuguesa
IR	Infra Red: Infra Vermelho
IT	Índice Terapêutico
LD	Limite de Detecção
LI	Liberação Imediata
LM	Liberação Modificada
LQ	Limite de Quantificação
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
POP	Procedimento Operacional Padrão
Susp	Suspensões

Tmax	Tempo em que ocorre a Cmax
$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UR	Umidade Relativa
USP	United States Pharmacopeia: Farmacopéia Americana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	Objetivo geral	20
3.2	Objetivos específicos	20
4	MÉTODOS	21
5	PANORAMA HISTÓRICO	24
6	REGULAMENTAÇÃO E CONTROLE DE FÁRMACOS	31
6.1	Brasil	31
6.2	Canadá	32
6.2.1	O CTD no Canadá	34
6.2.2	A revisão da submissão de registro	35
6.3	Portugal	36
6.4	Estados Unidos da América – EUA	38
6.4.1	Como o FDA aprova os medicamentos genéricos	40
6.5	Medicamentos de subsequente entrada	43
6.5.1	ANVISA	43
6.5.2	Estados Unidos da América	44
6.5.3	Health Canadá	44
6.5.4	EMEA	45
7	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	46
7.1	Conceitos	46
7.2	Como Comprovar a Equivalência Farmacêutica	47
7.3	Estudos <i>In Vitro</i>	48
7.4	Estudos Físico Químicos	49
7.4.1	Líquidos	49
7.4.2	Sólidos	49
8	BIOEQUIVALÊNCIA	50
8.1	Termos Relacionados	50
9	APLICAÇÃO DAS NORMAS RELACIONADAS COM A BIOEQUIVALÊNCIA	55
9.1	Métodos para Estabelecer a Bioequivalência	55
9.1.1	Estudos farmacocinéticos	55
9.1.2	Estudos farmacodinâmicos	55
9.1.3	Estudos clínicos comparativos	56

9.2	Exigência de Estudos de Bioequivalência	57
9.2.1	Submissão de novos fármacos em face de pesquisa clínica	57
9.2.2	Submissão de medicamentos de subsequente entrada	57
9.2.3	Alterações posteriores à aprovação do registro	58
9.3	Exigências ou Isenções de Bioequivalência – ANVISA	58
9.4	Exigências Pós-Registro de Bioequivalência do <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> – Estados Unidos	59
9.4.1	Alterações de excipientes de nível 1	59
9.4.2	Alterações de excipientes de nível 2	60
9.4.3	Alterações de excipientes de nível 3	61
9.4.4	Alterações de local de fabricação de nível 1	62
9.4.5	Alterações de local de fabricação de nível 2	62
9.4.6	Alterações de local de fabricação de nível 3	63
9.4.7	Alteração no tamanho do lote de nível 1	63
9.4.8	Alteração no tamanho do lote de nível 2	63
9.4.9	Alteração de equipamentos de nível 1	64
9.4.10	Alteração de equipamentos de nível 2	64
9.4.11	Alteração de processo de fabricação de nível 1	64
9.4.12	Alteração de processo de fabricação de nível 2	65
9.4.13	Alteração de processo de fabricação de nível 3	65
9.5	Exigências Pós-Registro de Bioequivalência do HEALTH CANADA.....	65
9.6	Exigências Pós-Registro de Bioequivalência da EMEA	66
9.7	Isenção e Substituição de Estudos de Bioequivalência	67
9.7.1	ANVISA	67
9.7.2	Food and Drug Administration (FDA)	68
9.7.3	Health Canadá	69
9.7.4	EMEA	70
9.7.4.1	Soluções orais	70
9.7.4.2	Soluções parenterais	70
9.7.4.3	Gases.....	71
9.7.4.4	Produtos de aplicação local	71
9.8	Sistema de Classificação Biofarmacêutica	71
9.8.1	ANVISA	72
9.8.2	Food and Drug Administration (FDA)	72
9.8.3	Health Canadá	72
9.8.4	EMEA	72
9.9	Bioequivalência de Formulações Proporcionais – ANVISA	73

9.9.1	Medicamentos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada	73
9.9.2	Comprimidos de liberação modificada	74
9.10	Food and Drug Administration (FDA)	74
9.10.1	Comprimidos e cápsulas de liberação imediata	74
9.10.2	Cápsulas de liberação prolongada	75
9.10.3	Comprimidos de liberação prolongada	75
10	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	76
10.1	Medicamento Referência – ANVISA	76
10.2	Medicamento Referência - Food and Drug Administration (FDA)	77
10.2.1	Indicação de referências	77
10.2.2	Submissão de medicamento não idêntico ao medicamento de referência.....	78
10.3	HEALTH CANADÁ	78
10.3.1	Medicamento de referência não inovador	78
10.3.2	Medicamento de referência não-canadense.....	78
10.4	EMEA	80
11	ESTUDOS DE ESTABILIDADE	81
11.1	Definições	81
11.2	Tipos de estudo	83
11.2.1	Estudos de estabilidade acelerada	84
11.2.2	Estudos de estabilidade de longa duração	84
11.2.3	Período de vida útil	84
11.2.4	Protocolo de estudo de estabilidade	85
11.2.5	Parâmetros de temperatura e umidade- ANVISA	85
11.2.6	Parâmetros de temperatura e umidade- FDA / HEALTH CANADÁ / PORTUGAL(EMEA)	86
11.2.6.1	FDA / HEALTH CANADÁ / PORTUGAL(EMEA)	87
12	REQUISITOS PARA SUBMISSÃO DE REGISTRO	89
12.1	ANVISA	89
12.1.1	Documentação requerida pela ANVISA para registro de medicamento genérico	93
12.1.2	Medicamentos que não serão aceitos como genéricos	102
12.1.3	Medidas pós-registro de acordo com RDC nº 16/2007	103
12.1.4	Alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro	104
12.1.5	CrITÉrios e condições para renovação de registro	105
12.1.6	CrITÉrios para medicamentos importados	106
12.1.7	Situações em que a Anvisa poderá requerer novo estudo para comprovação de bioequivalência de um medicamento genérico	106

12.2	Food and Drug Administration (FDA)	107
12.3	HEALTH CANADA	109
12.3.1	Desenvolvimento da fórmula	109
12.3.2	Caracterização do produto	109
12.3.3	Apresentação dos relatórios de produção	109
12.3.4	O API (Ingredientes Farmacêutico Ativo-IFA)	110
12.3.5	Apresentação do relatório de acondicionamento e embalagem	110
12.3.6	Relatório do desenvolvimento do produto	111
12.3.7	Especificações e desenvolvimento analítico do método	111
12.3.8	A Empresa deverá fornecer relatórios destas investigações	112
12.3.9	Métodos analíticos da substância ativa	112
12.3.10	Validação do método analítico da substância ativa	113
12.3.11	Qualificação do padrão da referência	113
12.3.12	Especificações do produto acabado	114
12.3.13	Validação do método do produto acabado	114
12.3.14	Estabilidade	115
12.3.15	Dados para suportar o “biowaiver”	115
12.3.16	Amostras	116
12.3.17	Documentação técnica	116
12.3.18	Documentos do lote do produto em escala piloto	116
12.3.19	Especificações dos componentes de embalagens	117
12.3.20	O Plano de validação em processo	117
12.3.21	Documentação adicional	117
12.4	Portugal (EMA)	119
13	CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
14	CONCLUSÕES	136
15	RECOMENDAÇÕES	137
	REFERÊNCIAS	138
	ANEXOS	143

1 INTRODUÇÃO

A história dos medicamentos genéricos teve origem na década de 60. Segundo a “GPhA (*Generic Pharmaceutical Association*)”, o governo dos Estados Unidos num esforço de provar a segurança e eficácia dos medicamentos produzidos e comercializados até 1962, promulgou o “*Kefauver-Harris Drug Act*”.

Para entender o processo desta adoção voltemos um pouco no tempo, antes de 1962 as drogas eram aprovadas apenas comprovando sua segurança. O senador Esteves Kefauver tentou por anos adicionar a comprovação de eficácia nas submissões de registro de produtos.

O problema da talidomida em crianças, envolvendo a segurança dos medicamentos levou a uma alteração do “*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*” que passou a exigir, como requisito, a comprovação de eficácia para a aprovação de uma nova droga. As versões genéricas podiam ser aprovadas com a submissão de um “papel” do “*NDA (New Drug Application)*” que se baseava apenas em publicações científicas ou literatura médica.

O Conselho Nacional de Pesquisas da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos “(*National Research Council of the National Academy of Sciences*)” foi instruído a avaliar todas as drogas que haviam sido aprovadas até 1962. Segundo o programa “*Drug Efficacy Study Implementation (DESI)*” foram analisados mais de 3.000 medicamentos. A lista gerada por esta revisão descrevia quais medicamentos eram (I) efetivamente eficazes para todas as indicações preconizadas; (II) provavelmente ou possivelmente eficazes para as indicações preconizadas e (III) ineficazes para as indicações preconizadas.

Como resultado desta revisão os fabricantes de genéricos foram autorizados a submeter para aprovação seus pedidos de autorização para produzir os medicamentos considerados (I) efetivamente eficazes sem a necessidade de comprovação através de estudos *in vivo*.

Em 1983, com o intuito de estimular o desenvolvimento de novas drogas o governo americano promulgou o “*Orphan Drug Act*” que oferecia mercado exclusivo para a primeira empresa farmacêutica que lançasse um medicamento

visando o combate de alguma doença com incidência inferior a 200.000 casos por ano. Essa exclusividade era dada por um período determinado de tempo.

Foi somente em 1984 que os norte-americanos estabeleceram os critérios que viriam a ser adotados internacionalmente para o registro de medicamentos genéricos. O modelo para a produção dos medicamentos genéricos nos EUA foi estabelecido com base no “*Hatch-Waxman (The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act)*”, um ato legislativo de 1984, que estruturou os parâmetros necessários para a consolidação deste mercado, uma vez que propunha a simplificação do processo de aprovação pelo *FDA*. A partir do *Hatch-Waxman*, a bioequivalência passou a ser cientificamente aceita para comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos genéricos. Assim, a indústria de medicamentos ganhou competitividade, disponibilizando genéricos com qualidade comprovada e beneficiando a população pela oferta de medicamentos seguros e eficazes, em larga escala.

O objetivo do governo dos EUA, ao criar os genéricos, foi buscar uma alternativa legal para reduzir os custos dos tratamentos de saúde e ampliar o acesso da população aos medicamentos. Por serem cópias de patentes expiradas e não arcarem com os custos de pesquisa e desenvolvimento, os genéricos se mostraram desde o primeiro momento, efetivamente mais baratos que os medicamentos de referência.

Em países como EUA, Alemanha e Inglaterra, os medicamentos genéricos detêm em média mais de 30% de participação de mercado, em volume podendo chegar a 35% como no caso dos EUA.

Partindo do modelo americano, outros países buscaram adotar políticas similares a promoção dos genéricos, uma vez que os principais fatores que podem impulsionar a implantação de uma política de genéricos são a eficácia comprovada dos mesmos e os baixos custos que podem estar entre 30% a 50% menores que os preços dos medicamentos referência, levando assim ao incremento do acesso da população aliado a redução dos seus gastos com a assistência farmacêutica.

Internacionalmente, de acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), se observa que o sucesso da introdução de medicamentos genéricos tem ocorrido onde as ações dos governos são direcionadas para influenciar o comportamento dos profissionais da saúde, que após estarem seguros da qualidade

e confiabilidade dos medicamentos passam a apoiar e prescrever com mais segurança. Ainda segundo a OMS, isso só é possível quando os profissionais da produção, controle de qualidade, garantia de qualidade, prescrição e dispensação, estão diretamente envolvidos neste processo.

No Brasil, a primeira iniciativa legal, no sentido de se estabelecer medicamentos genéricos no país, foi o Decreto 793/93, de 05/04/93, que devido à falta de apoio político e principalmente devido a sua fragilidade técnica, suas diretrizes não puderam ser implementadas. Porém com a aprovação da proteção patentária de novos fármacos, através da Lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996, que veio regulamentar os direitos e as obrigações relativas à propriedade industrial, de acordo com o seu interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País, criou-se oportunidade para uma política de genéricos.

O projeto que deu origem a Lei 9.787 foi apresentado em 1991 pelo Deputado Federal Dr. Eduardo Jorge, médico e ex-secretário municipal de Saúde de São Paulo. Com a aprovação da Lei 9.787 em 10 de fevereiro de 1999, ficaram estabelecidas as bases legais para os medicamentos genéricos e as atribuições de poderes da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para regulamentação das condições de registro e controle de qualidade desta nova categoria de medicamentos.

2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Os fatores que contribuíram para a escolha destas agências para este trabalho são: o fato de que a legislação Brasileira de genéricos baseou-se nos regulamentos praticados pelas agências dos Estados Unidos, Canadá e União Européia; que Portugal, por fazer parte da União Européia, traz o benefício da facilidade do idioma, e ainda, que essas agências representam em parte, como já foi dito, as maiores Agências Regulatórias do mundo, onde seus parâmetros são considerados um modelo não só para o Brasil, mas também para outros países.

A relevância deste estudo está baseada no fato de a Agência Regulatória Brasileira ter seus padrões de regulamento baseados nas agências: Americana, Canadense e da Comunidade Européia. Com isso o trabalho pode representar um diagnóstico da adequação desses princípios à realidade brasileira, podendo servir de base para outros profissionais, no que diz respeito aos tópicos abordados.

Este trabalho também tem a intenção de demonstrar a importância de se ter Políticas Regulatórias definidas e possivelmente harmonizadas, levando em consideração, é claro, a soberania de cada país ou região.

Independentemente de qualquer um dos aspectos descritos acima, o tema regulatório é particularmente interessante, principalmente estando de forma comparativa, pois nos leva a possibilidade de uma análise crítica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar procedimentos adotados pelo Brasil para a submissão de Registro de Medicamento Genérico aos das principais Agências Regulatórias do mundo - Estados Unidos, Canadá e Portugal (União Européia), evidenciando as principais diferenças nos requisitos documentais e visando ainda identificar o estágio atual da Agência Brasileira em relação às demais.

3.2 Objetivos específicos

Verificar diferenças e semelhanças das exigências regulatórias entre as regulamentações dos países objeto de estudo;

Identificar, a partir das diferenças, passos que possibilitem a aproximação entre os procedimentos adotados por esses países;

Recomendar, com bases nessa avaliação, procedimentos que visem à harmonização dos referidos procedimentos.

4 MÉTODOS

A análise e comparação da legislação de registro de medicamentos genéricos vigente nos Estados Unidos, Canadá, Brasil e Portugal país membro da Comunidade Européia foi feita por meio de uma pesquisa documental, basicamente através de bancos de dados e internet (*sites* das agências reguladoras, Resoluções, Portarias e Leis), considerando que o trabalho tem como tema à análise de procedimentos das agências regulatórias dos ministérios da saúde destes países, constantes de atos normativos, regulamentos próprios e particulares de cada país, com o intuito de identificar as diferenças nos níveis de exigência documental.

Visando subsidiar essa análise, foi realizada uma revisão da literatura, consultando-se trabalhos disponíveis publicados sobre o tema e nas “*home-pages*” das agências regulatórias dos países e regiões selecionados.

Para um melhor entendimento, introduzimos as definições que achamos necessárias para uma melhor compreensão das normas.

Biodisponibilidade: indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Bioequivalência: consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

Equivalentes Farmacêuticos (EF): são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Deve cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

Equivalência Terapêutica (ET): dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*.

Medicamento: "produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico" (BRASIL, 1973). É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

Medicamentos Bioequivalentes: são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

Medicamento Genérico: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI. (BRASIL, 1999).

Medicamento Inovador: medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a Anvisa indicará o medicamento de referência.

Medicamento de Referência: produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

Medicamento Similar: Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos e apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do

medicamento de referência 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. (ANVISA, 2007).

O Canadá e os EUA não possuem a classificação de medicamento Similar.

5 PANORAMA HISTÓRICO

Dentro das políticas de saúde dos países do mundo, os medicamentos sempre desempenham um papel extremamente importante, seja através dos benefícios que trazem às populações, ou pelos custos que acarretam aos sistemas de saúde. O balanço entre custo e benefício deve ser sempre considerado quando se fala de uma política racional de medicamentos. Tendo em vista o contínuo aumento nos preços dos medicamentos, gerando diminuição do acesso da população, países como os Estados Unidos, Canadá, Portugal, dentre outros, desenvolveram como alternativa o medicamento genérico e sistemas diferenciados de reembolso ao consumidor e com isso baratearam o custo, incrementando o acesso, porém sem, contudo reduzir a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos.

De acordo com o *FDA* (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos da América, um medicamento genérico, é uma cópia idêntica do medicamento de marca em dosagem, segurança, concentração, posologia, qualidade, desempenho e indicações. Novas drogas como outros novos produtos, são desenvolvidas sob a proteção de patentes. A patente protege o investimento incluindo pesquisa, desenvolvimento, marketing e promoção dando a empresa “dona” da patente o direito de exclusividade de vender este medicamento enquanto a patente se encontrar em vigor. Quando a patente, ou outro período de exclusividade dos produtos de marca, estão próximos do vencimento, outros fabricantes podem solicitar ao *FDA* autorização para comercializar suas versões genéricas. Como este fabricante não tem o mesmo custo de desenvolvimento, eles podem vender os produtos com um desconto substancial. Como exemplo, o *FDA* cita que na década de 50, quando o analgésico acetaminofen foi desenvolvido, somente existia o produto de marca Tylenol®. Hoje o acetaminofen pode ser encontrado em uma grande variedade de produtos analgésicos, inclusive como genéricos. Segundo *Gary Buehler, diretor do escritório de drogas genéricas do FDA*: “os medicamentos genéricos são bioequivalentes e terapeuticamente equivalentes aos seus referências de marca. As pessoas podem utilizá-los com total confiança”.

No Brasil, a cartilha do genérico, criada pela ANVISA (2002) explica:

Ao registrar um medicamento original, o laboratório é beneficiado pela Lei de Patentes (Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996). Todos os produtos comerciais originais, incluindo os medicamentos, são protegidos pela propriedade intelectual, ou patente. Isto quer dizer que durante certo período de tempo, que pode chegar a até 20 anos, a fórmula do remédio é uma propriedade exclusiva de quem a criou, não podendo ser reproduzida sem a sua licença. Portanto, enquanto a patente de um medicamento inovador estiver vigorando, não é permitida a produção do genérico correspondente, a não ser com autorização do detentor da patente. Depois de vencido o prazo legal estabelecido pela Lei das Patentes, é como se a fórmula virasse um patrimônio público: a partir de então ela poderá ser reproduzida por outros laboratórios. Os remédios que reproduzem uma fórmula já existente e não precisam de tanta publicidade, costumam sair mais baratos para o consumidor. No caso dos genéricos, além de mais baratos, eles são intercambiáveis com os medicamentos de referência.

Tanto a fabricação do medicamento de marca, quanto a do genérico deve seguir os padrões de boas práticas de fabricação (BPF). As empresas produtoras de genéricos possuem fábricas perfeitamente comparáveis as dos produtores dos medicamentos de referência. Vale ressaltar que 50% da capacidade de produção das empresas detentoras do produto de referência esta destinada a fabricação da versão genérica do mesmo. Eles fazem cópias dos seus produtos para a venda dos mesmos sem marca, garantindo desta forma sua porção no mercado.

Em várias partes do mundo onde os medicamentos genéricos foram lançados pela primeira vez, inúmeros questionamentos foram gerados: - Porque ele é mais barato? – Quem são os produtores de genéricos? - No que eles são diferentes? - Tem a mesma qualidade? - Se são bons porque os médicos não apoiam a prescrição dos mesmos?

Isso se deu por puro desconhecimento, tanto dos consumidores, como dos próprios médicos e farmacêuticos que habilitam nas farmácias.

Sendo assim para atender as necessidades de informação sobre este novo tipo de medicamento que tem a mesma qualidade, eficácia e segurança que os medicamentos de marca, porém com um preço bem mais baixo que o medicamento de referência, cada país criou seu próprio programa de promoção de medicamentos genéricos.

Nos EUA, por exemplo, lançou-se um programa de promoção voltado para a confiança do consumidor na segurança e eficácia dos medicamentos genéricos. Eles informavam os profissionais de saúde e consumidores sobre os rigorosos sistemas de revisão e aprovação do processo de fabricação dos medicamentos genéricos antes de aprová-los para a comercialização no seu país. As principais vias de comunicação, seja com os profissionais de saúde ou os consumidores finais, foram através da mídia e do “net working”. Criou-se um programa de educação da população que incluiu: - Artigos em jornais de grande circulação, em 30 diferentes Estados Americanos; - Pôsteres, livretos e cartilhas informativas; - Anúncios públicos impressos em revistas de circulação aos profissionais de saúde, como: *JAMA*, *Forbes*, *Chain Drug Review* and *Geriatric Times*; - Propagandas em ônibus em Chicago, Los Angeles e Nova York; - Cursos para Farmacêuticos e também para outros profissionais da Saúde, principalmente pela Web, baseado na segurança e eficácia dos medicamentos genéricos entre outros.

O Canadá seguiu o padrão americano de promoção.

Já no Brasil, quando do início da campanha do medicamento genérico, houve um apoio governamental muito grande o que levou a uma massiva promoção desta categoria de medicamentos seja pela mídia televisiva, rádio, jornais de grande circulação, criação de uma entidade que reúne todos os fabricantes de medicamentos genéricos para discutir o incremento deste setor, sejam pela orientação dos profissionais de saúde através de inúmeros cursos e cartilhas distribuídas, nas farmácias onde folhetos promocionais foram e ainda são distribuídos para os balconistas e para a população. Hoje as empresas mantêm este tipo de informação principalmente através das propagandas em televisão.

Alguns anos mais tarde, o governo Brasileiro brindou a população com as Farmácias Populares do Brasil.

Elas surgiram em 2004 como uma alternativa para compra de remédios com custo menor. O principal argumento para a sua existência foi que os brasileiros chegam a gastar 19% da sua renda com saúde.

Entre a população de baixa renda, a compra de medicamentos pesa muito (61% das despesas), segundo uma pesquisa feita pela Organização Mundial da Saúde. O programa foi regulamentado em 2004 e começou a ser implementado em junho do mesmo ano para ampliar as ações de assistência farmacêutica e oferecer à população mais uma opção de acesso aos medicamentos. Com orçamento próprio e independente dos recursos aplicados na distribuição gratuita de medicamentos, o Farmácia Popular não visa lucro, pois os medicamentos são repassados aos usuários a preço de custo, nem causa prejuízo às demais ações de suprimento garantidas nas unidades do SUS. Baseado em modelos de outros países, essas farmácias oferecem medicamentos com descontos de 50% a 90% e a lista contempla cerca de 1.200 medicamentos. Os critérios do governo utilizados para a escolha dos medicamentos oferecidos foram: - Principais doenças que atingem a população; - Medicamentos de maior impacto no orçamento familiar; - Relação nacional de medicamentos essenciais; - Programas assistenciais do Ministério da Saúde; - Produção de laboratórios oficiais; - Medicamentos genéricos cadastrados. Graças à expansão do programa para a rede privada em março de 2006, as farmácias credenciadas já ofereciam à população medicamentos de combate à hipertensão e diabetes com até 90% de desconto sob o preço praticado no mercado. O usuário deve apresentar, no ato da compra, a receita médica e o documento CPF. A partir da segunda quinzena de junho de 2006, esses estabelecimentos passaram também a comercializar contraceptivos femininos já disponíveis, desde 2004, nas unidades próprias do programa. Um levantamento do Ministério da Saúde em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) constatou que o programa tem aprovação de 91% dos usuários. O atendimento prestado nas unidades foi considerado um ponto forte do programa por 97% da população entrevistada. Além disso, as farmácias distribuem camisinhas gratuitamente para prevenir doenças sexualmente transmissíveis. A aquisição dos remédios é feita pela Fundação Oswaldo Cruz que cadastra os laboratórios fornecedores.

Em abril de 2008, o programa já contava com 434 unidades próprias e 5.723 drogarias privadas que exibem a marca "Aqui tem Farmácia Popular". Porém, uma das principais críticas ao sistema é que ele rivaliza a distribuição gratuita de medicamentos pelo SUS, que tem várias deficiências.

Além disso, há quem critique a escolha dos locais para instalação das farmácias como extremamente políticos. De qualquer modo, boa parte da população já tem a sua farmácia popular.

Em Portugal, bem como na Comunidade Européia como um todo, a exemplo dos EUA, os medicamentos genéricos foram criados como uma alternativa do governo. A comparticipação faz parte do sistema de saúde deste país, e a promoção é feita diretamente na farmácia uma vez que os medicamentos genéricos são, em alguns casos, completamente reembolsados ao consumidor pelo governo. Essa foi uma forma de promoção bem aceita pela população especialmente pelos aposentados que foram extremamente beneficiados com esta determinação.

Uma vez resolvido o mito do desconhecimento sobre o medicamento genérico, vem à questão de como realmente garantir a qualidade do produto genérico?

Neste momento deve-se considerar que devido à soberania de cada país a variação nas exigências de requisitos para o registro de medicamentos é um direito de cada agência regulatória do Ministério da Saúde e que cada uma possui como diretiva proteger, da melhor maneira possível, a saúde individual e coletiva da comunidade de seu país representando-as em seus direitos e exigindo que a saúde esteja amparada contra riscos inerentes a medicamentos e tudo o que esteja relacionado. Tem-se também que levar em consideração que a elevada complexidade das patologias humanas motiva a incessante pesquisa da medicina e da indústria farmacêutica com o objetivo de se investigar ou verificar, através de um estudo sistemático, os efeitos e reações adversas dos medicamentos, estudar a absorção de tais produtos no organismo humano, sua distribuição, metabolismo e excreção, contando com a colaboração de pessoas doentes ou saudáveis, a fim de assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos que se está submetendo o registro. Daí vem à necessidade dos estudos clínicos, neste caso as biodisponibilidades comparativas ou bioequivalências.

Desde o desenvolvimento do produto, cuidados com a preparação dos documentos que comprovem o mesmo devem cumprir com as determinações das normativas regulatórias.

Uma vez finalizado o desenvolvimento do produto, tenha ele que ser submetido aos testes clínicos de bioequivalência ou não, os documentos necessários para a submissão do dossiê do registro nas agências regulatórias competentes devem ter uma apresentação única para facilitar também a avaliação dos técnicos que estão recebendo este dossiê para analisar.

Em qualquer um dos países constantes deste trabalho, o processo de desenvolvimento de um medicamento genérico se inicia no princípio ativo. É necessário encontrar um fornecedor que possua a qualidade esperada na matéria prima ativa, onde as especificações sejam bem restritas e os limites, principalmente, de substâncias relacionadas, sejam também muito estreitos. O registro do “*Drug Master File - DMF*” (identidade do Ingrediente Farmacêutico Ativo – IFA), de acordo com o ICH, é obrigatório nos EUA, Canadá e Europa. Já no Brasil não existe obrigatoriedade do registro do DMF, porém em 2009 o registro dos IFAs se tornou obrigatório e a empresa fabricante do medicamento genérico, no momento do registro do mesmo, deve apresentar em todo ou em parte as informações que estão contidas no mesmo.

O segundo passo é o desenvolvimento galênico da forma farmacêutica contendo o princípio ativo de escolha. Os estudos de liberação deste princípio ativo da formulação proposta nem sempre são fáceis e, na maioria das vezes, a metodologia analítica tem que ser desenvolvida e validada pela empresa que produzirá tal produto.

O terceiro passo é a equivalência farmacêutica, que é o teste analítico da equivalência de resultados analíticos, quando comparados o produto desenvolvido (amostra) *versus* o produto de referência.

Depois do sucesso das etapas anteriores, passa-se então para o estudo de bioequivalência, quando for o caso, onde se determina “in vivo” aquilo que já está demonstrado analiticamente, utilizando-se voluntários sadios que vão administrar o produto desenvolvido para comprovar que os níveis da droga, no sangue ou na urina, são os esperados depois de um determinado período de tempo.

Todas estas etapas devem estar devidamente documentadas e todos os resultados obtidos ao longo deste desenvolvimento devem ser registrados em tabelas de resultados ou na forma de um relatório.

6 REGULAMENTAÇÃO E CONTROLE DE FÁRMACOS

6.1 Brasil

No Brasil, somente em 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e publicação da Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999, abriu-se espaço para o medicamento genérico; com a Resolução nº 391/99, estabeleceu-se o regulamento técnico para seu registro, o qual requeria a apresentação de estudos de bioequivalência para comprovação da eficácia, segurança e intercambialidade entre o medicamento genérico e sua referência.

Desde então, tal regulamento vem sendo atualizado, bem como novas guias vêm sendo publicadas. No que diz respeito a medicamentos similares, somente com a publicação da Resolução RDC nº133, de 29 de maio de 2003, os estudos de biodisponibilidade relativa passaram a ser exigidos para o seu registro.

A Lei nº 9.787/ 99 “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”.(BRASIL, 1999).

A Resolução RDC nº16, de 02 de março de 2007 é a última atualização dos requisitos básicos para o desenvolvimento e Registro de Medicamento Genérico no Brasil.(ANVISA, 2007).

Para efeito do disposto na RDC nº16, o desenvolvimento do produto e o registro do mesmo devem pautar-se nos procedimentos técnicos descritos em guias específicos apresentados também na forma de Resoluções e são elas: RE nº1, de 29 de julho de 2005, que dispõe sobre o "**Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade**"; RE nº893 de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre o "**Guia para realização de Alterações, Inclusões e Notificações Pós-Registro de Medicamentos**"; RE nº894 de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre "**Guia para Protocolo e Relatório Técnico de estudo de Bioequivalência**"; RE nº895 de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre "**Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência**"; RE nº897 de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre "**Guia para isenção e substituição de estudos de**

bioequivalência"; RE nº898 de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre "**Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade**"; RE nº899 de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre "**Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**"; RDC nº138, de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos "**Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE)**"; RE nº310, de 1º de setembro de 2004, que dispõe sobre "**Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**"; RE nº 1170, de 19 de abril de 2006, que dispõe sobre "**Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos**"; INSTRUÇÃO NORMATIVA nº6, de 18 de ABRIL de 2007 "**Guia para a Notificação de Lotes - Piloto de Medicamentos**" (ANVISA, 2010).

6.2 Canadá

O *Health Canada* é o órgão federal responsável por ajudar os Canadenses a manter e melhorar sua Saúde. O processo regulatório (Figura 1) que envolve a comercialização de produtos terapêuticos está sob a responsabilidade do "Health Products and Food Branch (HPFB). O HPFB compreende o Therapeutic Products Directorate (TPD) que é o departamento que regula os medicamentos e os produtos médicos para uso humano. O TPD avalia e monitora a qualidade e a eficácia de milhares de medicamentos de uso humano e veterinário, produtos médicos, produtos naturais e outros produtos terapêuticos, bem como os alimentos disponíveis no mercado Canadense.

O Canadá possui dois idiomas oficiais, o Inglês e o Francês e ambos podem ser utilizados nas submissões de registros. O "*Food and Drug Act*" e suas regulamentações autorizam o "Health Canada" à regular a segurança, eficácia e a qualidade de produtos terapêuticos.

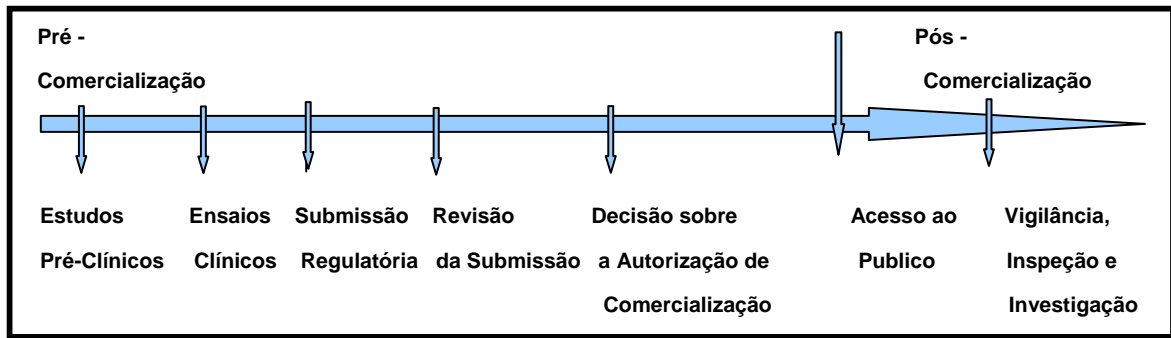


Figura 1: Processo Regulatório Canadense

Durante a década de 70, a direção de medicamentos pertencente ao “*Canadian Federal Department of Health and Welfare*”, o “*Therapeutic Product Directorate - TPD*”, começou a utilizar a bioequivalência como uma medida para aprovar o registro de um medicamento. A medida se deu após a legislação de registro compulsório de medicamentos em 1969, que facilitou a entrada de medicamentos genéricos no mercado Canadense.

O Canadá, bem como EUA, Comunidade Européia e Japão adotaram o que determina o Comitê Internacional de Harmonização “(*ICH - International Conference on Harmonization*)” que, definiu um formato modular para a preparação dos dossiês de registro de produtos, o formato “*CTD (Common Technical Document)*” ou em Português Documento Técnico Comum.

Deve-se ressaltar que no Canadá o registro de produtos genéricos está inserido dentro da norma principal para medicamentos, o “*Drug and Food Act*” a diferenciação como genérico se dá no momento da submissão que ao invés de apresentar estudos pré-clínicos e clínicos de fase I, II e III, são apresentados estudos de bioequivalência utilizando-se de centros devidamente reconhecidos pelas autoridades regulatórias Canadenses e medicamentos de referência comercializados no Canadá.

Os estudos de bioequivalência devem ser aprovados, antes de sua execução, pelo TPD. A submissão de registro de produtos genéricos (“*Abbreviated New Drug Submission – ANDS*”) contém geralmente entre 10 a 20 pastas contendo as informações que comprovam o desempenho do produto em comparação com o referência.

6.2.1 O CTD no Canadá

O Canadá recomendou formalmente a adoção do que determina o ICH na preparação do documento técnico comum (CTD - tópico M4 do ICH). Os guias M4 são divididos em quatro originais: M4 – Organização; M4Q – Qualidade; M4S – Segurança; e M4E – Eficácia.

Os guias acima mencionados foram desenvolvidos por Grupos Técnicos de Trabalho do ICH e tem sido objeto de consulta para os departamentos regulatórios de diferentes países, de acordo com o processo do ICH. O comitê diretivo do ICH endossou a versão final e recomendou sua adoção pelos corpos regulatórios da Comunidade Européia, Japão e EUA.

Em adotar estes guias do ICH, o Canadá endossa os princípios e as práticas descritos nele. Estes originais devem ser lidos conjuntamente com esta observação e com as seções relevantes de outros guias aplicáveis no Canadá na área da Saúde. O significado dos originais de orientação é o de fornecer auxílio aos profissionais tanto da indústria como de saúde em como cumprir as políticas governamentais de qualidade.

Servem também para fornecer a orientação para os profissionais das agências regulatórias na revisão da conformidade, assegurando-se, desse modo, que as análises estejam sendo executadas de uma maneira justa, consistente e eficaz.

Os originais descritos acima são instrumentos administrativos que não têm força de lei e como tal permitem uma flexibilidade na sua adoção. É importante notar que a Agência Canadense se reserva o direito de pedir a informação ou o material que quiser e achar necessário e, de acordo com as circunstâncias, podem não estar especificados nestes guias, isso se dá a fim de permitir que o departamento avalie adequadamente a segurança, eficácia e a qualidade de um produto terapêutico. A Agência Canadense procura se assegurar de que tais pedidos sejam justificados e que todas as decisões estejam claramente documentadas.

Tendo em vista a complexidade e a natureza altamente formatada dos guias M4, a Agência Regulatória Canadense decidiu, em uma base excepcional, não traduzir estes originais para o Francês. Os pretendentes da submissão têm a

escolha de submissões da droga, no formato de CTD em Francês ou em Inglês. Os originais relacionados à orientação do Canadá estão disponíveis no diretório dos produtos terapêuticos biológicos e nos “web sites” no diretório das terapias genéticas. A disponibilidade de cópias impressas de originais desta orientação pode ser confirmada consultando os guias e os formulários publicados (disponíveis no endereço eletrônico do TPD) ou contatando as publicações “Coordinator 2”.

Se a empresa tiver perguntas a respeito do índice dos guias M4 ou das exigências de arquivo para submissões da droga, poderá contatar com:

TPD na área: “*Regulatory Project Management Division Office of Business Transformation Therapeutic Products Directorate*” RPM_Division-GPR_Division@hc-sc.gc.ca. (TPD, 2010).

Os comentários sobre o ICH - guias CTD podem ser enviados diretamente para o web site do ICH. (ICH, 2010).

6.2.2 A Revisão da Submissão de Registro

Após o recebimento da submissão de registro o HPFB procede com o “*screen*” que nada mais é do que revisar as pastas que contém a documentação para assegurar que o processo esteja completo e com a qualidade esperada para que o mesmo seja revisto. O tempo estimado para esta primeira revisão é de 45 dias. Deficiências significativas observadas durante esta pré-avaliação (*screen*) do ANDS será enviado ao patrocinador tanto quando se tratar de um simples pedido de esclarecimento ou no caso de uma Comunicação de Deficiência na pré-avaliação (*screen*) (*Screening Deficiency Notice - SDN*).

O patrocinador será obrigado a enviar suas respostas para o pedido de esclarecimento no prazo de 15 dias corridos e no caso da Comunicação de Deficiência o prazo é de 45 dias a contar da data do recebimento das mesmas.

Uma vez recebidas tanto por parte do patrocinador quanto do detentor do DMF respostas aceitáveis às informações solicitadas, a submissão será aceita para análise. Se o patrocinador ou o titular do DMF não fornecer todas as informações solicitadas dentro do prazo especificado, o registro pode ser rejeitado em

conformidade com o Guia de Gerenciamento de Registro de Medicamentos (*Management of Drug Submissions Guidance*).

Terminada a etapa do “screen” se inicia a revisão das informações contidas no dossiê. Algumas vezes o HPFB utiliza revisores externos e/ ou comitês de expertos. Esta etapa se refere à avaliação das informações de segurança, eficácia e qualidade. Informações adicionais podem ser requeridas, se necessário. Se existirem deficiências na submissão e as mesmas não forem atendidas, o produto poderá não receber a autorização de comercialização. Caso o produto esteja aprovado, a empresa recebe o “*Notice of Compliance – NOC*”. O tempo estimado para esta revisão é de 180 dias, porém o mesmo será alterado caso de que exigências (“*Notice of Deficiency – NOD*”) tenham que ser atendidas e as respostas revisadas. O prazo de 180 dias não inclui os prazos para aprovação e consecução dos estudos de bioequivalência.

Caso o processo esteja reprovado, então a empresa recebe a “*Notice of Non-Compliance - NON*” que é a reprovação formal do registro do genérico.

6.3 INFARMED - Portugal (EMEA)

Embora estudos de bioequivalência fossem requeridos pelos países que compõem a Comunidade Econômica Européia (CEE), a harmonização dos procedimentos de autorização de produtos medicinais teve início somente em 22 de Julho de 1993, em Londres, com a criação da “*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)*”. A finalidade da EMEA é avaliar e supervisionar produtos medicinais dos estados-membros da CEE.

Porém, a regulamentação Européia se encontra em processo de contínua revisão, visando a um procedimento comunitário consolidado.

A Agência Regulatória de Portugal é a Infarmed (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento). Portugal passou a atender os requisitos da CEE quando foi aceito como país membro.

A mais recente legislação que regula o setor farmacêutico Português, está publicada na forma de Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto que tratou fundamentalmente de criar um Estatuto do Medicamento que pôde reunir em uma

única disposição quer a legislação dispersa quer o normativo inovador de modo a permitir modernizar todo o sistema desde a introdução no mercado até a comercialização dos produtos, tendo em conta a necessidade e importância da atividade fiscalizadora como um elo fundamental da garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. (ANVISA, 2006).

Deste estatuto existem aspectos que merecem ser sublinhados pelo que trouxe de inovação, quer no tocante a processos nacionais portugueses, cuja instrução obedece agora às regras que obrigam um grande rigor científico, em relação a processos multi Estados que oferecem a particularidade de tornar possível requerer simultaneamente, em diversos países da Comunidade Europeia, a Introdução de Medicamentos nos respectivos mercados de interesse.

Este decreto foi atualizado algumas vezes adequando-o a realidade atual de Portugal, porém sua essência não foi alterada.

O Decreto – Lei nº176/ 2006 estabelece normas pormenorizadas quanto à instrução dos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos (registro de produto), conferindo o formato comum (CTD) a todo o espaço ICH.

Já a Deliberação 397/ 99 contém as normas necessárias à adequada instrução dos processos de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos, incluindo as respectivas alterações e renovações.

Vale ressaltar que o Registro de Produto em Portugal é chamado de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de Medicamento (INFARMED, 2010).

E necessário ter conhecimento também das outras normativas existentes que regulamentam os pedidos de AIM em Portugal. (Deliberações 728/2002; 126/2006; Lei 46/2004 e outras) (INFARMED, 2010).

Deve-se lembrar que se manteve a principal diferença na preparação do dossiê para Portugal que é o relatório de expertos, que deve ser preparado por um profissional de preferência farmacêutico, habilitado para tal.

Como informação adicional a Comunidade Comum Europeia utiliza o formato CTD para as submissões de registro de produto e também para o reconhecimento mútuo, sendo assim Portugal adotou o formato CTD como requerimento para a submissão de registro de produto, mantendo algumas exigências próprias.

O Formato CTD (Documento Técnico Comum)

Através do processo ICH (Conferencia Internacional de Harmonização), a harmonização dos requerimentos técnicos para o registro de produtos farmacêuticos para uso humano vem sendo o alvo de três regiões principalmente (Japão, Comunidade Européia, EUA). Porém até agora não há uma harmonização completa na organização do dossiê para submissão. Cada região possui seus próprios requerimentos para a organização dos relatórios técnicos na submissão e para a preparação dos sumários e tabelas.

No Japão, as empresas têm que preparar o GAIYO, que organiza e apresenta o sumário das informações técnicas. Na Europa o relatório de expertos e os sumários tabulados são requisitos e, ainda, sumários escritos são recomendados.

6.4 Estados Unidos da América

A primeira lei federal dos Estados Unidos destinada a regulamentar os fármacos de fabricação doméstica foi o “*Food and Drug Act*”, de 1906. A lei exigia que os fármacos comercializados entre os Estados obedecessem aos padrões relativos à potência, à pureza e à qualidade. Todavia, as declarações do fabricante com relação ao benefício terapêutico só foram regulamentadas em 1912, quando a *Emenda Sherler* proibiu especificamente as falsas afirmações sobre efeitos terapêuticos, declaradas por esses produtos sem marca.

Em 1938, a necessidade de estabelecer formulações adequadas e testes farmacológicos e toxicológicos completos foi reconhecida de modo dramático, por causa de um trágico evento. O fármaco sulfanilamida, que era insolúvel nos solventes farmacêuticos mais comuns da época, foi preparado, dissolvido em dietilenoglicol. Antes que o produto pudesse ser retirado do mercado, mais de cem pessoas perderam a vida por causa dos efeitos tóxicos do solvente da formulação, o dietilenoglicol. Como resposta, o congresso respondeu com o *Decreto Federal sobre Alimentos, Fármacos e Cosméticos*, de 1938, e com a criação do “*Food and Drug Administration - FDA*”, para administrar e fazer valer o Decreto. Esse decreto prevê a

proibição do uso de qualquer fármaco novo sem o protocolo prévio de *"New Drug Application - NDA"* (Solicitação de Fármaco Novo), contendo os dados sobre os ingredientes do produto, processos de fabricação, estudos toxicológicos em animais, propriedades terapêuticas e as experiências clínicas em seres humanos. Embora o Decreto de 1938 exigisse que os produtos farmacêuticos fossem seguros para o uso humano, não era exigido que fossem eficazes.

Em 1960, outra grande tragédia decorrente do uso de um fármaco levou à aprovação das *Emendas Kefauver-Harris* do Decreto Federal de 1938 (*"Food, Drug and Cosmetic Act"*). Um novo fármaco, Talidomida, recomendado como sedativo e tranquilizante, era vendido na Europa sem prescrição médica. Entretanto, a talidomida ingerida por gestantes produzia focomelia ou interrupção do desenvolvimento dos membros do feto. Milhares de crianças foram afetadas em diversos graus.

O objetivo principal desta regulamentação foi o de garantir uma maior segurança para os medicamentos vendidos para a população americana e, pela primeira vez, exigiu-se que os fabricantes, para receber a aprovação do *FDA*, comprovassem a eficácia dos medicamentos antes que pudessem ser comercializados.

Em 1966, após a implementação dos procedimentos necessários para avaliação dos novos produtos, o *FDA* voltou sua atenção para o exame dos produtos que haviam entrado no mercado entre 1938 e 1962, que nunca tinham sido revisados e aprovados sob os mesmos critérios de segurança e eficácia como os que foram comercializados depois de 1962. Os produtos que não satisfaziam os requisitos foram retirados do mercado ou solicitou-se que se fizessem as modificações necessárias (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL., 2000).

Em 1977, o *FDA* editou as primeiras diretrizes para a realização dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência, intituladas de *"Part 320-Bioavailability and Bioequivalence Requirements"*. Contudo, a utilização dos referidos estudos como base para aprovação de medicamentos foi estabelecida somente pelo *"Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984"*. Esse documento permitiu a introdução de versões genéricas de medicamentos com nome de marca no mercado, sem conduzir experimentações clínicas, geralmente onerosas e duplicadas. Ao mesmo tempo, as empresas que possuíam

medicamentos de marca ou inovadores disporiam de cinco anos adicionais de proteção patentária para os medicamentos novos, de forma a compensar o tempo perdido na fase de aprovação pelo *FDA*.

Ainda sob o “*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act ou como é também conhecido Hatch-Waxman Act of 1984*”, as empresas podem desenvolver e submeter o pedido de registro de genérico antes que a patente do original expire. Um dado interessante é que a primeira empresa que submeter o registro de um “*Abbreviated New Drug Application (ANDA)*” no *FDA*, terá o direito de exclusividade do medicamento genérico no mercado por 180 dias.

6.4.1 Como o *FDA* aprova os medicamentos genéricos?

Os medicamentos genéricos não requerem a repetição dos extensivos estudos clínicos usados no desenvolvimento dos produtos de referência, conhecidos como produtos de marca. Ao contrário eles têm que demonstrar a sua bioequivalência quando comparados com estes medicamentos de marca.

Os pesquisadores determinam através de medidas biológicas, quanto e por quanto tempo a droga permanece no sangue do indivíduo. Este limite e sua extinção são chamados de biodisponibilidade. A biodisponibilidade do medicamento genérico é comparada com a do medicamento de marca.

A versão genérica deste tem que manter a mesma concentração de princípio ativo no sangue dos pacientes e pelo mesmo período de tempo do que o produto de marca.

Os medicamentos de marca estão sujeitos ao mesmo teste de bioequivalência como o genérico quando o seu produtor o reformula.

O *FDA*, desde a formação do ICH, é o principal participante do mesmo e para tanto utiliza também o formato CTD para as submissões dos registros (Vide Anexo A).

As submissões de registros são analisadas pelo “*OGD – Office of Generic Drugs*” do “*CDER - Center for Drug Evaluation and Research*” no “*FDA - Food and Drug Administration*” As normativas a serem seguidas para a formação do dossiê estão descritas no web site do *FDA* (*FDA*, 2010).

Vale ressaltar neste momento a questão das inspeções feitas pelas autoridades sanitárias dos países em estudo. Para aprovar o registro do produto, o Brasil, EUA e Portugal (Infarmed/EMA) inspecionam as plantas produtoras e também os Centros de Bioequivalência, já a legislação Canadense determina que as plantas sejam inspecionadas, entretanto não precisa necessariamente ser pela autoridade sanitária. Caso o FDA tenha inspecionado a planta, o Health Canada possivelmente aceitará os resultados da inspeção do FDA.

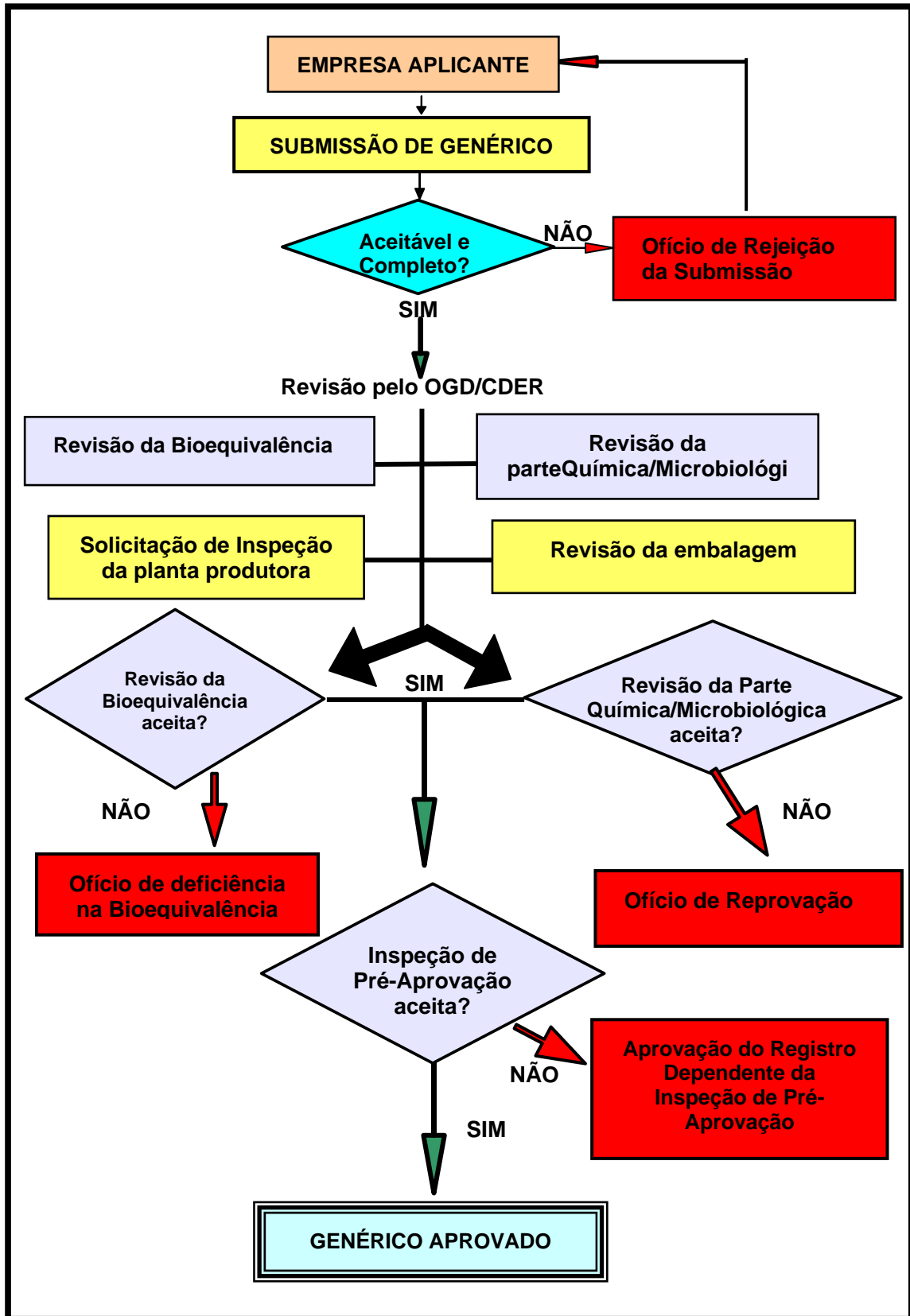


Figura 2: Processo de Revisão de Registro de Genérico pelo FDA

6.5 Medicamentos de subsequente entrada

Medicamento de subsequente entrada, de maneira geral, é o termo utilizado para definir os medicamentos para os quais não são exigidas as apresentações de estudos pré-clínicos e clínicos para estabelecimento da eficácia e segurança, considerando que estes parâmetros já foram estabelecidos quando o medicamento inovador foi aprovado. Sobre eles, as Agências Regulatórias têm as suas considerações.

6.5.1 ANVISA

No Brasil, os medicamentos de subsequente entrada no mercado podem ser registrados como genérico e similar.

A Lei 9.789/99 define produto farmacêutico intercambiável como equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança. Somente o medicamento genérico pode ser considerado intercambiável a um medicamento de referência.

No caso de medicamentos similares, se os parâmetros farmacocinéticos (Cmax, ASC e Tmax) entre o medicamento teste e de referência indicarem necessidade de ajuste, a formulação do produto poderá ser alterada até que eles sejam compatíveis, ou a empresa poderá propor uma posologia que garanta segurança e eficácia, caso as curvas farmacocinéticas estejam abaixo do limite de segurança e acima do limite terapêutico. Nesse caso, o medicamento terá que ser registrado como produto resultante de alteração de propriedades farmacocinéticas e estará isento da apresentação de estudo clínico e não poderá ser um produto de referência (ANVISA, 2007).

6.5.2 Estados Unidos da América

Os medicamentos de subsequente entrada no mercado americano são registrados mediante *Abbreviated New Drug Application - ANDA* (Solicitação Abreviada de Fármaco Novo) os medicamentos genéricos estão incluídos nesta categoria) e se baseiam na similaridade a um medicamento de referência.

Para receber aprovação do *FDA*, o produto genérico precisa:

- a) conter o mesmo princípio ativo que o medicamento inovador (os excipientes poderão variar);
- b) possuir concentração, forma farmacêutica e via de administração idênticos;
- c) possuir as mesmas indicações e precauções de uso, assim como outras instruções de uso contidas em embalagens e bulas;
- d) ser bioequivalente;
- e) satisfazer os mesmos requisitos com relação ao lote do produto, quanto à identidade, concentração, pureza e qualidade;
- f) ser fabricado com os mesmos padrões ditados pelas Boas Práticas de Fabricação do *FDA*, conforme exigência feita para produtos pioneiros (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2000).

Em algumas circunstâncias, desde que cientificamente justificado, o *FDA* poderá aceitar diferenças entre medicamento teste e referência, porém, a substituição genérica só é recomendada para medicamentos classificados como equivalentes terapêuticos.

6.5.3 Health Canadá

Assim como nos Estados Unidos, no Canadá os medicamentos de subsequente entrada são registrados via "*Abbreviated New Drug Submission - ANDS*" (Solicitação Abreviada de Fármaco Novo) e os medicamentos genéricos se enquadram nesta categoria. De acordo com o "*Food and Drugs Regulations*

(CANADA, 1985)”, seção C.08.002.1, para aprovação, esses medicamentos deverão atender os seguintes critérios:

- a) serem equivalentes farmacêuticos a um medicamento de referência Canadense;
- b) serem bioequivalentes ao medicamento de referência Canadense;
- c) possuírem a mesma via de administração que o medicamento de referência Canadense;
- d) apresentarem condições de uso de acordo com as condições de uso do medicamento de referência Canadense.

6.5.4 *EMEA*

O medicamento de subsequente entrada no mercado comum europeu é designado medicamento essencialmente similar. Seu registro é concedido por um Estado-Membro e pode ser estendido a um ou mais Estados-membros identificados pelo requerente. Quando as autorizações originais não são reconhecidas, as questões de controvérsias são apresentadas ao *EMEA* para arbitragem.

Um produto é essencialmente similar a um medicamento original, quando possui a mesma composição qualitativa e quantitativa (em termos de ingrediente ativo), mesma forma farmacêutica e quando é bioequivalente (*EMEA*, 2001).

7 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

7.1 Conceitos

As exigências e conceitos de equivalentes farmacêuticos estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Conceito de Equivalentes Farmacêuticos

AGÊNCIA	CONCEITO
<p>ANVISA (BRASIL, 2007)</p>	<p>São medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, o mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas pela farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente, relacionados com a identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.</p>
<p>FDA (USA, 1998)</p>	<p>São medicamentos que contêm quantidades idênticas do mesmo ingrediente ativo, isto é, o mesmo sal ou éster da mesma fração terapêutica, em formas farmacêuticas idênticas, mas não necessariamente contêm os mesmos ingredientes inativos, e que se encontram com os padrões estabelecidos nos compêndios ou outros aplicáveis e idênticos de concentração, identidade, qualidade e pureza, incluindo potência e quando aplicável, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e/ou velocidade de dissolução.</p>
<p>HEALTH CANADA (1985)</p>	<p>Um novo fármaco que, em comparação com outro fármaco, contém quantidades idênticas do mesmo ingrediente ativo, em formas farmacêuticas comparáveis, mas não necessariamente contêm os mesmos excipientes.</p>
<p>EMEA (2001)</p>	<p>São medicamentos farmacêuticamente equivalentes, caso contenham a mesma quantidade da mesma substância(s) ativa(s), na mesma forma farmacêutica e que estejam dentro de parâmetros iguais ou comparáveis.</p>

No Brasil, Canadá e EUA o medicamento genérico precisa necessariamente ter a mesma forma farmacêutica, porém em Portugal (EMEA) medicamentos com diferentes formas farmacêuticas podem ser intercambiáveis desde que as biodisponibilidades relativas sejam similares e comparáveis entre si. Já as características de forma, tamanho e cor, no Brasil não precisam ser idênticas ao medicamento de referência.

7.2 Como Comprovar a Equivalência Farmacêutica

A Equivalência Farmacêutica é determinada através da comparação dos resultados obtidos nos testes analíticos entre o medicamento genérico e o medicamento de referência, empregando ensaios físicos, químicos e físico-químicos para determinação de identidade, teor, dissolução, etc. Os equivalentes farmacêuticos devem cumprir com as mesmas especificações *in vitro*.

Os estudos de equivalência farmacêutica norteiam a decisão com relação ao estudo de bioequivalência, pois as chances de uma amostra não ser bioequivalente quando a mesma não é equivalente farmacêutica é muito mais significativa.

Os lotes dos medicamentos teste e de referência utilizados para o estudo de equivalência farmacêutica deverão ser os mesmos a serem utilizados na bioequivalência.

Não importa o tipo de alteração que o processo produtivo sofra a Equivalência Farmacêutica terá sempre que ser executada toda vez que alguma alteração ocorrer.

ESTUDOS DA ETAPA DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

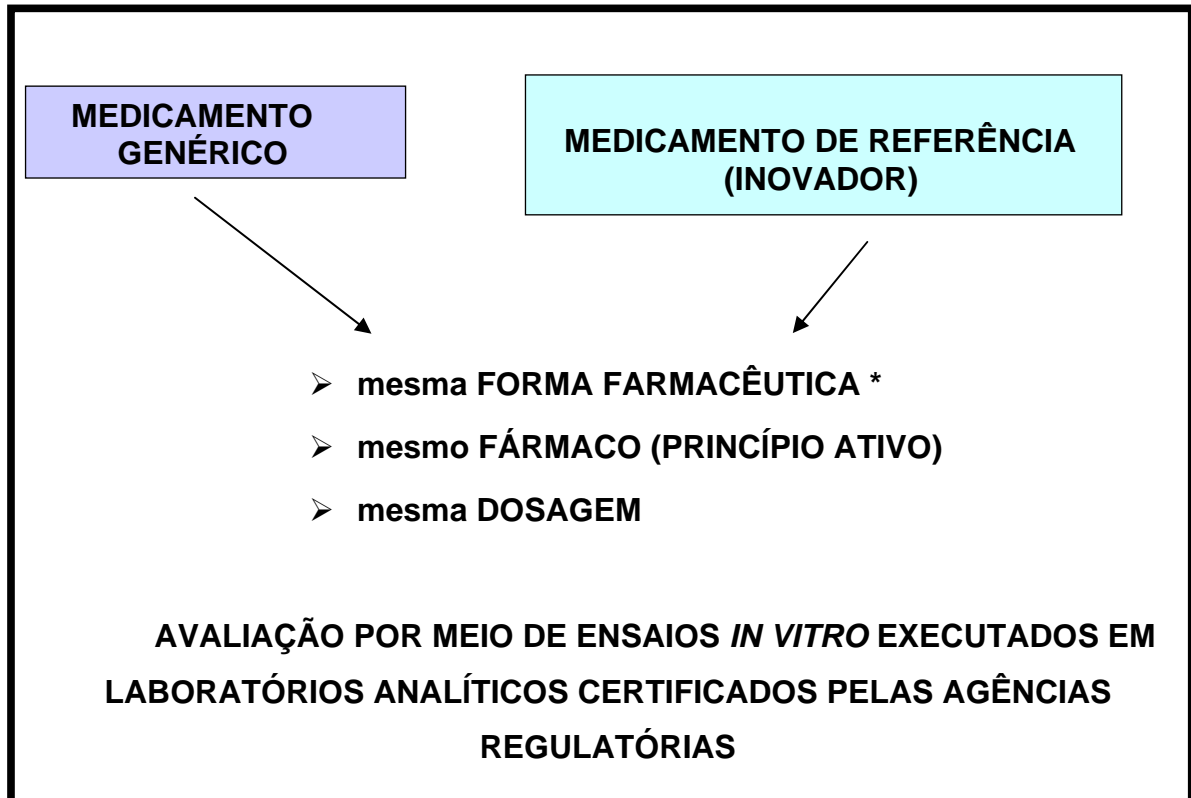


Figura 3: Demonstrativo de Equivalência Farmacêutica

* Deve-se levar em consideração que os diferentes países/ regiões possuem regras específicas para a determinação do medicamento de referência a ser utilizado para tal comparação. (veja item "X. Medicamento de referência" deste trabalho)

7.3 Estudos *in vitro*

Os estudos *in vitro* são utilizados pelas Agências Regulatórias para documentar a biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos; por exemplo:

- a) para evitar a exigência de estudos de bioequivalência para todas as concentrações de uma forma farmacêutica com várias apresentações;
- b) evitar a exigência de estudos de bioequivalência quando os medicamentos são submetidos a alterações durante a etapa de pós-registro;
- c) bioisenção através do sistema de classificação biofarmacêutica, isto é, para medicamentos altamente solúveis, altamente permeáveis, de dissolução rápida e administrados oralmente.

d) poder demonstrar a semelhança entre produtos de referência de diversos estados membros (*EMEA*, 2001).

7.4 Estudos Físico-Químicos

7.4.1 Líquidos

Incluem-se aqui as soluções, emulsões e suspensões. Os principais testes utilizados são: pesquisa de patógenos; esterilidade; contagem microbiológica; viscosidade; densidade; teor e identificação do princípio ativo; uniformidade de dosagem; e determinação de volume.

7.4.2 Sólidos

Incluem-se aqui as cápsulas, comprimidos e drágeas. Os principais testes utilizados são: desintegração; dureza; friabilidade; peso médio; porcentagem de água; teor e identificação do princípio ativo. Não deverão apresentar diferenças superiores a 5%; identificação, uniformidade de conteúdo; dissolução.

Como comparativo regulatório da execução de estudos de equivalência farmacêutica, podemos declarar que os requerimentos são semelhantes, independentemente da região onde o dossiê for submetido.

8 BIOEQUIVALÊNCIA

O estudo de bioequivalência, no caso de medicamentos genéricos na forma sólida, tornou-se um dos principais parâmetros de comprovação da eficácia desta categoria de medicamentos. Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando suas biodisponibilidades forem estatisticamente comparáveis.

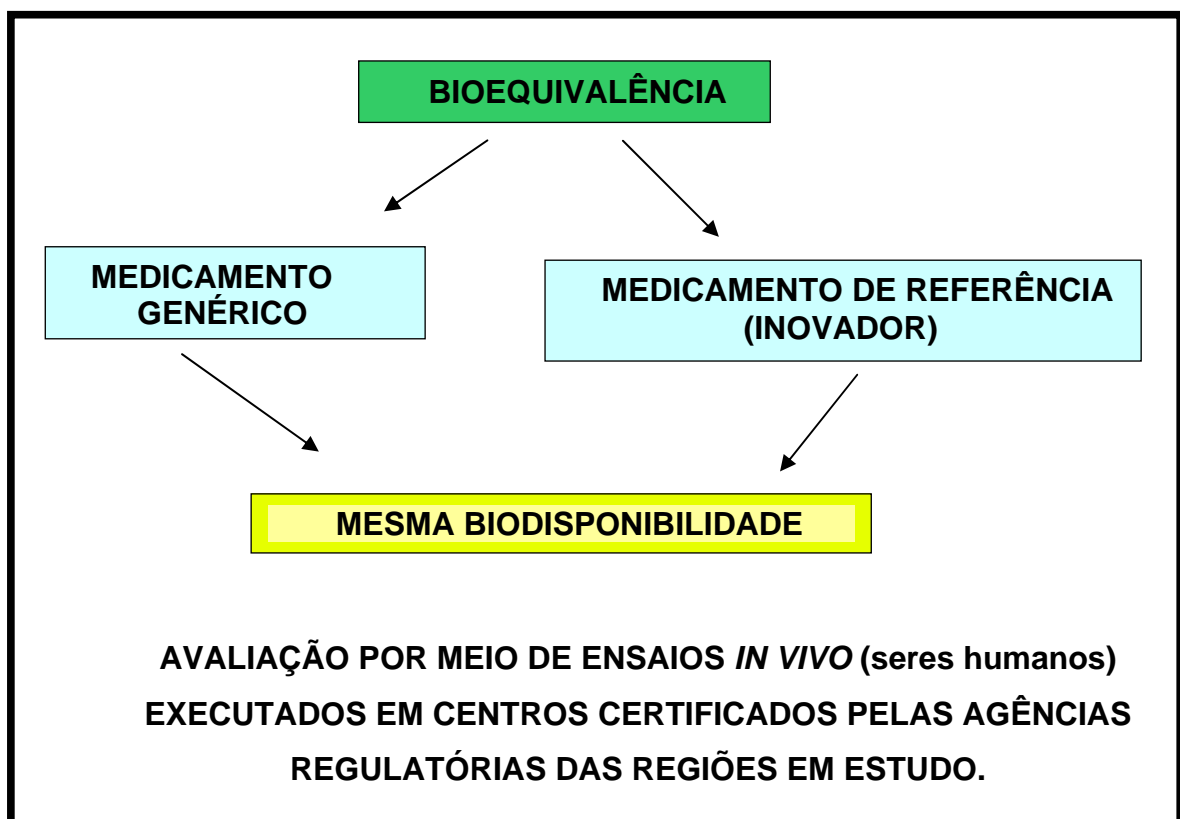


Figura 4: Demonstrativo de Bioequivalência

8.1 Termos Relacionados

Os conceitos de biodisponibilidade, equivalentes farmacêuticos, alternativas farmacêuticas, equivalentes terapêuticos, adotados neste trabalho encontram-se expressos nos documentos das Agências Regulatórias pesquisadas,

servindo de base para o entendimento do termo medicamento bioequivalente¹, conforme os quadros 2, 3, 4, 5, 6 e 7 a seguir:

Quadro 2 - Conceito de Biodisponibilidade

AGÊNCIA	CONCEITO
ANVISA	Indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva de concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. (ANVISA, 2007).
FDA	É a velocidade e a extensão em que se absorve o ingrediente ativo ou fração ativa de um fármaco e se faz disponível no sítio de ação. (FDA, 1998).
HEALTH CANADA	É a velocidade e a extensão da absorção de um fármaco na circulação sistêmica. (HEALTH CANADA, 1992).
EMEA	Significa a velocidade e a extensão com que a substância ativa ou fração ativa é absorvida de uma forma farmacêutica e se torna disponível no local da ação. (EMEA, 2001).

Quadro 3 - Conceito de Alternativas Farmacêuticas

AGÊNCIA	CONCEITO
ANVISA	Nenhuma definição é fornecida.
FDA	São medicamentos que contêm a fração terapêutica idênticas, ou o seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade ou forma farmacêutica ou mesmo sal ou éster. Cada medicamento encontra-se com os padrões estabelecidos nos compêndios ou outros aplicáveis e idênticos de concentração, identidade, qualidade e pureza, incluindo potência e quando aplicável, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e/ou velocidade de dissolução. (FDA, 1998).
HEALTH CANADA	Nenhuma definição é fornecida.
EMEA	São medicamentos que contêm a mesma fração ativa, mas diferem na forma química da molécula (sal, éster, etc.) ou da forma farmacêutica ou concentração. (EMEA, 2001).

¹ Desde 1980, o FDA publica anualmente o "Approved Drugs with Therapeutic Equivalence Evaluations", conhecido como "Orange Book", no qual cada produto é designado por um código de equivalência terapêutica (Tabela 5). A publicação é atualizada mensalmente e contém informações sobre a equivalência terapêutica dos produtos aprovados.

Quadro 4 - Conceito de equivalentes terapêuticos

AGÊNCIA	CONCEITO
ANVISA	Medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se são farmacologicamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, os efeitos quanto à eficácia e segurança são os mesmos. Isso se avalia com estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos <i>in vitro</i> . (ANVISA, 2007)
FDA*	Equivalentes Terapêuticos são equivalentes farmacêuticos, com os mesmos efeitos clínicos e perfil de segurança, se administrados a pacientes nas condições especificadas na rotulagem. (FDA, 2003b).
HEALTH CANADA	Nenhuma definição é fornecida.
EMEA	É terapeuticamente equivalente a outro o produto com a mesma substância ativa ou fração e mesma eficácia e segurança do outro que teve eficácia e segurança verificadas. (EMEA, 2001).

Quadro 5: Códigos de equivalência terapêutica (HENDERSON; ESHAM, 2001)

Código	Descrição
A	Medicamentos que a FDA considera serem equivalentes terapêuticos a outros equivalentes farmacêuticos, porque não há suspeitas ou problemas de bioequivalência conhecidos, ou os problemas de bioequivalência foram resolvidos por dados <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> confirmando a bioequivalência
AA	Medicamentos de formas farmacêuticas convencionais não apresentando problemas de bioequivalência
AB	Medicamentos que se encontram dentro dos requerimentos necessários de bioequivalência
NA	Sprays ou pós em aerossol
AO	Soluções oleosas injetáveis
AP	Soluções aquosas injetáveis e, em certos casos, solução intravenosa não-aquosa

Quadro 6: Códigos de equivalência terapêutica (HENDERSON; ESHAM, 2001)

CÓDIGO	DESCRIÇÃO
B	Medicamentos que requerem uma futura investigação do <i>FDA</i> e revisão para determinar a equivalência terapêutica.
BC	Formas farmacêuticas de liberação prolongada (cápsulas, injetáveis e comprimidos)
BD	Ingredientes ativos e formas farmacêuticas com problemas documentados de bioequivalência
BE	Formas farmacêuticas orais de liberação retardada
BN	Medicamentos em aerosol-nebulizador como sistema de liberação de fármaco
BP	Ingredientes ativos e formas farmacêuticas com potenciais problemas de bioequivalência
BR	Supositórios ou enemas com sistema de liberação de fármacos para absorção sistêmica
BS	Medicamentos contendo substâncias-padrão deficientes
BT	Medicamentos tópicos com casos de bioequivalência
BX	Medicamentos para os quais não há dados suficientes para determinar a equivalência Terapêutica

Fonte: *Orange Book (Food and Drug Administration)*

Medicamentos que o *FDA*, no presente, considera não serem equivalentes terapêuticos a outros equivalentes farmacêuticos

Quadro 7: Conceito de bioequivalência

AGÊNCIA	CONCEITO
ANVISA	São equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade. (ANVISA, 2007).
FDA	É a ausência de uma diferença significativa na velocidade e extensão em que um ingrediente ativo ou fração ativa de equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas se faz disponível no sítio de ação do fármaco, quando administrados na mesma dose molar, sob circunstâncias similares em um estudo apropriadamente desenhado. (FDA, 1998).
HEALTH CANADA	Se o medicamento de teste e o medicamento de referência possuem a mesma forma galênica e contêm a mesma dose de ingrediente(s) ativo(s), são ditos como bioequivalentes quando os perfis do fármaco ou metabólito(s), ou ambos, são similares. O grau de similaridade necessário entre os perfis para a bioequivalência é determinado pela avaliação estatística apropriada e pelo cumprimento de padrões estabelecidos para o fármaco em particular e formulações sendo comparadas. (HEALTH CANADA, 1992).
EMEA	Dois produtos medicinais são bioequivalentes quando farmacologicamente equivalentes, ou alternativas farmacêuticas e biodisponibilidade após administração na mesma dose molar, são similares a ponto de seus efeitos, tanto a eficácia quanto à segurança, eram essencialmente os mesmos. (EMEA, 2001)

9 APLICAÇÃO DAS NORMAS RELACIONADAS À BIOEQUIVALÊNCIA

9.1 Métodos para estabelecer a bioequivalência

Vários métodos *in vivo* e *in vitro* são utilizados para medir a biodisponibilidade relativa de um medicamento e, assim, estabelecer a bioequivalência. Em ordem de preferência descendente, tais métodos incluem estudos farmacocinéticos, estudos farmacodinâmicos, estudos clínicos e estudos *in vitro* (FDA, 2003a).

A aceitação de qualquer procedimento utilizado para demonstrar a bioequivalência de dois produtos farmacêuticos por uma autoridade regulatória depende de muitos fatores, entre eles, as características da substância ativa e formulação e a disponibilidade de recursos necessários para a condução de um tipo específico de estudo.

9.1.1 Estudos farmacocinéticos

Este é o método de escolha pelas Agências Regulatórias para a determinação da bioequivalência de duas formulações. Baseia-se na velocidade e na extensão de absorção do ingrediente ativo ou fração ativa no sítio de ação, enfatizando o uso de medidas farmacocinéticas em uma matriz biológica acessível como sangue, plasma e/ou soro, para indicar a liberação da substância farmacológica do medicamento na circulação sistêmica. Entende-se que não é possível medir a fração ativa ou ingrediente ativo no sítio de ação e, além disso, que existe certa relação entre eficácia / segurança e concentração da fração ativa e / ou seu metabólito ou metabólitos importantes na circulação sistêmica (FDA, 2003).

9.1.2 Estudos farmacodinâmicos

Medidas farmacodinâmicas em voluntários sadios ou em pacientes podem ser usadas para estabelecer a bioequivalência entre dois produtos. As agências os indicam nos casos em que não é possível quantificar, o fármaco na circulação de forma precisa e exata, uma vez que sua concentração é muito baixa (ex.: suspensões oftálmicas, pomadas de ação local, inalatórios de ação local, etc.).

Esses estudos não são recomendados para produtos farmacêuticos de administração por via oral, quando o fármaco é absorvido na circulação sistêmica. Nesse caso, pode-se utilizar um enfoque farmacocinético para avaliar a exposição sistêmica e estabelecer a bioequivalência.

9.1.3 Estudos clínicos comparativos

Os estudos clínicos são utilizados quando os dados de concentração plasmática não são adequados para avaliação da bioequivalência entre duas formulações como por exemplo no caso dos produtos oftálmicos, e/ou quando os estudos farmacodinâmicos não podem ser realizados devido à falta de parâmetros farmacodinâmicos significativos e mensuráveis.

As Agências, em suas guias, recomendam a aplicação desses estudos nos seguintes casos:

- a) *FDA* (2003), quando não existirem outros meios para fornecer evidências de bioequivalência;
- b) *HEALTH CANADA* (1992), para produtos de uso local (após administração oral, nasal, inalação, ocular e outras) que pretendam agir sem absorção sistêmica;
- c) *EMEA* (2001), como alternativa aos estudos farmacocinéticos, desde que estes estejam apropriadamente justificados e/ou validados;
- d) *ANVISA* não fornece recomendações a respeito do assunto, porém se encontram em avaliação as exigências que serão requeridas para os produtos nasais.

9.2 Exigência de estudos de bioequivalência

A documentação de bioequivalência poderá ser requerida durante a submissão de fármacos em fase de pesquisa clínica, submissão de fármacos novos, submissões de medicamentos de subsequente entrada e em determinadas mudanças posteriores à aprovação.

9.2.1 Submissão de novos fármacos em fase de pesquisa clínica

A ANVISA não fornece recomendações sobre o assunto, porém as demais Agências Regulatórias - HEALTH CANADA, FDA e EMEA, podem requerer a apresentação de estudos de bioequivalência durante a fase de pesquisa clínica e submissão de fármacos novos, no intuito de estabelecer ligações entre formulações de ensaios clínicos iniciais e tardios; formulações utilizadas em estudos de estabilidade e ensaios clínicos, se diferentes; formulações de ensaios clínicos e fármaco a ser comercializado; e outras comparações, quando apropriadas.

Tais estudos poderão ser dispensados, caso a ausência de diferenças no desempenho *in vivo* seja justificada por dados satisfatórios *in vitro*.

9.2.2 Submissão de medicamento de subsequente entrada

Para a submissão de medicamentos cujo fármaco já tenha sido aprovado, os estudos de bioequivalência *in vivo* são necessários quando há risco de que possíveis diferenças na biodisponibilidade possam resultar em não-equivalência terapêutica, como por exemplo:

- a) formas orais de liberação imediata / modificada com ação sistêmica;
- b) formas não-orais de liberação imediata com ação sistêmica;
- c) formas de dosagem de liberação modificada e transdérmica;
- d) associações medicamentosas;
- e) produtos de aplicação local de ação sistêmica.

9.2.3 Alterações posteriores à aprovação do registro

Novos estudos de bioequivalência são requeridos em algumas mudanças no medicamento, ocorridas na etapa de comercialização. A exigência é feita de acordo com o tipo e o nível da alteração realizada e, em alguns casos, os estudos *in vivo* podem ser substituídos por ensaios adequados *in vitro*. As alterações previstas nos regulamentos das Agências estudadas e as situações em que novos estudos de bioequivalência poderão ser exigidos ou isentos de apresentação podem ser verificadas abaixo:

9.3 Exigências ou isenções de bioequivalência - ANVISA

De acordo com o “Guia para realização de alterações, inclusões, notificações pós-registro de medicamentos” da ANVISA (2007), estão previstas as alterações que são isentas da apresentação de estudos de bioequivalência, quando critérios *in vitro* forem atendidos: rota de síntese do fármaco; fabricante do fármaco; local de fabricação de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, desde que se mantenham os mesmos equipamentos, com mesmo princípio de funcionamento e processo de fabricação inalterado; excipientes; tamanho do lote, desde que se mantenham os mesmos equipamentos, com mesmo princípio de funcionamento e processo de fabricação inalterado; equipamentos utilizados; e processo de fabricação. As alterações de local de fabricação de formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada exigem apresentação de novo estudo de bioequivalência, a menos que uma correlação *in vitro versus in vivo* tenha sido adequadamente estabelecida.

9.4 Exigências pós-registro de bioequivalência do *Food and Drug Administration (FDA)* – Estados Unidos

Nos Estados Unidos (FDA) quando ocorrem modificações posteriores a aprovação de medicamentos de liberação imediata e modificada, a empresa requerente deverá cumprir com os requisitos descritos nas seguintes guias: **SUPAC-IR** (*Scale-up and Post-approval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation*) de novembro de 1995; e **SUPAC-MR** (*Scale-up and Post-approval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation*) de setembro de 1997.

As recomendações referem-se apenas a uma alteração na formulação original; no caso de mudanças não previstas ou quando mais de uma alteração é realizada, a agência americana (FDA) indicará os testes *in vitro* e *in vivo* a serem efetuados, mediante consulta prévia. Para medicamento aprovado como novo, a formulação modificada deverá ser comparada à formulação anterior à modificação. Para medicamento de subsequente entrada, a formulação modificada deverá ser comparada à formulação autorizada de referência.

As modificações previstas nas guias do *FDA* supracitadas e as exigências acerca dos estudos de bioequivalência serão descritas a seguir.

9.4.1 Alteração de excipientes de nível 1

As alterações classificadas como de Nível 1 são aquelas que, provavelmente, não causam um impacto significativo na qualidade e desempenho do medicamento. São consideradas alterações desse Nível:

- a) retirada total ou parcial de um corante ou edulcorante, alteração na tinta de impressão da logomarca;
- b) alterações de excipientes de formas farmacêuticas de liberação imediata expressas como porcentagem p/p do total da formulação;

c) alterações de excipientes que não controlam a liberação do fármaco de formas farmacêuticas de liberação modificada, expressas como porcentagem p/p do total da formulação;

d) alterações em excipientes que controlam a liberação do fármaco, menores ou iguais a 5% p/p do conteúdo total de excipientes que controlam a liberação em uma forma farmacêutica de liberação moderada.

Documentação de bioequivalência: Não será exigido novo estudo de bioequivalência para as alterações supracitadas.

9.4.2 Alteração de excipientes de nível 2

Estas alterações são aquelas que podem causar um impacto significativo na qualidade e desempenho do medicamento:

a) alterações na especificação dos excipientes de formas farmacêuticas liberação imediata e modificada;

b) alterações nas quantidades dos excipientes de formas farmacêuticas de liberação imediata, maiores do que aquelas listadas para o Nível 1 e menores ou iguais às porcentagens descritas para Nível 2;

c) alterações na quantidade de excipientes que não controlam a liberação do fármaco de formas farmacêuticas de liberação modificada, maiores do que as listadas para o Nível 1 e menores ou iguais as porcentagem descritas para Nível 2;

d) alterações em excipientes que controlam a liberação do fármaco maiores que 5% p/p e menores ou iguais a 10% p/p do conteúdo total de excipientes que controlam a liberação em uma forma farmacêutica de liberação moderada.

Documentação de bioequivalência: as alterações de excipientes de formas farmacêuticas de liberação imediata, não serão requeridas novo estudo de bioequivalência, se: (a) alta solubilidade e alta permeabilidade; (b) alta solubilidade e baixa permeabilidade; ou (c) baixa solubilidade e alta permeabilidade; caso contrário deverá ser seguido às recomendações para alterações de Nível 3.

Para alterações de excipientes que controlam a liberação do fármaco de formas farmacêuticas de liberação modificada, um novo estudo de bioequivalência deverá ser realizado para fármacos de faixa terapêutica estreita, a menos que uma correlação *in vitro-in vivo* adequada tenha sido estabelecida. Entretanto, não será exigida a apresentação de estudos de bioequivalência para fármacos de faixa terapêutica não estreita e que se enquadrem na categoria descrita acima.

9.4.3 Alteração de excipientes de nível 3

São aquelas que provavelmente causam um impacto significativo sobre a qualidade e desempenho do medicamento. São consideradas alterações de Nível 3:

a) alterações em excipientes de formas farmacêuticas de liberação imediata:

- alterações qualitativas e quantitativas, relativas aos excipientes de uma formulação que contém um fármaco de faixa terapêutica estreita, que ultrapassem as porcentagens descritas para o Nível 1;
- alterações de excipientes de uma formulação que contém um fármaco com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, que ultrapassem as porcentagens descritas para Nível 1;
- alterações nas quantidades dos excipientes de formulações que contém qualquer tipo de fármaco, que ultrapassem as porcentagens descritas para o Nível 2.

b) alterações em excipientes que não controlam a liberação do fármaco de formas farmacêuticas de liberação modificada:

- alterações nas quantidades dos excipientes de formulações que ultrapassem as porcentagens descritas para o Nível 2 .

c) alterações em excipientes que controlam a liberação do fármaco de formas farmacêuticas de liberação modificada

- dição ou retirada de excipientes que controlam a liberação (por ex: polímero / plastificante que controla a liberação);

- alterações em excipientes que controlam a liberação do fármaco, maiores que 5% p/p e menores ou iguais a 10% p/p do conteúdo total de excipientes que controlam a liberação em uma forma farmacêutica de liberação moderada.

Documentação de bioequivalência: no caso das alterações de Nível 3 (excipientes de formas farmacêuticas de liberação imediata e modificada), um novo estudo de bioequivalência será requerido, a menos que uma correlação *in vitro* - *in vivo* adequada seja estabelecida.

9.4.4 Alteração de local de fabricação de nível 1

As alterações de local de fabricação classificadas como de Nível 1 consistem em mudanças dentro de uma instalação única, mantendo-se os mesmos equipamentos, procedimentos operacionais padrão, condições ambientais, controles e pessoal comum a ambos os locais. Nenhuma mudança deve ocorrer nos registros de fabricação, exceto nos casos de informações administrativas.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência

9.4.5 Alteração de local de fabricação de nível 2

As alterações classificadas como de Nível 2 consistem em mudanças para locais anexos ou adjacentes, mantendo-se os mesmos equipamentos, procedimentos operacionais padrão, condições ambientais, controles e pessoal comum a ambos os locais. Nenhuma mudança deve ocorrer nos registros de fabricação, exceto nos casos de informações administrativas.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.6 Alteração de local de fabricação de nível 3

Essas alterações consistem em mudanças para locais que não sejam anexos ou adjacentes; porém devem ser mantidos os mesmos equipamentos, procedimentos operacionais padrão, condições ambientais e controles no processo de fabricação deverão ser comuns a ambos os locais. Nenhuma mudança deve ocorrer nos registros de fabricação, exceto nos casos de informações administrativas.

Documentação de bioequivalência: para formas farmacêuticas de liberação imediata, não será exigido novo estudo de bioequivalência; para formas farmacêuticas de liberação modificada, um novo estudo de bioequivalência deverá ser realizado, a menos que uma correlação *in vitro* - *in vivo* adequada já tenha sido estabelecida.

9.4.7 Alteração no tamanho do lote de nível 1

São alterações nas quais o tamanho do lote é modificado em até 10 vezes em relação ao lote utilizado para estudo de bioequivalência. Nesses lotes os equipamentos usados apresentam as mesmas características e princípios operacionais; o novo lote é fabricado de acordo com as normas de boas práticas de fabricação (BPF) vigentes; e os mesmos procedimentos operacionais padrão e de controle são empregados, assim como é mantida a mesma formulação e mesmos processos de fabricação.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.8 Alteração no tamanho do lote de nível 2

São aquelas em que o tamanho do lote é modificado em mais de 10 vezes em relação ao lote utilizado para o estudo de bioequivalência. Nesses lotes os equipamentos usados apresentam as mesmas características e princípios operacionais; o novo lote é fabricado de acordo com as normas vigentes de BPF; e

os mesmos procedimentos operacionais padrão e de controle são empregados e são mantidos os mesmos processos de fabricação e a mesma formulação.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.9 Alteração de equipamentos de nível 1

São consideradas como de Nível 1 quando há substituição de equipamento não-automatizado ou não-mecânico por equipamento automatizado ou mecânico; e/ou substituição de equipamento por um alternativo que apresente as mesmas características e princípios operacionais, mas não necessariamente a mesma capacidade.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.10 Alteração de equipamentos de nível 2

As alterações classificadas como de Nível 2 são aquelas relacionadas com as diferentes características e princípios operacionais dos equipamentos.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.11 Alteração de processo de fabricação de nível 1

Essa categoria inclui as alterações de processos como: tempo de mistura e velocidade da operação dentro de faixas validadas.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.12 Alteração de processo de fabricação de nível 2

Essa categoria inclui as alterações de processos, tais como: tempo de mistura e velocidade da operação fora das faixas validadas.

Documentação de bioequivalência: não será exigido novo estudo de bioequivalência.

9.4.13 Alteração de processo de fabricação de nível 3

Essa categoria inclui as alterações no tipo de processos empregado na fabricação de medicamento, tais como: uso da compressão direta ou via seca, ao invés da granulação por via úmida.

Documentação de bioequivalência: novo estudo de bioequivalência deverá ser realizado, a menos que uma correlação *in vitro in vivo* adequada já tenha sido estabelecida.

9.5 Exigências Pós-Registro de Bioequivalência do *HEALTH CANADA*

A agência regulatória Canadense - *HEALTH CANADA* - preconiza que, para a realização de mudanças qualitativas ou quantitativas na composição do medicamento, que excedam as porcentagens mostradas na Tabela 1 para várias classes dos excipientes, um novo estudo de bioequivalência seja apresentado. Constituem uma exceção à regra os seguintes casos: mudanças de agentes de cor e de sabor na formulação e mudanças nos revestimentos que não são projetados para ter uma função específica no mecanismo da liberação do fármaco.

No caso de mudanças de especificação e atributos de matérias-primas, local de fabricação e processo de produção, se um estudo de bioequivalência não for apresentado, o solicitante deve fornecer justificativa científica para a sua ausência (*HEALTH CANADA*, 1996).

Tabela 1. Percentuais aceitos para modificação de excipientes

TIPO	EXCIPIENTE	% EXCIPIENTE
Diluyente		5 %
Desintegrante	Amido	3 %
	Outros	1 %
Aglutinante		0,5 %
Lubrificante	Estearato de Ca ou Mg	0,25 %
	Outros	1 %
Deslizante	Talco	1 %
	Outros	0,1 %

Fonte: *Health Canada*, 1996

9.6 Exigências Pós-Registro de Bioequivalência da *EMEA*

A Agência Europeia - *EMEA* - classifica as alterações de pós-registro em três tipos: as do **Tipo I** são alterações pequenas que não afetam a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento; **Extensão de Registro** são as que resultam em um pedido de extensão de registro de medicamentos (alteração da substância ativa; e alteração da concentração, forma farmacêutica e via de administração); e alteração do **Tipo II** quando ocorrem variações significativas que não podem ser consideradas pequenas (Tipo I), nem uma extensão de registro.

As alterações Tipo I devem ser notificadas à autoridade regulatória do país de registro e não requer a apresentação de estudos de bioequivalência. Para as alterações do Tipo II e de Extensão de Registro um novo estudo de biodisponibilidade /bioequivalência deverá ser apresentado, a menos que justificado de outra maneira (*EMEA*, 2003).

O Brasil adota o SUPAC (**Scale-Up and Post-Approval Changes**: escala de modificações após aprovação/registro da fórmula. farmacêutica) conforme determina o FDA. O Canadá e Portugal adotam requisitos de permeabilidade e solubilidade próprios.

9.7 Isenção e substituição de estudos de bioequivalência

É necessário conhecer o conceito de **Biodisponibilidade/Bioequivalência Evidente**, já que para alguns medicamentos, a biodisponibilidade ou bioequivalência *in vivo* do medicamento pode ser evidente, baseando-se em outros dados requeridos na submissão do processo.

A seguir, serão descritos os medicamentos considerados isentos de tais estudos pelas Agências Regulatórias:

9.7.1 ANVISA

Segundo o guia de isenção e substituição de estudos de bioequivalência. (BRASIL, 2003), os estudos de bioequivalência são dispensados nos seguintes tipos de medicamentos:

- a) administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência, e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;
- b) soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência, e que não contêm excipientes que afetem a motilidade gastrintestinal ou a absorção do fármaco;
- c) pós para reconstituição que resultem numa solução que atenda aos dois requisitos descritos acima;
- d) gases;
- e) soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento referência, e excipientes de mesma função em concentrações compatíveis;
- f) de uso tópico, não destinados a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento

referência, e excipientes de mesma função em concentrações compatíveis, destinados ao uso otológico e oftálmico, que se apresentem na forma de suspensão;

- g)** medicamentos inalatórios ou *sprays* nasais administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência, e excipientes de mesma função em concentrações compatíveis;
- h)** de uso oral, cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal.

9.7.2 *Food and Drug Administration FDA*

Para o *Code Federal Regulation (FDA, 1998)*, será considerado biodisponibilidade ou bioequivalência evidente, se o medicamento atender a um dos critérios abaixo:

- a)** ser uma solução parenteral pretendida unicamente para a administração injetável, ou uma solução oftálmica ou ótica; conter os mesmos ingredientes ativos e inativos na mesma concentração que um medicamento registrado como novo;
- b)** ser administrado por inalação como um gás, um anestésico medicinal ou de inalação, por exemplo, e conter um ingrediente ativo na mesma forma farmacêutica que um medicamento registrado como novo;
- c)** ser uma solução para a aplicação à pele, uma solução oral (elixir, xarope, tinturas ou similares ou outra forma solubilizada); conter um ingrediente ativo na mesma forma farmacêutica e concentração que um medicamento registrado como novo; não conter nenhum ingrediente inativo diferente ou outra mudança na formulação do medicamento registrado como novo, que possa afetar significativamente, a absorção do ingrediente ativo ou da fração ativa do medicamento.

9.7.3 HEALTH CANADA

A Agência Regulatória Canadense pode considerar desnecessários estudos de bioequivalência para soluções orais, elixires e xaropes simples que atendam aos critérios descritos abaixo, casos em que a empresa pretendente deve apresentar justificativa científica para a referida isenção (*HEALTH CANADA*, 2001). A justificativa deve dirigir-se a fatores como.

- a)** equivalência farmacêutica com a formulação introduzida no mercado;
- b)** características farmacêuticas, incluindo os testes físico-químicos, na comparação com a formulação introduzida no mercado; por exemplo, pH, capacidade do tampão e viscosidade. Os dados devem incluir certificados de análise para ambos os produtos, segundo as especificações propostas no processo de submissão;
- c)** evidências de que as características do fármaco (por exemplo, pKa, sal) são tais que um problema de solubilidade que conduz à precipitação do fármaco no estômago é improvável;
- d)** probabilidade de que a biodisponibilidade do fármaco seja afetada (aumentada ou diminuída) por diferenças nos ingredientes inativos que alterem o tempo do trânsito ou a absorção gastrointestinal do fármaco. Embora a empresa solicitante não possa ter acesso à formulação qualitativa e quantitativa do produto de referência, um argumento deve ser apresentado sobre um por que um efeito significativo no biodisponibilidade é improvável.

Outros fatores relevantes deverão ser incluídos: problemas de biodisponibilidade são conhecidos ou apenas suspeita-se deles?; o fármaco exerce atividade terapêutica em escala terapêutica estreita e/ou requer a titulação cuidadosa da dosagem e a monitoração paciente?; o fármaco é considerado muito tóxico?; considerações terapêuticas, como por exemplo, consequências da bioinequivalência.

Cada justificativa será avaliada pelo considerando seu próprio mérito. Se as informações requeridas não forem disponibilizadas, a empresa deverá apresentar o estudo de bioequivalência.

9.7.4 EMEA

O guia “*Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*” (EMEA 2001), isenta da apresentação dos estudos de bioequivalência, os seguintes medicamentos:

9.7.4.1 Soluções orais

Se o produto é uma solução oral aquosa no momento da administração e contém uma substância ativa na mesma concentração que uma solução oral atualmente aprovada como produto medicinal, não é necessário o estudo de bioequivalência, desde que os excipientes nele contidos não afetem o trânsito gastrointestinal, a absorção ou a estabilidade *in vivo* da substância ativa.

9.7.4.2 Soluções parenterais

Não é necessário submeter um estudo de bioequivalência, caso o produto venha a ser administrado como solução intravenosa aquosa, contendo a mesma substância ativa e na mesma concentração do produto atualmente autorizado. No caso de outras rotas parenterais, por exemplo, intramuscular ou subcutânea, se o produto for do mesmo tipo de solução (aquosa ou oleosa), contiver a mesma concentração da substância ativa e os mesmos excipientes ou outros comparáveis ao produto medicinal atualmente aprovado, não será requerido o teste de bioequivalência.

9.7.4.3 Gases

Se o produto é um gás para inalação, não é necessário o estudo de bioequivalência.

9.7.4.4 Produtos de aplicação local

Para produtos de uso local (após administração oral, nasal, inalação, ocular, dérmica, retal, vaginal, etc.), cuja intenção é agir sem absorção sistêmica, a abordagem para determinar a bioequivalência com base em medições sistêmicas não é aplicável; são requeridos, em princípio, estudos clínicos comparativos ou farmacodinâmicos. A falta desses deve ser justificada.

Sempre que a exposição sistêmica resultante de produtos medicinais de aplicação ou ação local vincule um risco de reações adversas, a exposição sistêmica deve ser medida.

Os critérios de isenção são extremamente similares em todas as regiões estudadas.

9.8 Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Com base na solubilidade e permeabilidade dos fármacos, a literatura recomenda o seguinte Sistema de Classificação Biofarmacêutica - SCB (AMIDON; LENNERNAS; CRISON, 1995):

- 1: Fármacos de alta solubilidade. alta permeabilidade
- 2: Fármacos de baixa solubilidade. alta permeabilidade
- 3: Fármacos de alta solubilidade. baixa permeabilidade
- 4: Fármacos de baixa solubilidade. baixa permeabilidade

Além disso, classificam-se as formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata por sua dissolução, rápida ou lenta. Assim, quando se cumprem certos critérios, pode-se usar o SCB para justificar os pedidos de bioisenções.

9.8.1 ANVISA

A Agência Brasileira somente isenta dos estudos de bioequivalência as formulações orais de liberação imediata com princípio ativo de alta solubilidade, alta permeabilidade intestinal, ampla janela terapêutica e que tenham sido liberados da prova de biodisponibilidade relativa pelos órgãos regulatórios dos Estados Unidos (*FDA*) ou da Europa (*EMEA*), e apresentem a documentação comprovando esta isenção (BRASIL, RE 897, 2003).

9.8.2 *Food and Drug Administration (FDA)*

O *FDA* concederá a bioisenção para medicamentos de dissolução rápida que contiverem substâncias medicamentosas altamente solúveis e altamente permeáveis, em formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata que exibirem dissolução *in vitro* rápida, usando os métodos recomendados (*FDA*, 2000).

9.8.3 *HEALTH CANADA*

Nenhuma consideração é realizada pela agência Canadense.

9.8.4 *EMEA*

A agência da comunidade europeia, *EMEA*, além dos conceitos subordinados ao Sistema de Classificação Biofarmacêutica, como alta solubilidade, alta permeabilidade da substância ativa e alta taxa de dissolução do medicamento, também leva em consideração outros critérios para concessão da isenção de estudos de bioequivalência, como por exemplo, a faixa terapêutica não crítica e a apresentação de justificativa contendo as seguintes informações (*EMEA*, 2001):

a) características relacionadas com a substância ativa: risco de falha terapêutica ou reação adversa do fármaco, risco de bioinequivalência,

polimorfismo e o tamanho de partícula (importantes determinantes da taxa de dissolução).

Deverá considerar as propriedades farmacocinéticas, pois uma absorção linear e completa, indicando alta permeabilidade, reduz a possibilidade de uma forma farmacêutica de liberação imediata influenciar na biodisponibilidade;

b) características relacionadas com o produto medicinal: o medicamento deverá possuir uma dissolução rápida; os excipientes incluídos na composição do produto deverão ser bem estabelecidos, e nenhuma interação com a farmacocinética da substância ativa deve ser esperada. No caso de uso de quantidades atipicamente grandes de excipientes conhecidos ou novos, uma documentação adicional deverá ser submetida; além disso, o método de manufatura do produto acabado e a relação das propriedades físico-químicas críticas da substância ativa (tamanho da partícula e polimorfismo, por exemplo) devem ser adequadamente apresentados no dossiê.

9.9. Bioequivalência de Formulações Proporcionais - ANVISA

9.9.1 Medicamentos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada

No caso de medicamentos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada (retardada ou prolongada), com várias dosagens, mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, o estudo de bioequivalência deverá ser realizado com a maior dosagem. Ficam isentas desse estudo as de menor dosagem, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis. Não sendo possível utilizar a maior dosagem no estudo de bioequivalência, o fato deve ser justificado tecnicamente. Essa regra se aplica aos fármacos que apresentam farmacocinética linear na faixa terapêutica (BRASIL, RE 897, 2003).

9.9.2 Comprimidos de liberação modificada

Para comprimidos de liberação modificada (retardada ou prolongada) com várias dosagens, mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais, mesmo mecanismo de liberação do fármaco, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, os estudos de bioequivalência deverão ser realizados com a maior dosagem. Ficam isentas desse estudo as de menor dosagem, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis (BRASIL, RE 897, 2003).

9.10 Food and Drug Administration (FDA)

De acordo com as considerações gerais, “*General Considerations (FDA, 2003a)*”, a isenção de estudos *in vivo* para diferentes concentrações de um fármaco, poderá ser concedida para medicamentos nas condições a seguir.

9.10.1 Comprimidos e cápsulas de liberação imediata

Tais formas farmacêuticas cujo fármaco tenha a mesma forma farmacêutica, mas em uma concentração diferente, sendo proporcionalmente similar nos ingredientes ativos e inativos, pode-se isentar da demonstração de bioequivalência em uma ou mais concentrações mais baixas, com base em provas de dissolução e estudo *in vivo* na concentração mais alta; É possível que a realização de um estudo *in vivo* com uma concentração menor seja apropriada por razões de segurança, sujeitas à aprovação. Além disso, o *FDA* considerará a solicitação de isenção para uma concentração mais alta recentemente aprovada, se o estudo de bioequivalência for realizado com concentração menor do mesmo fármaco e nas circunstâncias abaixo:

- a) haver demonstrado uma cinética de eliminação linear ao longo da faixa da dose terapêutica;
- b) quando a concentração mais alta for proporcionalmente similar à concentração mais baixa;

- c) ter apresentado provas de dissolução comparativas para a concentração mais alta do fármaco de prova e de referência, e ter sido considerado aceitável.

9.10.2 Cápsulas de liberação prolongada

Deverá ser realizado um estudo de bioequivalência de dose única e em jejum, somente na concentração mais alta, com isenção dos estudos *in vivo* para as concentrações mais baixas, baseando-se nos perfis de dissolução.

9.10.3 Comprimidos de liberação prolongada

Poderá ser concedida isenção da determinação de bioequivalência *in vivo* de uma ou mais das concentrações mais baixas, com um estudo *in vivo* somente para a concentração mais alta, baseado em comparações dos perfis de dissolução, desde que o fármaco exista na mesma forma farmacêutica, embora em concentração diferente; seja proporcionalmente similar em seus ingredientes ativos e inativos; e tenha o mesmo mecanismo de liberação do fármaco.

10 MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

O medicamento de referência utilizado nos estudos equivalência farmacêutica e de bioequivalência é normalmente indicado pelas Agências Regulatórias por solicitação ou publicação de lista oficial. A empresa requerente do registro também poderá indicá-lo, o qual será submetido à avaliação da Agência Regulatória.

Em geral, apenas uma referência é indicada para cada medicamento e deverá possuir as seguintes características:

- a)** ser o medicamento inovador cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. Na ausência do medicamento inovador, outro medicamento de referência será indicado;
- b)** conter o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento de subsequente entrada, o qual se pretende registrar.

Ademais, algumas considerações específicas são adotadas pelas Agências:

10.1 Medicamento referência - ANVISA

A agência brasileira aceita as indicações de comprimido revestido como medicamento de referência de um comprimido simples, ou vice versa, desde que o revestimento não apresente função gastroprotetora. Além disso, o medicamento de referência deverá ser o comercializado no país, não sendo aceita a indicação de referência internacional (BRASIL, 2007).

10.2 Medicamento referência - Food and Drug Administration (*FDA*)

10.2.1 Indicação de referências adicionais

O *FDA* designa um único medicamento de referência como padrão, para o qual todas as versões genéricas devem mostrar sua bioequivalência. Com isso, espera-se evitar possíveis variações significativas entre os medicamentos genéricos, resultantes da comparação com diferentes medicamentos de referência.

Contudo, existem alguns medicamentos que, em razão de não serem bioequivalentes ao medicamento de referência, obtêm o seu registro mediante a solicitação de fármaco novo (*New Drug Application NDA*). Para evitar que tais medicamentos fiquem protegidos da competição genérica, o *FDA* permite que uma solicitação do cidadão seja submetida, o qual um segundo medicamento será designado como referência adicional a um medicamento de referência listado (não bioequivalentes entre si).

Há, ainda, duas situações em que dois medicamentos bioequivalentes podem ser designados como medicamentos de referência:

a) quando a determinação da bioequivalência é evidente e uma isenção destes estudos pode ser concedida;

b) quando a bioequivalência de dois medicamentos pode ser determinada indiretamente por um método *in vitro*.

A referência adicional será identificada com um terceiro dígito adicionado ao código AB (por ex: AB1, AB2, AB3) do sistema de códigos para avaliação da equivalência terapêutica *Orange book* -, para que possam ser identificados os seus genéricos correspondentes (*FDA*, 2003b).

10.2.2 Submissão de medicamento não idêntico ao medicamento de referência

De acordo com o *Code Federal Regulation (FDA, 1998)*, o *FDA* poderá aceitar submissões de medicamentos que não sejam idênticos ao medicamento de referência, no que diz respeito à rota de administração, à forma farmacêutica, concentração e princípio ativo (no caso de associações medicamentosas em que um ingrediente ativo é substituído por um dos ingredientes ativos do medicamento de referência). Nesses casos, o solicitante deverá obter a permissão do *FDA* antes de submeter o processo.

10.3 HEALTH CANADA

10.3.1 Medicamento de referência não inovador

O medicamento de referência Canadense deverá sempre ser o produto inovador. Entretanto, se o medicamento inovador não estiver disponível, o medicamento de referência poderá ser:

- a) o genérico de primeira entrada no mercado;
- b) o genérico líder de mercado;
- c) o medicamento que possua licença cruzada com o inovador.

10.3.2 Medicamento de referência não-canadense

A agência Canadense poderá aceitar um medicamento de referência não-Canadense, caso os seguintes critérios sejam observados:

- a) o medicamento ser uma forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata, por exemplo, comprimidos e cápsulas;
- b) não haver evidência documentada de problemas de biodisponibilidade relatados para o ingrediente ativo do medicamento, ou ingredientes ou produtos de estrutura química similar ou formulações;

- c)** estar documentado que a comercialização do medicamento é autorizada pela autoridade de saúde do país, cujos critérios de avaliação são comparáveis aos do Canadá;
- d)** estar documentado que o medicamento é comercializado no país de origem pela mesma empresa do inovador ou empresa licenciada que comercializa atualmente o medicamento de referência canadense, com o mesmo ingrediente ativo e a mesma forma farmacêutica, ou que é comercializado no país de origem, mediante licença, com a indústria do inovador ou subsidiária que comercializa atualmente o produto canadense;
- e)** apresentar cópia da rotulagem do medicamento e do produto inovador comercializado no Canadá, junto ao certificado de análise para ambos os produtos analisados, usando as especificações propostas no processo de registro.

Além disso, o ingrediente ativo e o medicamento devem satisfazer às condições:

Ingrediente ativo: exibir uma solubilidade aquosa de mais de 1%; e não ser um fármaco de características complexas, ou seja, não exibir:

- a)** faixa terapêutica estreita,
- b)** excessiva relação dose-resposta,
- c)** risco de sérios efeitos indesejados,
- d)** farmacocinética complicada ou variada: farmacocinética não linear, absorção variável ou incompleta, substância metabolismo de primeira passagem (>40%), meia-vida de mais de 24 horas.

Medicamento: deve conter um ingrediente ativo único, na mesma quantidade do ingrediente ativo do medicamento inovador comercializado no Canadá; e deve possuir a mesma cor, forma, tamanho, peso, tipo de revestimento (sem revestimento, revestimento simples ou drágea) e demonstrar valores médios

de perfis de dissolução comparáveis ao produto comercializado no Canadá (HEALTH CANADA, 1995).

10.4 EMEA

Para a Agência Europeia, a empresa deverá submeter à indicação do medicamento de referência - geralmente um medicamento inovador - a um dos Estados-membros. A escolha do produto de referência deve ser justificada pelo requerente e deverá, normalmente, possuir forma farmacêutica e concentração comparável ao medicamento a ser testado.

Além disso, após a concessão da autorização por um dos Estados-membros, o registro poderá ser estendido a um ou mais estados-membros identificados pelo requerente, desde que não exista uma diferença significativa entre os produtos de referência originados do mesmo fabricante (ou suas subsidiárias/licenciadas), em termos da composição qualitativa e quantitativa nos excipientes.

Os Estados-membros concernentes podem solicitar informações ao primeiro Estado-membro sobre o produto de referência, quanto à composição, processo de fabricação e especificação do produto acabado. Quando forem requeridos estudos de bioequivalência adicionais, esses devem ser efetuados mediante a utilização do produto registrado no Estado-membro concernente ao produto de referência (EMEA, 2001).

A situação é idêntica em cada uma das regiões já que o produto inovador será sempre o medicamento de referência enquanto estiver sendo comercializado no mercado.

11 ESTUDOS DE ESTABILIDADE

O teste de estabilidade tem como finalidade avaliar o comportamento dos fármacos ou medicamentos que se alteram com o tempo, por influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como: a temperatura, a umidade e a luz.

Um dos objetivos de um estudo de estabilidade é estabelecer o período de vida útil do produto levando-se em conta o acondicionamento definido para o mesmo. Muitas vezes o acondicionamento é modificado para garantir uma maior estabilidade para o medicamento que está sendo desenvolvido ou modificado. É através do estudo de estabilidade que se podem determinar as instruções de armazenamento que serão descritas na embalagem.

Este estudo baseia-se nos resultados obtidos através de testes feitos em um mínimo de três lotes de produto.

O nível de variação individual entre os lotes utilizados para o teste determinará a certeza de que os futuros lotes de produção manterão o critério de aceitação durante toda a vida útil do medicamento. (Evaluation for Stability Data Guideline, ICH, 2003)

Vale chamar a atenção para as novas diretrizes da OMS com relação aos parâmetros de temperatura e umidade para os países tropicais.

11.1 Definições

Algumas definições de termos utilizadas estão sendo descritas.

Zonas Climáticas: As quatro zonas no mundo são distinguidas por suas prevalentes características climáticas anuais. São as Zonas I, II, III, IV. Isto é baseado no conceito descrito por W. Grimm (drogas em Germany, 28:196-202, 1985 e 29:39-47, 1986). (ICH, 2010).

Lotes Comprometidos: são os lotes da substância ou do produto acabado comprometidos no processo do registro dos mesmos para os quais os estudos de estabilidade foram iniciados.

Sistema de Fechamento do Recipiente: é a soma dos componentes da embalagem que contem e protegem o mesmo. Estão incluídas as embalagens primária e a secundária. O sistema de embalagem e equivalente ao sistema de fechamento do recipiente.

Forma de Dosagem: é o tipo de produto farmacêutico (por exemplo, comprimidos, cápsulas, solução, creme, etc.) que geralmente contem a substância ativa, mas não necessariamente, em associação com os excipientes

Data de validade: é a data colocada no rótulo ou na embalagem do produto que determina o tempo em que o lote do produto continua aprovado para uso de acordo com a vida útil do mesmo, determinada pelo estudo de estabilidade, se armazenado nas condições descritas e após a qual o produto não deve ser utilizado.

Recipientes Impermeáveis: são os recipientes que proporcionam uma barreira permanente contra a passagem de gases ou solventes, por exemplo, tubos de alumínio selados para formas semi-sólidas, ampolas de vidro para soluções injetáveis, etc.,

Equilíbrio da massa: é o processo de adição do valor do doseamento e dos níveis de degradação dos produtos para avaliar quão perto eles estão de 100% do valor inicial, considerando a margem do erro analítico.

Lote em Escala Piloto: um lote do principio ativo ou do produto acabado produzido por um procedimento inteiramente representativo, que simula e poderá ser aplicado para a produção de um lote completo de produção. Para formas farmacêuticas sólidas orais, uma escala piloto é geralmente, um mínimo de um décimo do lote completo de produção ou 100.000 comprimidos ou cápsulas, o que for maior.

Lote Primário: é o lote do principio ativo ou do produto acabado usado em um estudo de estabilidade formal, com o qual os dados de estabilidade são submetidos no processo de registro com a finalidade de estabelecer o período de reteste ou vida útil, respectivamente. Um lote primário de um principio ativo deve ser, no mínimo, um lote de escala piloto. Para o produto acabado, dois ou três lotes devem ter, no mínimo o tamanho do lote de escala piloto, e o terceiro lote pode ser menor se sua quantidade for representativa com relação aos passos críticos de produção. Entretanto, um lote primário pode ser um lote de produção.

Lote de Produção: um lote de produção do princípio ativo ou do produto acabado produzido em escala de produção, utilizando os equipamentos de produção na planta de fabricação conforme especificado no processo do registro do produto.

Data de Re-teste: é a data que as amostras do princípio ativo devem ser reexaminadas para garantir que o material continua cumprindo com as especificações, estando adequado para o uso na produção de um determinado lote de produto.

Período de Re-teste: é o período de tempo durante o qual se espera que o princípio ativo continue cumprindo com as especificações e poderá ser usado na produção de lotes de produção do produto, considerando que este princípio ativo tenha sido armazenado de acordo com condições definidas. Após este período, o lote de princípio ativo que esteja destinado para uso na produção de produto acabado deve ser retestado para avaliação do cumprimento das especificações e, neste caso, se aprovado, deve ser utilizado imediatamente.

Vida Útil (também se refere à data ou período de validade): é o período de tempo durante o qual se espera que o produto acabado continue aprovado pelas especificações de estabilidade em prateleira, considerando que o mesmo seja armazenado de acordo com as condições definidas no rótulo do mesmo.

11.2 Tipos de Estudo

11.2.1 Estudos de estabilidade acelerada

São aqueles destinados a aumentar a velocidade de degradação química e modificação física de uma substância e/ou alterações de características de forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento;

Os ensaios de estabilidade acelerada permitem estabelecer um período de vida útil provisório. Os mesmos devem ser complementados com estudos de longa duração realizados nas condições de armazenamento determinadas para o medicamento.

11.2.2 Estudos de estabilidade de longa duração

São validações dos experimentos em relação às características físicas, químicas e biológicas do medicamento, durante e depois do prazo de validade esperado.

Os resultados dos estudos de estabilidade de longa duração se empregam para estabelecer o período de vida útil do medicamento; confirmar o período de vida útil projetado; e definir as condições de armazenamento com base nos resultados dos estudos desenvolvidos;

11.2.3 Período de vida útil

Os estudos de estabilidade acelerada para a determinação do período de vida útil e as condições de armazenamento, podem ser aceitos provisoriamente por um período de seis meses, ou três meses, em situações drásticas, como requisito para o registro de um medicamento. Vencido o período definido como provisório, o período de vida útil deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração.

O período de vida útil se determina sempre de acordo com as condições de armazenamento. Se os lotes de um determinado medicamento apresentam diferentes perfis de estabilidade, o período de vida útil proposto deve ser aquele baseado no lote menos estável, sendo assim pode ser estabelecido um período de vida útil tentativo de 24 meses quando:

- a)** o princípio ativo é considerado estável;
- b)** os estudos realizados de acordo com o protocolo resultarem positivos;
- c)** houver continuidade dos estudos de longa duração até alcançar o período de vida útil.

11.2.4 Protocolo do estudo de estabilidade

O protocolo do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e biológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada e validada.

11.2.5 Parâmetros de Temperatura e Umidade - ANVISA

No Brasil, os estudos de estabilidade são feitos obedecendo aos requisitos de temperatura e umidade relativa (UR) determinados para a Zona IV (Tropical).

1. acelerada:

1. 40 ± 2 °C / $75 \pm 5\%$ de UR, durante seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90, e 180 dias; ou
2. 50 ± 2 °C / $90 \pm 5\%$ de UR durante três meses, com análise em 0, 30, 60 e 90 dias;

2. longa duração:

1. 30 ± 2 °C / $75 \pm 5\%$ de UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser analisadas nos tempos 0, 6, 9 e 12 meses, e depois deste período uma vez ao ano;

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

Chamamos atenção para a questão de que a Umidade Relativa de 75% adotada pelo Brasil foge das especificações do ICH. Entretanto a OMS criou duas subcategorias para os parâmetros de umidade em Zona IV, “a” e “b”. O Brasil segue os limites de estabilidade Zona IV b.

Para um melhor entendimento, em dezembro de 2004 a OMS organizou uma reunião para discutir "Os estudos de estabilidade em um ambiente global" já que alguns países devido suas características climáticas, não adotavam as regras da OMS, tampouco do ICH. Como resultado desta reunião e consultas aos países envolvidos decidiu-se então adicionar uma nova zona climática, a Zona IVb para acomodar áreas quentes e muito úmidas (30°C/75% UR) e manter as condições da atual Zona IV (30°C/65% RH) tornando-a Zona IVb.

11.2.6 Parâmetros de Temperatura e Umidade - FDA / HEALTH CANADA / PORTUGAL (EMEA)

Tanto o FDA quanto o Health Canada e Portugal (EMEA) obedecem às especificações sugeridas pelo ICH. Estas regiões atendem os requisitos de temperatura e UR para a Zona II (Temperada).

a) acelerada:

- 40°C ± 2°C / 75% ± 5% de UR, durante seis meses com análises em 0, 1, 2, 3 e 6 meses

b) longa duração:

- temperatura ambiente:
 2. 25°C ± 2°/ 60% ± 5% UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser em 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 e depois deste período uma vez ao ano;
- condições intermediárias:
 - 30°C ± 2°C / 60% ± 5% UR, por 12 meses, com análises em 0, 1, 2, 3, 6, 9 e 12 meses.

Considerações especiais podem ser necessárias para medicamentos que podem sofrer alterações físicas e/ou químicas devido à baixa ou alta temperatura; por exemplo, suspensões ou emulsões que possam sedimentar; cremes, óleos ou preparações semi-sólidas que possam apresentar alterações de viscosidade; e,

preparações líquidas que possam gerar problemas de precipitação, por exemplo, soluções concentradas;

Quando o medicamento é acondicionado em recipientes que representam uma barreira para o vapor de água (ampola, frasco-ampola, seringas preenchidas), não há necessidade de realizar armazenamento em condições de alta umidade relativa. Baixa umidade relativa pode afetar de modo adverso, medicamentos líquidos acondicionados em embalagens semipermeáveis (soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados). Nestes casos o estudo de estabilidade acelerado deve ser realizado também nestas condições;

11.2.6.1 FDA / HEALTH CANADA / PORTUGAL (EMEA)

Tanto o FDA quanto o Health Canada e Portugal (EMEA) obedecem às especificações sugeridas pelo ICH. Estas regiões atendem os requisitos de temperatura e UR para a Zona II (Temperada).

a) acelerada:

- $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ de UR, durante seis meses com análises em 0, 1, 2, 3 e 6 meses

b) longa duração:

- temperatura ambiente:

- $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ / $60\% \pm 5\%$ UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser em 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 e depois deste período uma vez ao ano;

- condições intermediárias:

- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ UR, por 12 meses, com análises em 0, 1, 2, 3, 6, 9 e 12 meses.

Considerações especiais podem ser necessárias para medicamentos que podem sofrer alterações físicas e/ou químicas devido à baixa ou alta temperatura; por exemplo, suspensões ou emulsões que possam sedimentar; cremes, óleos ou preparações semi-sólidas que possam apresentar alterações de viscosidade; e, preparações líquidas que possam gerar problemas de precipitação, por exemplo, soluções concentradas;

Quando o medicamento é acondicionado em recipientes que representam uma barreira para o vapor de água (ampola, frasco-ampola, seringas preenchidas), não há necessidade de realizar armazenamento em condições de alta umidade relativa. Baixa umidade relativa pode afetar de modo adverso, medicamentos líquidos acondicionados em embalagens semipermeáveis (soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados). Nestes casos o estudo de estabilidade acelerado deve ser realizado também nestas condições;

12 REQUISITOS PARA A SUBMISSÃO DE REGISTRO

12.1 ANVISA

A lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 publicada no DOU de 11/02/1999 alterou a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabeleceu o medicamento genérico, dispondo sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dando outras providências. (BRASIL, 1999).

Esta lei foi promulgada pelo presidente da república, na época e determinou o que os medicamentos que ostentavam nome comercial ou marca ostentariam também, obrigatoriamente com o mesmo destaque e de forma legível, nas embalagens e materiais promocionais, a Denominação Comum Brasileira ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional em letras e caracteres cujo tamanho não poderia ser inferior a um meio do tamanho das letras e caracteres do nome comercial ou marca.

Em seu Art. 2º O órgão federal responsável pela vigilância sanitária deveria regulamentar: I - os critérios e condições para o registro e o controle de qualidade dos medicamentos genéricos; II - os critérios para as provas de biodisponibilidade de produtos farmacêuticos em geral; III - os critérios para a aferição da equivalência terapêutica, mediante as provas de bioequivalência de medicamentos genéricos, para a caracterização de sua intercambialidade; IV - os critérios para a dispensação de medicamentos genéricos nos serviços farmacêuticos governamentais e privados, respeitada a decisão expressa de não intercambialidade do profissional prescritor.

O Art. 3º determinou que as aquisições de medicamentos, sob qualquer modalidade de compra, e as prescrições médicas e odontológicas de medicamentos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, devem adotar obrigatoriamente a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI).

No parágrafo 2º deste artigo ficou determinado que no caso das aquisições de medicamentos a que se refere, o medicamento genérico, quando houver, terá preferência sobre os demais em condições de igualdade de preço.

Ainda o parágrafo 3º orientou que os editais, propostas licitatórias e contratos de aquisição de medicamentos, no âmbito do SUS, exigirão, no que couber, as especificações técnicas dos produtos, os respectivos métodos de controle de qualidade e a sistemática de certificação de conformidade de acordo com o regulamentado para medicamentos genéricos.

O Art. 4º define o Poder Executivo Federal como órgão autorizado a promover medidas especiais relacionadas com o registro, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação de medicamentos genéricos, de que trata esta Lei, com vistas a estimular sua adoção e uso no País.

A referida Lei tem como determinação que o Ministério da Saúde promoverá mecanismos que assegurem ampla comunicação, informação e educação sobre os medicamentos genéricos bem como promoverá programas de apoio ao desenvolvimento técnico-científico aplicado à melhoria da qualidade dos medicamentos e para este fim buscarão a cooperação de instituições nacionais e internacionais relacionadas com a aferição da qualidade de medicamentos para auxiliar o cumprimento da mesma.

O Decreto nº 3.181, de 23 de Setembro de 1999, regulamentou a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que estabeleceu o medicamento genérico, dispôs sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos.

Abaixo estão transcritos os principais artigos deste Decreto (BRASIL, 1999):

Art. 1º *Constarão, obrigatoriamente, das embalagens, rótulos, bulas, prospectos, textos, ou qualquer outro tipo de material de divulgação e informação médica, referentes a medicamentos, a terminologia da Denominação Comum Brasileira - DCB ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional - DCI.*

Art. 2º *A denominação genérica dos medicamentos deverá estar situada no mesmo campo de impressão e abaixo do nome comercial ou marca.*

Art. 3º *As letras deverão guardar entre si as devidas proporções de distância, indispensáveis à sua fácil leitura e destaque, principalmente, no que diz respeito à denominação genérica para a substância base, que deverá corresponder à metade do tamanho das letras e caracteres do nome comercial ou marca.*

Art. 4º *O cartucho da embalagem dos medicamentos, produtos dietéticos e correlatos, que só podem ser vendidos sob prescrição médica, deverão ter uma faixa vermelha em toda sua extensão, no seu terço médio inferior, vedada a sua colocação no rodapé do cartucho, com largura não inferior a um quinto da maior face total, contendo os dizeres: "Venda sob prescrição médica".*

Art. 5º *Quando se tratar de medicamento que contenha uma associação ou combinação de princípios ativos, em dose fixa, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por ato administrativo, determinará as correspondências com a denominação genérica.*

Art. 6º *É obrigatório o uso da denominação genérica nos formulários ou pedidos de registro e autorizações relativas à produção, comercialização e importação de medicamentos.*

Art. 7º *Os laboratórios que atualmente produzem e comercializam medicamentos com ou sem marca ou nome comercial terão o prazo de quatro meses para as alterações e adaptações necessárias ao cumprimento do disposto na Lei no 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, e neste Decreto.*

Parágrafo único. *O medicamento similar só poderá ser comercializado e identificado por nome comercial ou marca.*

Art. 8º *“A Agência de Vigilância Sanitária, regulamentará os critérios de rotulagem referentes à Denominação Comum Brasileira - DCB em todos os medicamentos, observado o disposto nos artigos 3º e 5º deste Decreto”.*

A Resolução - RDC nº16 de 2 de março de 2007, dispõe sobre o *Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos* que tem a finalidade de estabelecer preceitos e procedimentos técnicos para o registro de medicamento

genérico no Brasil (ANVISA, 2007). Nesta Resolução, em suas considerações iniciais, utiliza o que a Lei nº 9.787 em seu art. 2º determinou, isso é, que tenha sua regulamentação pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária (BRASIL, 1999).

O art. 2º deste regulamento (RDC nº16/07) determina que as empresas interessadas no registro de medicamentos genéricos cumpram, na íntegra, os dispositivos do mesmo. Já o art. 3º determina que somente os centros autorizados pela ANVISA poderão realizar testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa e bioequivalência.

O parágrafo único define que as empresas interessadas na execução dos testes deverão providenciar seu cadastramento na ANVISA e cumprir os requisitos legais pertinentes à sua atividade.

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

Abaixo transcrevo os principais pontos do Anexo desta RDC (ANVISA, 2007):

Segundo a RDC nº16, previamente à apresentação do processo para registro de medicamento genérico, a empresa interessada deverá adotar os seguintes procedimentos:

II - Medidas antecedentes ao registro

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

- 1. Consultar a lista de medicamentos de referência disponível no portal da ANVISA, para verificar se há esta indicação na concentração e forma farmacêutica para o produto que se pretende registrar como genérico. Na ausência deste, protocolar junto à ANVISA solicitação de indicação de medicamento de referência e apresentar os seguintes dados, tanto do medicamento teste quanto do medicamento de referência suposto: empresa; produto; princípio ativo; forma farmacêutica; concentração e comprovante de comercialização/distribuição no Brasil, do medicamento apontado como referência.*

2. *Solicitar licença de importação (LI) de medicamentos à ANVISA para realização de ensaios in vitro e in vivo, quando aplicável.*
3. *Apresentar Notificação de Produção dos Lotes-Piloto, conforme disposto no GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES-PILOTO DE MEDICAMENTOS, quando aplicável.*
4. *Para o registro de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossupressores, nas formas farmacêuticas não isentas do estudo de bioequivalência, a empresa deverá apresentar protocolo de estudo de bioequivalência, elaborado por Centro certificado pela ANVISA, conforme o Guia para Elaboração de Protocolo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, exceto para estudos iniciados anteriormente à data de publicação dessa Resolução. Após a manifestação da ANVISA sobre esse protocolo, deverá ser apresentado o cronograma para realização do estudo de bioequivalência, podendo, a partir de então, ser iniciado o estudo de bioequivalência. Qualquer alteração deverá ser informada à ANVISA. O cronograma possibilitará a verificação in loco do estudo, a critério da ANVISA.*
 - 4.1. *Para os demais medicamentos, será facultada à empresa a apresentação do protocolo de estudo de bioequivalência.*
5. *Durante a análise do processo de registro, a empresa fabricante/produtora do medicamento, o centro responsável pelo estudo de equivalência farmacêutica e o centro responsável pelo estudo de bioequivalência poderão ser inspecionados, a critério da ANVISA.”*

12.1.1 Documentação requerida pela ANVISA para o registro de medicamento genérico

Serão aceitos no máximo três fabricantes do fármaco proposto para o registro.

- “1. *Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando aplicável.*

2. *Cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada.*
3. *Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa ou, quando aplicável, da Autorização Especial de Funcionamento, publicada no DOU.*
4. *Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado, emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado.*
5. *Para medicamentos importados:*
 - 5.1. *Certificado de Registro do medicamento, emitido pela autoridade sanitária local, no qual conste o local de fabricação/produção, que deverá ser o mesmo do medicamento objeto de registro no Brasil;*
 - 5.2. *Especificar a fase do medicamento a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária;*
 - 5.3. *Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado, emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado;*
 - 5.4. *Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado, emitido pela ANVISA, para a linha de produção da empresa responsável pela etapa de embalagem, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária;*
 - 5.5. *Especificações e métodos analíticos adotados pelo importador no controle de qualidade do medicamento, enviando cópia desses documentos em disquete ou CD-ROM; cópia do laudo analítico do controle de qualidade, fornecido pelo mesmo; e validação dos métodos analíticos empregados quando aplicável, conforme GUIA PARA A VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS.*
 - 5.5.1. *O importador deve realizar todos os testes de controle de qualidade que foram executados pelo fabricante do medicamento.*
6. *Cópia do protocolo da Notificação da Produção de Lotes-Piloto com o número de protocolo fornecido pela ANVISA, quando aplicável.*

7. *Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa solicitante do registro, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da unidade federativa em que o farmacêutico exerce sua função.*

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

9. *Formulários de petição - FP-1 e FP-2 - devidamente preenchidos.*

10. *Modelo de bula e layout das embalagens primária e secundária do medicamento, conforme legislações específicas. Quando houver mais de um local de fabricação do medicamento, enviar layout das embalagens diferenciado para cada local.*

10.1. *As informações contidas na bula do medicamento genérico não podem ser inferiores àquelas contidas na bula do medicamento de referência, reservando-se à ANVISA o direito de exigir a complementação de dados sempre que houver recomendação técnica. Deve estar anexa ao processo cópia da bula do medicamento de referência atualmente comercializado;*

10.2. *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.*

11. *Relatório de produção*

11.1. *Descrição detalhada da fórmula mestra/fórmula-padrão; processo de produção; equipamentos utilizados na fabricação do medicamento com detalhamento do desenho, do princípio de funcionamento e da capacidade máxima individual; e definição do tamanho do lote industrial (incluindo o tamanho de lote mínimo e máximo);*

11.1.1. *Os componentes da fórmula mestra/fórmula-padrão devem ser designados pela denominação constante da DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), nessa ordem de prioridade;*

11.2. *Descrição da quantidade de cada substância, expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na*

fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outro compêndio oficial autorizado pela ANVISA;

11.3. Cópias de dossiês completos de produção e controle de qualidade, com inclusão de ordem de produção, processo de produção detalhado, controle em processo e controle de qualidade, referentes a três lotes, sendo dois lotes-piloto fabricados, cuja Notificação de Produção foi apresentada anteriormente à solicitação do registro, e o terceiro referente ao lote submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, de bioequivalência;

11.3.1. Caso o medicamento objeto de registro já seja fabricado e tenha registro no País, ou caso seja um medicamento importado, os três lotes deverão ser referentes a dois industriais fabricados nos últimos três anos ou, quando aplicável, dois lotes-piloto, e o terceiro ao lote submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, de bioequivalência.

11.3.2. Cópia de laudo analítico de controle de qualidade do(s) lote(s) do(s) fármaco(s) utilizado(s) na fabricação do medicamento, fornecido pelo fabricante do medicamento;

11.3.3. Medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês de produção e controle de qualidade da menor e da maior concentração.

11.4. Documentação adicional quando houver apresentação de mais de um fabricante do(s) fármaco(s):

Esta documentação não inclui a do medicamento que foi submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, de bioequivalência. Portanto, refere-se ao(s) fabricante(s) do fármaco(s) cujo medicamento que não foi submetido a tal(is) estudo(s).

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

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

11.4.3. Perfil de dissolução comparativo com o medicamento que foi submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, de bioequivalência, conforme GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.

11.4.3.1. No caso de mais de uma concentração do medicamento, devem ser comparados os perfis entre todas as concentrações, adotando-se como referência o medicamento que foi submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, de bioequivalência.

12. Relatório de controle de qualidade das matérias-primas

12.1. Excipiente(s)

12.1.1. Citar a referência bibliográfica adotada no controle de qualidade dos excipientes utilizados na formulação do medicamento. No caso de excipiente não descrito em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA, apresentar as especificações e os métodos analíticos adotados.

12.2. Fármaco(s)

a) Citar a referência bibliográfica adotada pela empresa fabricante do medicamento no controle de qualidade do(s) fármaco(s). No caso da utilização de metodologia analítica não descrita em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA, apresentar descrição das especificações e métodos analíticos adotados, e validação dessa metodologia, conforme GUIA PARA A VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS.

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

12.2.1. *Dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação do fármaco;*

12.2.2. *Rota de síntese, com descrição das moléculas intermediárias, seus nomes químicos e solventes utilizados;*

12.2.3. *Descrição das especificações e métodos analíticos adotados pelo fabricante do fármaco e cópia do laudo analítico do controle de qualidade fornecido pelo mesmo;*

12.2.4. *Quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco;*

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

12.2.6. *No caso de fármacos que apresentem polimorfismo, metodologia analítica adotada e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos do fármaco;*

12.2.7. *Especificar qual o fabricante do(s) fármaco(s) utilizado na produção do medicamento submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, de bioequivalência;*

12.2.8. *Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar, diretamente a ANVISA², a documentação explicitada nesse item, devidamente identificada com o número do processo a que se relaciona.*

13. Relatório de controle de qualidade do medicamento

13.1. *Especificações e métodos analíticos adotados pelo fabricante do medicamento, apresentando, também, cópia desses documentos em disquete ou CD-ROM;*

13.1.1. *Para medicamento importado, não é necessária a apresentação do disquete ou CD-ROM contendo as especificações e métodos analíticos adotados pelo fabricante do medicamento.*

² No caso da **ANVISA**, os requisitos documentais relativos aos fármacos devem ser apresentados de acordo com o descrito acima, porém no caso do **FDA, HEALTH CANADA, PORTUGAL (EMA)** será exigido o Drug Master File (DMF) do fabricante do fármaco.

13.2. Validação dos métodos analíticos empregados quando aplicável, conforme o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS.

14. Estudos de Estabilidade

14.1. Resultados e avaliação do estudo de estabilidade dos três lotes-piloto, de acordo com os critérios do GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

14.2. Para medicamentos genéricos importados a granel, apresentar os resultados e a avaliação dos estudos de estabilidade em sua embalagem primária, de acordo com os critérios do GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

14.3. Caso o medicamento, objeto de registro, já seja fabricado e tenha registro no País, ou caso seja um medicamento importado, e para aqueles medicamentos cujo prazo de validade exceda 24 meses, apresentar resultados e avaliação do estudo de estabilidade de longa duração concluído, contemplando o prazo de validade estabelecido;

14.4. Medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar resultados e avaliação do estudo de estabilidade da menor e da maior concentração.

15. Dados sobre embalagem primária e acessórios dosadores

15.1. Especificações e métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da embalagem primária, bem como no controle de qualidade dos acessórios dosadores, quando aplicável;

16. Relatório de equivalência farmacêutica

16.1. Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica realizado com o medicamento de referência comercializado no País, conforme critério do GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.

16.2. Se a fabricação do medicamento genérico e do medicamento de referência for realizada em um mesmo local de fabricação, com formulação, processo de produção e equipamentos idênticos, em

substituição ao estudo de equivalência farmacêutica, deverá ser apresentado um laudo analítico de controle de qualidade do medicamento emitido por laboratório REBLAS.

17. Relatório de testes biofarmacotécnicos

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

b) Nos casos em que a isenção se baseie na comparação dos perfis de dissolução, esta deverá ser realizada em laboratórios devidamente autorizados pela ANVISA utilizando a mesma metodologia analítica empregada na equivalência farmacêutica. Em caso metodologia analítica não descrita em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA, deverão ser estabelecidos os perfis de dissolução comparativos empregando os medicamentos teste e referência sob várias condições, que devem incluir, no mínimo, três meios de dissolução diferentes, de acordo com o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO;

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

d) O estudo de bioequivalência deverá ser realizado conforme o GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS, empregando o medicamento de referência indicado pela ANVISA e comercializado no país;

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

17.1. Relatório técnico de estudo de bioequivalência, elaborado de acordo com o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA. A ANVISA poderá requerer estudos complementares, se julgar necessário.

17.1.1. A empresa deverá anexar ao relatório:

17.1.1.1. *Cópia do FP1 e do FP2;*

17.1.1.2. *Cópia da folha de rosto (modelo no Anexo II deste Regulamento);*

17.1.1.3. *Descrição completa da formulação empregada no estudo de bioequivalência, com indicação das quantidades e funções de cada substância;*

17.1.1.4. *Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica, conforme GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, dos medicamentos utilizados no estudo de bioequivalência;*

17.1.1.5. *Para os casos de solicitação de isenção de bioequivalência, apresentar relatório de estudo de dissolução comparativa (perfis de dissolução), conforme GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO;*

17.1.1.6. *Cópia do Certificado de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos do(s) centro(s) executor(es) do estudo, com validade no período de realização do estudo.*

18. *Formas farmacêuticas que requeiram acessório dosador para administração do medicamento deverão obrigatoriamente tê-los em quantidades adequadas considerando sua posologia.*

19. *Soluções parenterais de grande e de pequeno volume (diluyente) acompanhando o medicamento objeto de registro deverão apresentar documentação, conforme legislação específica.*

12.1.2 Medicamentos que não serão aceitos como genéricos

“Não serão admitidos, para fins de registro como medicamento genérico:

- 1. Medicamentos isentos de registro, de acordo com a Resolução RDC nº 132, de 29 de maio de 2003.*
- 2. Soluções parenterais de pequeno volume (SPPV) e soluções parenterais de grande volume (SPGV) unitárias, isentas de fármacos, tais como água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrolíticos ou açúcares.*
- 3. Produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano.*
- 4. Produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, a critério da ANVISA.*
- 5. Fitoterápicos*
- 6. Medicamentos que contenham vitaminas e/ou sais minerais.*
- 7. Antissépticos de uso hospitalar.*
- 8. Produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos.*
- 9. Medicamentos isentos de prescrição médica, constantes da LISTA DE GRUPOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS ESPECÍFICAS (GITE), exceto:*
 - 9.1. Antiácidos, antieméticos, eupépticos, antifiséticos, antiflatulentos e carminativos;*
 - 9.2. Analgésicos não-narcóticos, antitérmicos e antipiréticos;*
 - 9.3. Os antiinflamatórios naproxeno, ibuprofeno e cetoprofeno e os tópicos não-esteróides;*
 - 9.4. Expectorantes, balsâmicos, mucolíticos, sedativos da tosse;*
 - 9.5. Antifúngicos e antimicóticos tópicos;*
 - 9.6. Relaxantes musculares;*
 - 9.7. Os antiparasitários orais/anti-helmínticos mebendazol e levamizol;*
 - 9.8. Antiparasitários tópicos;*
 - 9.9. Anti-histamínicos;*
 - 9.10. Antiespasmódicos;*
 - 9.11. Os antibacterianos tópicos bacitracina e neomicina;*

9.12. *Anti-hemorroidários tópicos;*

9.13. *Descongestionantes nasais tópicos”*

12.1.3 Medidas pós-registro de acordo com a RDC nº16/2007

“1. A empresa fabricante de medicamento genérico, após a publicação do registro, deverá apresentar à ANVISA:

1.1. Comprovação da distribuição dos três primeiros lotes de fabricação para que a ANVISA, a seu critério, faça recolhimento de amostras para análise de controle;

1.2. Resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração apresentado no momento do registro do medicamento, de acordo com legislação vigente. Nos casos de medicamento registrado, cujo estudo de estabilidade não atenda ao descrito no GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE, o prazo de validade do medicamento deverá ser alterado de acordo com o prazo comprovado no estudo apresentado;

1.3. Relatório semestral de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossupressores, nas formas farmacêuticas não isentas do estudo de bioequivalência, fornecido pela empresa detentora do registro;

1.4. Comprovação do início da comercialização desse medicamento, mediante apresentação à ANVISA de cópia de três notas fiscais, preferencialmente dentro do prazo de 1 ano, a contar da data de publicação do registro do medicamento genérico no DOU. Esta comunicação é importante para efeitos de atualização da lista de medicamentos genéricos comercializados, que deve estar disposta em farmácias e drogarias, conforme legislação específica;

1.4.1. Os laboratórios oficiais estão isentos da apresentação das notas fiscais, porém deverão comprovar a produção e distribuição dos medicamentos.”

12.1.4 Alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro

“a) Deverá ser encaminhada à ANVISA toda a documentação referente à descrição das alterações, inclusões, notificações e cancelamentos realizados no medicamento produzido após obtenção do registro, conforme legislação específica;

b) A empresa só poderá comercializar o produto com a alteração, inclusão e/ou notificação proposta após a publicação do deferimento da petição no DOU, quando aplicável;

c) Caso se constate alguma alteração, inclusão e/ou notificação no medicamento que não tenha sido previamente comunicada e aprovada pela ANVISA, a empresa será penalizada com o cancelamento do registro do medicamento.”

12.1.5 Critérios e condições para renovação de registro

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

3.1. Formulários de petição (FP-1 e FP-2) devidamente preenchidos;

3.2. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando aplicável;

3.3. Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado emitido pela ANVISA para a linha de produção na qual o medicamento objeto de renovação de registro é fabricado, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção realizada para fins de verificação do cumprimento das boas práticas.

3.4. Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa detentora do registro, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da unidade federativa em que o farmacêutico exerce sua função.

3.5. Cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento. Apresentar declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro;

3.5.1. Para os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, apresentar uma justificativa da não comercialização.

3.5.2. Para medicamentos registrados exclusivamente para fins de exportação, apresentar comprovante de exportação.

3.6. Cópia da última versão da bula que acompanha o produto em suas embalagens comerciais;

3.7. Layout das embalagens primárias e secundárias do medicamento;

3.8. Listagem de todas as alterações, inclusões e/ou notificações pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do

produto, acompanhados de cópia da publicação do DOU ou, na ausência, cópia do protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s);”

12.1.6 Critérios para medicamentos importados

3.9.1. Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado emitido pela ANVISA para a linha de produção da empresa responsável pela etapa de embalagem, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária;

3.9.2. Cópias dos laudos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico de três lotes importados realizados pelo importador no Brasil.

3.10. Resultados e avaliação do estudo de estabilidade de longa duração, de acordo com os critérios do GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

3.11. Relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica;

3.12. Estudo de bioequivalência realizado com o medicamento de referência comercializado no País, de acordo com os critérios do GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS, caso o registro tenha sido concedido com base em estudo de bioequivalência realizado com medicamento de referência não comercializado no País.”

12.1.7 Situações em que a ANVISA poderá requerer novo estudo para comprovação de bioequivalência de um medicamento genérico

“4. Novo estudo para comprovação de bioequivalência

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

4.1. Quando houver evidência clínica de que o medicamento genérico não apresenta equivalência terapêutica em relação ao medicamento de referência;

- 4.2. Quando houver evidência documentada de que o medicamento genérico não é bioequivalente em relação ao medicamento de referência;
- 4.3. Quando houver risco de agravo à saúde;
- 4.4. Quando houver alterações, inclusões e/ou notificações pós-registro no medicamento que justifiquem nova comprovação de intercambialidade.”

12.2 Food and Drug Administration (FDA)

Quadro 8. Diferenças nos requisitos para o registro de: NDA (nova droga) x ANDA (genérico)

Medicamento de Marca NDA requerimento	Medicamento Genérico ANDA requerimentos
1. Requisitos para a substância ativa (DMF)	1. Requisitos para a substância ativa (DMF)
2. Requisitos para o produto acabado	2. Requisitos para o produto acabado
3. Controles	3. Controles
4. Rotulagem	4. Rotulagem
5. Testes	5. Testes
6. Estudos em animais	
7. Estudos Clínicos	6. Bioequivalência
8. Biodisponibilidade	

Fonte: ALANAC/ Workshop em pesquisa clínica/ Novembro 2004

O FDA possui um guia a respeito do formato e do conteúdo para a submissão dos registros de novas drogas. Com o tempo, a forma encontrada de eliminar a geração e compilação de diferentes formatos de dossiês de registro, será adotar completamente o formato CTD, sendo aceito, no mínimo, pelos países

inseridos nas três regiões definidas. O formato CTD encontra-se descrito na íntegra na forma de Anexo A.

O dossiê de submissão de registro de um medicamento genérico no *FDA* deve ser composto por diferentes pastas, o *FDA* determina as cores das pastas e as cores da impressão das etiquetas de identificação de cada pasta (Quadro 9), de forma que as diferentes partes do dossiê sejam diferenciadas. Isso simplifica no momento da distribuição do mesmo para análise já que cada parte é distribuída para as áreas de análise competentes.

Quadro 9: Cores das pastas e da impressão de identificação para o dossiê de registro a ser submetido no FDA

*FORMULÁRIO #	COR DA PASTA	COR DE IMPRESSÃO	NOME INDICADO NAS ETIQUETAS DAS PASTAS
2626	AZUL	Preto	COPIA DE ARQUIVO
2626a	VERMELHO	Preto	IFA
2626b	AMARELO	Preto	FARMACOLOGIA
2626c	LARANJA	Preto	FARMACOCINÉTICA
2626d	BRANCO	Preto	MICROBIOLOGIA
2626e	CASTANHO	Preto	BIOEQUIVALÊNCIA
2626f	VERDE	Preto	ESTATÍSTICA
2626h	MARROM	Branco	PARTE QUÍMICA DO PRODUTO FINAL

12.3 HEALTH CANADA

O HEALTH CANADA possui um guia para a preparação da documentação, porém, como pode ser verificado, os requisitos documentais descritos aqui, vem sendo alterados de forma que estão se tornando extremamente similares a formação do dossiê de registro no formato CTD. A apresentação da documentação para a submissão obedece ao que está descrito para o formato CTD.

Os passos para o desenvolvimento e registro de um genérico no Canadá são:

12.3.1 Desenvolvimento da Fórmula

Desenvolver uma fórmula estável para o produto "X". As diferentes concentrações devem ter uma fórmula proporcional (por ex.: formulações escalonadas para cima ou escalonadas para baixo) ou dose similar.

A descrição visual dos comprimidos (forma, cor, odor e marcações) deve ser idêntico na forma e no tamanho ao produto de referência canadense.

12.3.2 Caracterização do Produto

Caracterização físico-química do produto canadense de referência (incluindo aparência, doseamento, perfil cromatográfico das impurezas e perfis de dissolução).

A empresa deve fornecer cópia dos relatórios analíticos e dos dados da matéria prima ativa aprovados pelo departamento da Qualidade.

12.3.3 Apresentação dos Relatórios de Produção

Preparação dos originais mestres de produção, detalhando a fórmula qualitativa e quantitativa, os procedimentos completos de produção incluindo os equipamentos (identificando-os) específicos utilizados e os parâmetros do processo

(velocidades e tempos de mistura), os controles em processo e os testes (métodos validados incluindo a frequência destes testes). Os originais devem obedecer às exigências internacionais atuais de BPF (GMP).

Após a aprovação destes testes, produzir dois lotes em escala piloto (lotes de 100.000 comprimidos) de cada concentração do produto para estudos de estabilidade tanto acelerada como temperatura ambiente (comprovando a validade proposta para o produto), testes analíticos comparativos do produto terminado (com métodos analíticos validados) de encontro às especificações de produto terminado e/ou aos estudos propostos de biodisponibilidade. Os dois lotes em escala piloto de cada concentração devem ser produzidos utilizando-se diferentes lotes de matéria prima ativa.

12.3.4 O API (Ingrediente Farmacêutico Ativo - IFA)

O(s) princípio(s) ativo(s) utilizado(s) para a produção deve(m) ser suportado(s) por DMF(s) atualizado(s) do(s) fabricante(s).

Caso o DMF não esteja registrado, então o solicitante do registro deverá apresentar a documentação completa (“open and closed parts”) do IFA.

A empresa deve fornecer cópia dos certificados de análises dos lotes de princípio ativo utilizados na produção dos lotes pilotos.

12.3.5 Apresentação do Relatório de Acondicionamento e Embalagem

Preparação dos relatórios mestre de acondicionamento e embalagem que detalham os componentes a serem usados e que detalham instruções de acondicionamento e embalagem. Os documentos ai apresentados devem atender as exigências de BPF (GMP).

Após a aprovação dos documentos mestre de acondicionamento e embalagem, cada lote do produto deve ser acondicionado e embalado de acordo com o especificado.

A empresa deve fornecer cópia dos relatórios de acondicionamento e embalagem dos lotes de produção executados.

12.3.6 Relatório do Desenvolvimento do Produto

Preparação de um relatório detalhado do desenvolvimento farmacotécnico que descreve completamente o desenvolvimento do produto incluindo o racional uso de excipientes. Neste relatório deve-se explicar e justificar se existe a necessidade de sobretaxas.

Avaliação do impacto das propriedades físico químicas da substância ativa (por ex.: solubilidade, tamanho de partícula) e dos diferentes excipientes (por exemplo, estearato de magnésio ou outro excipiente) que podem afetar o mecanismo de liberação da droga.

12.3.7 Especificações e Desenvolvimento Analítico do Método

a) Caracterização da Substância - Propriedades Físico químicas

Executar um estudo para determinar o perfil aquoso de solubilidade, perfil do pH, e coeficiente de partição da substância ativa (caso não esteja disponível no DMF).

Executar análise do tamanho de partícula em cada lote de substância ativa usada na produção do produto e estabelecimento de um limite de três limites {D(0.1); D(0.9) e MMD}.

Investigar todos os isômeros potenciais. Se necessário, deve se estabelecer testes (por ex.: rotação ótica e/ou substâncias relacionadas) para o controle de todos os isômeros potenciais nas especificações da substância ativa.

Investigar o polimorfismo potencial e estabelecer critérios de aceitação para o controle do polimorfismo desejado.

A empresa deverá fornecer uma cópia da parte aberta do DMF (atualizado) do fabricante da substância ativa (Racional: o fabricante da substância ativa (API) pode ter mudado solventes durante o processo, ou mesmo o processo de fabricação, desde a versão original).

12.3.8 A empresa deverá fornecer relatórios destas investigações

a) Identidade: Confirmar a identidade da substância da droga através de espectroscopia em infravermelho, calcular o coeficiente UV de extinção.

b) Substâncias relacionadas: Investigar o nível de substâncias sintéticas e impurezas relacionadas à degradação (baseadas em estudos de teste de stress) listadas no DMF e nos compêndios (USP/BP/EP) em pelo menos dois lotes da substância ativa usando um método apropriadamente validado. Propor os limites baseados nos níveis observados e nos critérios de aceitação do ICH.

c) Solventes residuais: Investigar e controlar os níveis residuais de solventes selecionando pelo menos dois lotes da substância ativa para todos os solventes usados no processo de manufatura, usando um método apropriadamente validado de Cromatografia Gasosa. Testar inclusive para solventes que não foram identificados pelo fabricante da substância ativa. Propor os limites baseados nos níveis observados e nos critérios de aceitação do ICH. A empresa deve fornecer cópia dos resultados desta seleção.

d) Especificações da substância ativa (do Fabricante da substância ativa): Desenvolver especificações da substância ativa; incorporando todos os testes listados nos compêndios oficiais como USP/BP/EP e incluir testes e limites para tamanho de partículas, solventes residuais e substâncias relacionadas. Se necessário, incluir testes para a identificação do formato polimórfico desejado, e para o controle de isômeros potenciais.

12.3.9 Métodos analíticos da substância ativa (no produto final)

Desenvolver os métodos analíticos (e validá-los) para testar a substância ativa no produto acabado. A empresa deve fornecer cópias dos métodos analíticos e dos relatórios aprovados de validação, incluindo todas as informações utilizadas.

12.3.10 Validação do método analítico da substância ativa (do Fabricante da Substância Ativa)

Validar os métodos desenvolvidos, publicados em compêndios porem modificados “*in-house*” de acordo com os guias do ICH. Inclua dados de especificidade, sensibilidade, linearidade, exatidão (doseamento, impurezas, e solventes residuais), precisão (repetibilidade, precisão intermediária (aspereza), reprodutibilidade, limite de detecção, limite quantitativo, sensibilidade do sistema e estabilidade da solução). Para métodos descritos em compêndios executar a especificidade, exatidão e precisão. Executar estudos de teste de degradação forçada para determinar as propriedades intrínsecas da substância ativa e para investigar impurezas potenciais de degradação. A empresa deve fornecer cópias dos relatórios aprovados de todos os dados.

12.3.11 Qualificação do padrão de referência

a) Qualificação “*in house*”:

Qualificar “*in house*” os padrões de referência de encontro a um padrão primário de referência (padrão de referência primário disponível na EP/USP/BP). Executar o teste analítico “*in house*” no padrão de referência de acordo com especificações aprovadas. A empresa deve fornecer a cópia do “*in-house*” Certificado de Análise do padrão de referência. Padrão e varredura Infra Vermelho do padrão primário de referência.

b) Ausência de Padrão Primário:

Na ausência do padrão primário de referência, qualificar “*in house*” o padrão de referência de encontro a um “*working standard*” apropriadamente caracterizado. Executar testes analíticos no padrão “*in house*” de referência de acordo com especificações aprovadas, e fornecer informação detalhada na qualificação (por ex.: Certificado de Análises da varredura IR e Certificado de Análises do fabricante, etc.). A empresa deve fornecer cópias de Certificado de Análises para o padrão “*in house*” de referência e o “*working standard*”, as varreduras IR para ambos e a caracterização do “*working standard*”.

12.3.12 Especificações do produto acabado

Desenvolver as especificações do produto acabado; incorporar todos os testes listados nos compêndios USP/BP/EP incluindo aparência, uniformidade de conteúdo, teste de dissolução (incluindo uma forma de detectar mudanças na formulação), doseamento e produtos de degradação.

O teste de uniformidade de conteúdo deve ser executado por análise química para os produtos que contêm concentrações de 50 mg ou menores que 50 mg de ativo ou 50% ou menos do peso total do comprimido, de ativo. Para comprimidos maiores executar estudos médios (pela análise química se a concentração de ativo está acima de 50mg ou possui mais que 50% do peso do comprimido). Os testes e os limites para solventes residuais necessitam ser estabelecidos usando um método validado se o processo de produção utilizar um solvente não aquoso. A empresa deve fornecer cópias de especificações aprovadas.

12.3.13 Validação do método do produto acabado

Validar todos os métodos desenvolvidos “*in house*” e, quando requerido, os métodos retirados de compêndios, de acordo com o guia do ICH. Incluir os dados de: especificidade, sensibilidade, linearidade, exatidão (doseamento, dissolução, e impurezas), precisão (repetibilidade, precisão intermediária (aspereza), reprodutibilidade), limite de detecção, limite quantitativo e sensibilidade do sistema.

Executar estudos de degradação no produto acabado para investigar impurezas potenciais da degradação e para verificar que os métodos usados para estudos da estabilidade são indicadores de estabilidade. Executar a análise espectral (disposição do fotiodo) para determinar o gráfico de pico de pureza e a presença de picos sobrepostos nas amostras de produto submetidas à degradação forçada.

A empresa deve fornecer cópias de relatórios e dos dados de validação.

12.3.14 Estabilidade

a) Condições de armazenamento da substância ativa e período de re-teste:

Estabelecer condições de armazenamento apropriadas e um período para o re-teste da substância ativa.

b) Estudos de Estabilidade do Produto Acabado:

Desenvolver um protocolo de estabilidade de acordo com os guias do ICH, por ex.: condições de armazenamento e frequência dos testes, como segue:

- Condições de Temperatura Ambiente (25°C +/- 2°/ 60% UR +/- 5%)

0,3,6,9,12,18,24&36 meses

- Condições intermediárias (30°C +/- 2°C / 60% UR +/- 5%)

0, (1), (2), 3, 6, 9 & 12 meses

- Condições de Temperatura Acelerada (40°C +/- 2°C / 75% UR +/- 5%)

0, 1, 2, 3 & 6 meses

Colocar um mínimo de dois lotes (escala piloto) de cada concentração em estabilidade embalados de acordo com o que se vai colocar no mercado. É requerido um estudo de estabilidade mínimo de 6 meses. Deve-se continuar o estudo de estabilidade de acordo com o protocolo de estabilidade até a sua conclusão, ou até que o produto atenda as especificações de validade em prateleira (temperatura ambiente). A empresa deve fornecer cópia dos resultados dos dados da estabilidade.

12.3.15 Dados para suportar o “biowaiver”

Executar um mínimo de três perfis comparativos de dissolução (incluindo um perfil discriminador) em cada concentração do produto teste e no lote do produto canadense de referência usado no bioestudo. O f2 deve ser maior de 50.

A empresa deve fornecer cópias de todos os dados, incluindo os cromatogramas.

12.3.16 Amostras

Preparar um número de amostras suficientes do lote do produto teste que será utilizado na desempenho do estudo de bioequivalência.

12.3.17 Documentação técnica

Certificado de análise de 2 lotes de principio ativo fabricado pelos produtores da mesma, emitido pelos fabricantes da mesma e também um certificado de análise do lote do principio ativo utilizado na produção do lote do produto teste, analisado pelo produtor do produto e usado no estudo de bioequivalência. Todos os excipientes usados no lote do produto teste, usado no estudo de bioequivalência.

Todos os componentes da embalagem do produto usado no estudo de bioequivalência e nas amostras de estabilidade.

12.3.18 Documentos do lote do produto em escala piloto

Fornecer um reporte de produção do lote em escala piloto em branco para finalidade de submissão do registro. Discutir e justificar todas as mudanças nos procedimentos, de equipamentos, dos testes em processo de produção do lote de desenvolvimento do produto.

a) Especificações dos Excipientes:

Fornecer cópias das especificações dos excipientes. No caso de existirem excipientes que não possuem suas especificações descritas nos compêndios oficiais, os métodos desenvolvidos “*in house*” devidamente validados para testar a liberação, são requeridos também.

12.3.19 Especificações dos componentes de embalagens

Fornecer todas as especificações dos componentes da embalagem do produto teste usado no estudo de bioequivalência e nos estudos de estabilidade, incluindo todos os desenhos técnicos dos fornecedores.

Fornecer todas as especificações dos componentes da embalagem a ser adotada no produto a ser introduzido no mercado, incluindo toda a informação técnica e dos desenhos do fabricante. Os componentes da embalagem devem obedecer às especificações da Farmacopéia Americana.

12.3.20 Plano de validação em processo

Providenciar um plano para o desempenho da validação de processo nos três primeiros lotes em escala piloto de cada concentração do produto. Forneça um sumário do protocolo a ser seguido.

12.3.21 Documentação adicional

Fornecer toda a informação requerida para a submissão à agência regulatória como julgado necessário e para responder às perguntas das autoridades de saúde canadenses. Para todos os testes dos princípios ativos, o Certificado de Análises deve indicar as especificações e os resultados reais obtidos nos testes quantitativos (por exemplo: impurezas). Resultados indicados como "conforme" ou "passa o teste" não são aceitáveis. Além disso, o Certificado de Análises deve indicar também:

- o nome do fabricante
- o número de lote e a data de validade da substância
- o tamanho do lote de produção
- a especificação para cada teste a ser feito
- o método analítico utilizado (incluindo se o método foi desenvolvido "*in-house*")

- a data da análise
- a assinatura do responsável da garantia de qualidade

Todos os dados do princípio ativo (cromatogramas, espectrogramas, determinações do tamanho de partículas, etc.) devem ser identificados com o seguinte:

- identificação da substância teste e nome do fabricante
- número de lote
- data do teste
- identificação e as iniciais do analista
- condições analíticas
- identificação da metodologia de análise

Para todos os testes dos produtos terminados os Certificados de Análises devem indicar os resultados reais obtidos para os testes quantitativos (por exemplo, impurezas). Resultados indicados como "conformes" ou "passa o teste" não são aceitáveis. Além disso, os Certificados de Análises devem conter:

- o nome do fabricante
- o número de lote do fabricante e a data de validade da substância
- o tamanho do lote
- a data da produção do mesmo
- a especificação para cada parâmetro do teste
- o método do teste utilizado (incluindo quando o método for desenvolvido "*in-house*")
- a data da análise
- o nome da pessoa responsável pela Garantia de Qualidade

Todos os dados obtidos para os produtos terminados (cromatogramas, espectrogramas) devem ser identificados com os seguintes dados:

- a) identificação do produto teste e o nome do produtor
- b) número de lote
- c) data teste
- c) identificação do analista
- d) condições analíticas e identificação da metodologia utilizada.

12.4 Portugal (EMEA)

Deliberação do Conselho de Administração do INFARMED n.º 397/99, de 7 de Junho de 1999 (INFARMED, 1999).

Instruções e orientações quanto às diretrizes em vigor em matéria de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, bem como emitir as normas necessárias à adequada instrução dos processos de pedidos de autorização de introdução no mercado dos medicamentos, incluindo as respectivas alterações e renovações.

Este procedimento permite assegurar a adaptação e atualização das normas ao progresso técnico e regulamentar da União Europeia.

Desde 1996, o INFARMED vem publicando as suas Instruções aos Requerentes com base na publicação da Comissão Europeia, as quais constituem indicações de carácter informativas fundamentais à adequada e correta aplicação da legislação e da regulamentação em vigor.

A versão que esta em uso agora, isto é, as Instruções aos Requerentes de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos de Uso Humano, e o documento MED/001/04/99, que se descreve abaixo:

- **Legislação aplicável:**

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Deliberações Nº 397/99 de 7 de Junho, Nº 813/2002 de 7 de Março, Nº 728/2002 de 25 de Março e Nº 129/2006 de 12 de Janeiro; Portarias Nº 72/1996 de 7 de Março, Nº 854/97 de 6 de Setembro, Nº 190/98 de 21 de Março, Nº 57/2005 de 20 de Janeiro, Nº 396/2005 de 7 de Abril; e Demais legislações aplicáveis.

- **Requerimento:**

Os requerentes de autorização de introdução no mercado (AIM) devem formular os pedidos nos termos da legislação indicada, mediante requerimento dirigido ao Ministro da Saúde, apresentado em papel timbrado do requerente e de acordo com o disposto no artigo 15.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, que copio abaixo:

“Artigo 15.º

Requerimento

1 - A autorização é concedida a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, do qual conste:

a) *Nome ou firma e domicílio ou sede, num Estado membro, do requerente e, eventualmente, do fabricante;*

b) *Número de identificação atribuído pelo Registro Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte, exceto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal nouro Estado membro;*

c) *Nome proposto para o medicamento;*

d) *Número de volumes que constituem o processo.*

2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos e documentos, em língua portuguesa:

- a) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum, ou, na sua falta, da menção da denominação química;*
- b) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reações adversas;*
- c) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;*
- d) Fundamentos que justifiquem a adoção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;*
- e) Uma ou mais reproduções do projeto de resumo das características do medicamento, dos acondicionamentos, primário e secundário, e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;*
- f) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;*
- g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico;*
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;*
- i) Resultado dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;*
- j) Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reação adversa e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;*

- k) Relatório de avaliação dos riscos ambientais colocados pelo medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para a limitação dos riscos;*
- l) Declaração comprovativa de que os ensaios clínicos realizados fora da Comunidade Européia respeitaram os requisitos éticos exigidos pela legislação relativa aos ensaios clínicos;*
- m) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento noutros Estados membros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respectiva fundamentação;*
- n) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento em países terceiros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respectiva fundamentação;*
- o) Indicação dos Estados membros em que tenha sido apresentado pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão, incluindo cópias dos resumos de características dos medicamentos e dos folhetos informativos aí propostos ou autorizados;*
- p) Quando aplicável, cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, nos termos previstos no Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, acompanhado de uma cópia do parecer da Agência;*
- q) Indicação dos elementos em relação aos quais deve ser garantida a confidencialidade, após a eventual concessão da autorização, acompanhada da respectiva fundamentação, em cada caso;*
- r) Versão não confidencial dos documentos abrangidos pelo disposto na alínea anterior;*
- s) Comprovativo do pagamento da taxa devida;*
- t) Outros elementos e informações exigidos no anexo I.*

3 - O pedido é acompanhado de todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de serem favoráveis ao requerente e de todos os elementos respeitantes a qualquer teste ou ensaio farmacêutico, pré-clínico ou clínico do medicamento, ainda que incompleto ou interrompido.

4 - Mediante justificação, o requerente pode solicitar o deferimento da apresentação dos resultados das avaliações referidas na alínea e) ou de resultados de ensaios previstos na alínea i), ambos do n.º 2, sendo a data da apresentação definida, sempre que aplicável, pelo INFARMED.

5 - Os documentos e informações relativos ao disposto nas alíneas h) e i) do n.º 2 são acompanhados de resumos pormenorizados, elaborados em conformidade com o disposto no Anexo I, e assinados por peritos que possuam as habilitações técnicas e profissionais necessárias, as quais devem constar de um breve currículo, que acompanha os resumos.

6 - Os documentos previstos na segunda parte das alíneas n) e o) do n.º 2 são apresentados em versão oficial, acompanhados de tradução oficial para a língua portuguesa, salvo quando esta seja expressamente dispensada pelo INFARMED;

7 - A designação de um representante local não exime o requerente das responsabilidades que para este resultam do presente decreto-lei.”

- **Preparação do Dossiê**

De acordo com a Deliberação nº 397/1999:

“ C. Conteúdo do pedido de AIM

1 – Os dossiês relativos aos pedidos de AIM devem obedecer ao disposto na legislação em vigor e às normas orientadoras comunitárias aplicáveis e conter quatro partes, a saber: partes I, II, III e IV (anexo I).

2 – As informações administrativas (parte I-A da parte I) deverão ser elaboradas no formato constante do anexo II. Deve ser apresentados um formulário individualizado por cada forma farmacêutica e dosagem (a documentação científica poderá ser comum desde que tal esteja expressamente referido no requerimento).

3 – Junto com os dossiês deverá ser enviada, em duplicata, uma ficha devidamente preenchida, a fornecer pelo INFARMED.

D. Exemplaes do dossiê a entregar

1- O requerente deve entregar no INFARMED:

- a) Um exemplar completo, devidamente paginado, com índice geral que integre os índices das partes I, II, III e IV;*
- b) Dois exemplaes, em dossiês individualizados da parte I completa, incluindo cópia do requerimento;*
- c) Um exemplar com as partes I-A e I-B, incluindo cópia do requerimento;*
- d) Disquete (partes I-A e I-B), programa de processamento Winword 6.0 ou compatível, de acordo com “template” predefinido e disponível no INFARMED (*)*
- e) Poderá, se necessário, e quando da concessão de AIM ser solicitado ao requerente à entrega das partes I-A e I-B tal como foram aprovadas, em disquete, programa de processamento Winword 6.0 ou compatível, de acordo com “template” predefinido e disponível no INFARMED (*).*

2 – A documentação deve ser incluída em dossiês rígidos, plastificados, formato 28 cm x 31 cm, e rotulados na lombada com os seguintes itens:

- a)** Nome de fantasia (se for o caso);
- b)** Substância (s) ativa (s);
- c)** Dosagem;
- d)** Forma farmacêutica (conforme *Standard Terms: Pharmaceutical Dosage: Routes of Administration: Containers: ISSN 1013-5294: CE, 1998, ou versão em vigor*);
- e)** Requerente.

A documentação solicitada no nº 1, alínea c, deve ainda incluir na rotulagem a menção *Gestão de processo*.

3 – Os requerentes de pedidos de AIM no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo devem ainda observar os requisitos previstos na legislação comunitária em vigor e a legislação nacional aplicável, a saber:

- a)** Cópia autenticada do certificado de AIM do Estado membro de referência (EMR) acompanhada de tradução em língua portuguesa;
- b)** Declaração de identidade do dossiê e do resumo das características do medicamento (RCM) com o aprovado no EMR e do dossiê com os restantes Estados membros envolvidos, a incluir no requerimento;
- c)** O RCM aprovado para o medicamento «inicial» (aquele que obteve a primeira AIM), no EMR e em Portugal, no caso de «extensões de linha». O relatório de avaliação do EMR é enviado pelo EMR diretamente para o INFARMED.

E. línguas admitidas no dossiê de AIM:

As línguas admitidas devem obedecer às seguintes regras:

Parte I completa em — português;

Parte II — português, inglês ou francês;

Parte III — português, inglês ou francês;

Parte IV — português, inglês ou francês;”

F. Respostas a pedidos de elementos devem ser submetidas do seguinte modo, em dossiês separados:

- ↪ Resposta a questões farmacêuticas e alterações à parte I, se a isso der lugar;*
- ↪ Resposta a questões fármaco toxicológicas e alterações à parte I, se a isso der lugar;*
- ↪ Respostas a questões clínicas e alterações à parte I, se a isso der lugar.*

1 – Na carta que acompanha as respostas deverá constar:

- Assunto: nome de medicamento e número de processo;*
- Referência à data e ao número de ofício do pedido de elementos;*
- Nome do técnico responsável e sala (esta indicação consta do rodapé do ofício de pedido de elementos).*

2 – À carta referida no n.º 1 deve ser anexa cópia do ofício do INFARMED a que reporta.

3 – Apenas a documentação referente às partes I-A e I-B, caso solicitada, deve ser enviada em duplicata, em dossiês separados.”

● Instrução do processo

O Artigo 16 do Decreto-Lei Nº 176/2006 da essas providencias:

“1 - O INFARMED verifica, no prazo de dez dias, a regularidade da apresentação do requerimento e, quando for caso disso, dos elementos comprovativos da aplicação do disposto nos artigos 19.º a 22.º, podendo solicitar ao interessado que forneça, no prazo que fixar para o efeito, os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários.

2 - O requerimento que não respeite o disposto no artigo 15.º é considerado inválido e devolvido ao requerente acompanhado dos fundamentos da invalidação.

3 - Decorrido o prazo do n.º 1 sem que o INFARMED devolva o requerimento ao requerente ou sem que o notifique para fornecer os

elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários, o pedido é considerado válido.

4 - As informações transmitidas com o requerimento são permanentemente atualizadas pelo requerente, no que se refere aos dados de segurança do medicamento e no que se refere aos elementos referidos nas alíneas n), o) e p) do n.º 2 do artigo anterior.

5 - Do processo de autorização tem de constar um relatório de avaliação atualizado com as observações produzidas na apreciação do pedido, em especial as respeitantes aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos do medicamento.

6 - Até ao termo do prazo previsto no n.º 1 do artigo 23.º, o INFARMED pode solicitar ao requerente, no prazo que fixar para o efeito, a prestação das informações e dos esclarecimentos, bem como a transmissão dos documentos, considerados necessários, sob pena de indeferimento.

7 - Sempre que tome conhecimento de que um pedido de autorização de introdução no mercado relativo ao mesmo medicamento foi anteriormente apresentado e se encontra em apreciação noutro Estado membro, o INFARMED suspende a instrução do pedido, informando o requerente do procedimento aplicável, nos termos previstos no presente decreto-lei e na legislação comunitária aplicável.

8 - A decisão referida no número anterior é notificada ao requerente da autorização de introdução no mercado e à autoridade competente do Estado membro em causa.

9 - As regras técnicas relativas à instrução do procedimento de autorização de introdução no mercado de medicamentos, bem como as normas técnicas a que ficam sujeitos os ensaios pré-clínicos ou clínicos, constam do anexo I.”

● **Alterações aos termos da AIM de acordo com o Decreto-Lei 176/2006:**

“Artigo 46.º

Alteração da autorização de introdução no mercado

1 - Qualquer pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida pelo INFARMED ao abrigo da presente secção deve ser apresentado pelo respectivo titular ao mesmo Instituto e às autoridades competentes dos Estados membros em que o medicamento esteja autorizado.

2 - Caso o INFARMED considere necessária, para a proteção da saúde pública, a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do disposto na presente secção ou a sua suspensão ou revogação, pode adotar uma ou ambas as medidas seguintes:

a) *Submeter imediatamente a questão à Agência, para aplicação dos procedimentos previstos no artigo 45º;*

b) *Suspender cautelarmente a autorização de introdução no mercado e a utilização do medicamento no território nacional, nos casos em que seja necessária uma ação urgente para proteger a saúde pública.*

3 - A decisão prevista na alínea b) do número anterior, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada, o mais tardar até ao termo do primeiro dia útil seguinte, à Comissão Europeia e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Aos pedidos de alteração previstos no presente artigo aplica-se o disposto no Regulamento (CE) n.º 1084/2003, da Comissão, de 3 de Junho de 2003.”

- **Processo Comunitário Centralizado**

O Processo comunitário centralizado, esta regido pelo Artigo 54º do Decreto-Lei Nº 176/2006, que copio abaixo:

“Disposições aplicáveis

1 - Os medicamentos autorizados por órgãos da Comunidade Européia, ao abrigo de legislação comunitária aplicável, estão sujeitos ao disposto no presente decreto-lei, em tudo o que não contrariar a referida legislação.

2 - Os titulares de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo da legislação referida no número anterior requerem ao INFARMED a atribuição de um número de registro de autorização de introdução no mercado do medicamento, em termos a definir por regulamento do mesmo Instituto”

- **Pedidos de renovação de AIM de acordo com o Decreto-Lei 176/2006:.**

“Artigo 27.º

Validade da autorização

1 - Sem prejuízo do disposto na lei relativamente à comercialização efetiva do medicamento, a autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos, renovável nos termos previstos no artigo seguinte.

2 - Após a primeira renovação, a autorização é válida por tempo indeterminado, salvo se o INFARMED, por razões de farmacovigilância, exigir a renovação por um período adicional de cinco anos.

Artigo 28.º

Renovação da autorização

1 - Compete ao INFARMED decidir sobre a renovação da autorização, com base numa reavaliação da relação benefício-risco.

2 - O pedido de renovação deve ser apresentado pelo respectivo titular até ao centésimo octogésimo dia anterior ao termo da validade da autorização.

3 - O pedido de renovação:

a) É acompanhado de uma versão consolidada e atualizada do processo quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento, incluindo todas as alterações que hajam sido introduzidas desde a concessão inicial da autorização;

b) Descreve a situação respeitante aos dados de farmacovigilância do medicamento;

c) Quando for caso disso, é acompanhado de documentação complementar atualizada que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento anteriormente autorizado.

4 - Conjuntamente com o pedido de renovação, o requerente fornece o projeto de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, devidamente atualizados.

5 - A não apresentação do pedido de renovação no prazo fixado, ou o seu indeferimento, implicam a caducidade da autorização, no termo dos prazos referidos no artigo anterior ou no prazo determinado na decisão.

6 - A decisão de renovação é notificada ao requerente, acompanhada do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo aprovados, nos termos de regulamentação adotada pelo INFARMED.”

Pagamento de taxas.

“Artigo 193.º

Taxas

1 - Sem prejuízo de outras receitas resultantes de legislação especial, o custo dos atos relativos aos procedimentos previstos neste decreto-lei e dos exames laboratoriais constitui encargo dos requerentes.

2 - Em contrapartida dos atos praticados pelo INFARMED, bem como dos serviços por este prestados, são devidas taxas, que constituem receita própria do Instituto.

3 - As taxas a que se refere o número anterior constituem condição do prosseguimento dos pedidos a que respeitam e são devidas:

a) *Pelos destinatários de quaisquer atos ou fatos praticados pelo INFARMED previstos na lei ou em regulamento, incluindo, nomeadamente, os atos de registro, autorização, dispensa, aprovação, reconhecimento, declaração, recepção de comunicações, emissão de cópia ou de certidão;*

b) *Pelas entidades cuja atividade esteja sujeita a autorização ou registro perante o INFARMED, em contrapartida dos serviços de manutenção de registros e seus averbamentos;*

c) *Pelas entidades sujeitas a fiscalização do INFARMED, em contrapartida dos serviços de fiscalização, incluindo, nomeadamente, as que incidem sobre os titulares de autorizações de introdução no mercado ou de importação paralela, fabricantes, importadores, exportadores, farmácias ou distribuidores de medicamentos;*

d) *Por quem exerça atividades especializadas no domínio da publicidade de medicamentos, para manutenção de um serviço de supervisão e fiscalização dessa informação;*

e) *Por quaisquer outras pessoas ou entidades, em contrapartida de quaisquer outros atos praticados ou serviços prestados pelo INFARMED e de que aquelas sejam destinatárias.*

4 - As taxas a que se refere o número anterior são fixadas, liquidadas e cobradas nos termos definidos por portaria do Ministro da Saúde, ouvido o

INFARMED, a qual, no respeito pelo presente decreto-lei, define a incidência objetiva, o montante, a periodicidade e, quando for caso disso, as isenções, totais ou parciais, de cada taxa, bem como os respectivos modos e prazos de liquidação e cobrança.

5 - A cobrança coerciva das dívidas provenientes da falta de pagamento das taxas faz-se através de processo de execução fiscal, servindo de título executivo a certidão passada para o efeito pelo INFARMED.”

Informações e esclarecimentos.

1 — Recomenda-se a consulta do documento *Notice to Applicants*³⁴, publicado pela DGIII/E/3 da Comissão Europeia (2005) atualizado regularmente.

2 — Toda a informação constante deste documento está disponível no sitio web da INFARMED.

³ *Notice to Applicants*, publicado pela DGIII/E/3 da Comissão Europeia (2005), encontrado no link : http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005_en.pdf

⁴ Para informações e esclarecimentos sobre as normas ou questões relacionadas com pedidos de AIM, deve ser contactada a Divisão de Medicamentos da Direção de Serviços de Medicamentos e Produtos Sanitários do **INFARMED**, através dos seguintes telefones, fax e e-mail: Telefone geral: (01) 7987101; Atendimento – relações públicas: (01) 7987101; Fax geral: (01) 7987316; e-mail: infarmed@infarmed.pt

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A harmonização regulatória é um tópico bastante discutido ultimamente devido a um tema já bastante conhecido que é a globalização. Este tema serviu de inspiração para esta dissertação.

Tendo em vista o que já foi apresentado é notável que a legislação Brasileira se baseia numa mistura das legislações Americana e Européia, com alguns tópicos similares a legislação Canadense, porém com adaptações para a realidade da indústria farmacêutica instalada no Brasil. Estas adaptações tornam a legislação Brasileira muitas vezes diferente das legislações internacionais.

É notório que as grandes potências estão se adaptando ao sistema harmonizado pelo ICH, vejamos que os EUA, Canadá, Japão, Austrália, a Comunidade Européia, contando também com os países do leste Europeu, todos vem adotando o modelo do documento técnico comum (CTD) como um padrão para o registro sanitário de produtos para a comercialização nestes países.

Esta adoção torna a questão do dossiê de registro um padrão único, porém ao mesmo tempo independente, já que o Módulo I é definido e próprio para cada país e a documentação técnica que suporta o registro pode e deve ser adaptada à realidade de cada país.

Ainda, como comentários adicionais, quero salientar que no Brasil a taxa de registro para um medicamento genérico tem um custo muito baixo, quando comparamos com as outras regiões estudadas. Na verdade está entendido que se tratou de uma estratégia do governo para estimular as empresas a investirem no medicamento genérico. Em contrapartida as indústrias farmacêuticas deveriam investir na capacitação de pessoal técnico das áreas de desenvolvimento de produtos e métodos e elaboração de dossiês para uma maior agilidade e eficiência quando da ocasião do registro dos medicamentos. Por outro lado, a ANVISA deveria capacitar melhor seus técnicos e contratar profissionais (consultores) experientes e especialistas nas áreas de análise dos dossiês, a exemplo do FDA e Health Canada.

A análise documental que hoje é feita pelos técnicos da ANVISA e a emissão de exigências vem muito mais de uma análise teórica do que uma análise experiente feita por especialistas.

Hoje a ANVISA solicita a submissão dos estudos de bioequivalência em uma pasta separada, porém a forma de submissão dos documentos em pastas coloridas como se submete no FDA, por exemplo, é uma alternativa extremamente interessante e que deve com certeza ser levada em consideração.

Considerando esta perspectiva, alguns pontos sobressaem no resultado desta pesquisa:

1. O primeiro é amplo e se refere a um **aspecto político e de segurança nos procedimentos adotados**. Por exemplo, a adoção de diferentes documentos para definir o que é obrigatório (Diretivas *EMEA*; Resoluções *ANVISA*; *CDER-FDA* e *Canadian Standard Drugs HEALTH CANADA*) e o que é recomendado.

2. A diferença entre esses tipos de documento está verificada na prática, através da **flexibilidade** determinada pelas guias. Assim, quando se tem pontos a respeito dos quais se fazem somente recomendações para registro e alterações pós-registro de medicamento, sobra uma margem para que propostas relativas a submissão de medicamento de subsequente entrada, com justificativa científica que atenda às determinações da agência, sejam aceitas com isenção de testes de bioequivalência, bem como para a execução de outros procedimentos.

Já este segundo ponto abordado está relacionado com o fato de que a **ANVISA**, apesar de o Brasil ter se inspirado na regulamentação das Agências pesquisadas, em especial o *FDA*, **não se permite qualquer tipo de flexibilidade** em suas normas; os **critérios são obrigatórios** e não se aceitam estudos alternativos, além daqueles especificados, isso é determina uma **limitação** muito grande.

Essa **falta de flexibilidade** leva a critérios incoerentes, diferindo enormemente das demais agências pesquisadas. Vale ressaltar ainda que a falta de flexibilidade muitas vezes pode ser **resultado da inexperiência e desconhecimento**, por isso um fator importante da harmonização e que se pode intercambiar experiências profissionais.

Além do mais ficou claro que as demais agências regulatórias pesquisadas já adotaram o formato CTD para a submissão dos registros de medicamentos, faltando somente o Brasil nesta adoção.

3. Ainda, esta falta de flexibilidade e a “abertura” possibilitada pelos **termos amplos** das guias podem dar **margem a prejuízos para o consumidor**, ou porque, no primeiro caso, a **exigência restritiva** inibe a entrada, no mercado consumidor, de opções de determinado medicamento, ou então porque, no segundo caso, os termos amplos podem colocar em **risco a eficácia e segurança do medicamento**.

14 CONCLUSÕES

A falta de um critério comum para a análise dos registros dos produtos e a decisão dependente de quem analisa determinado processo, proporciona um risco grande na qualidade da avaliação e do medicamento que será colocado no mercado. A adoção de um modelo harmonizado não limitará análise dos dossiês de registro, porém determinará um nível de exigência único, seguro e comparável.

Com isso, as principais conclusões que podemos tirar deste trabalho são:

1. A necessidade existente de Capacitação dos Técnicos da ANVISA
2. A exemplo das Agências – análise dos dossiês por comitês de especialistas
3. Adoção do formato CTD (harmonizado pelo ICH) para registro de medicamentos genéricos
4. Critérios mais rígidos para os produtores de Ingredientes (insumos) Farmacêuticos Ativos incluindo o registro de IFAs

É necessário reafirmar que este trabalho restringiu-se a uma pesquisa documental e que os aspectos avaliados se prendem a teoria determinada por cada regulamento.

Cabe aqui considerar o importante papel que cada agência regulatória exerce dentro de seu país de acordo com a política de vigilância sanitária inserida na política de saúde dos governos, e a regulamentação de entrada e saída de medicamentos do mercado e por esse motivo espero que com este trabalho eu possa ter demonstrado a necessidade da mudança deste paradigma.

15 RECOMENDAÇÕES

Quatro são as recomendações sugeridas através deste trabalho, a primeira conforme já indicada, que a ANVISA/Brasil considere a possibilidade de adotar o formato harmonizado para registro de medicamentos CTD.

A segunda recomendação é que a ANVISA adote os estudos farmacodinâmicos para demonstrar a eficácia dos produtos com absorção cutânea e oftálmica.

Já a terceira recomendação está relacionada com o fato deste tipo de pesquisa ser complexa e conter um volume de informações muito grande, e a questão de que as informações devem ser atualizadas com frequência, recomendo que este tipo de trabalho continue a ser executado. Não só porque os requisitos regulatórios são parâmetros que estão sempre sendo alterados de acordo com o desenvolvimento contínuo das tecnologias empregadas seja na produção ou no desenvolvimento de produtos e métodos, mas também para evitar que este tipo de resultado se torne obsoleto. Com isso é necessário que este trabalho seja reavaliado a, pelo menos, cada 3 anos.

E a quarta e última recomendação é que este trabalho seja publicado na forma de Manual para que o mesmo possa ser utilizado por profissionais que atuam nas áreas regulatórias, pesquisa e desenvolvimento e de pesquisa clínica, bem como autoridades regulatórias interessadas.

REFERÊNCIAS

ALLEN Jr, L. V.; POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. **Am. J. Pharm. Educ.**, v. 64, n. 3, p. 71, 2000.

ANVISA (Brasil). **Cartilha dos genéricos**: oriente-se. Brasília, DF, 2002. Disponível em:<<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 2 jun. 2008.

ANVISA (Brasil). Resolução - RDC n.º 16, de 2 de março de 2007. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 mar. 2007.

ANVISA (Brasil). Instrução Normativa - INT n.º 6, de 18 de abril de 2007. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 abr. 2007.

ANVISA (Brasil). Resolução - RDC n.º 138, de 28 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 maio 2003.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 1.170, de 19 de abril de 2006. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 abr. 2006.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 1, de 29 de julho de 2005. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 1 ago. 2005.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 310, de 1 de setembro de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, set. 2004.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 893, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 7 nov. 2003.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 894, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 895, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 897, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 898, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003.

ANVISA (Brasil). Resolução - RE n.º 899, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 dez. 1973.

BRASIL. Lei n.º 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999.

DE NUCCI, G. Metodologia e recursos utilizados na avaliação da biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. In: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO. Faculdade de Ciências Farmacêuticas; Sindicato das Indústrias Farmacêuticas. **Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos**. São Paulo, 1994. p.43-44.

EUROPEAN UNION. Commission Regulation (EC) n.º 1085/2003. **Official Journal of the EUROPEAN UNION**, June, 2003.

EUROPEAN UNION. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. **Regulatory Guidelines: Guideline on the categorization of New Applications (NA) versus Variations Applications (V)**. Brussels, 2002.

EUROPEAN UNION. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. **Regulatory Guidelines: A Guideline on Dossier Requirements for Type I Variations**. Brussels, 1999.

EUROPEAN UNION. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence**. London, 2001.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate Guidelines: Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies: part a: oral dosage formulations used for systemic effects.** Ontario, 1992.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate Guidelines: Preparation of Drug Submissions: Comparative Bioavailability Studies.** Ontario, 1997.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate. Canadian Reference Product.** Ontario, 1995.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate. Canadian Standard Drugs. Division 8: New Drugs.** Ontario, 1997

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate. Changes to Marketed New Drug Products.** Ontario, 1994.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate. Draft Guidance for Industry. Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: New Drug Submission (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs).** Ontario, 2001.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate. Letter & Comments. Bioequivalence of Proportional Formulations: Solid Oral Dosage.** Ontario, 1996.

HEALTH CANADA. **Therapeutic Products Directorate. Waiver of comparative bioavailability studies for oral solutions.** Ontario, 2000.

INFARMED. Disponível em:<<http://www.infarmed.pt>>. Acesso em: 2 jun. 2008.

INFARMED. Deliberação do Conselho de Administração do INFARMED nº 397/99, de 7 de Junho de 1999. Portugal, 1999. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/deliberacao_397-99.pdf. Acesso em: 2 Junho 2010.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). Disponível em:<<http://www.ich.org/ich5c.html>>. Acesso em: 2 Junho 2010

MORETTO, L. Fatores que influenciam na biodisponibilidade de fármacos e medicamentos. **Pharm. Technol.**, São Paulo, v.3, n.2, p.46-48,1999.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Organización Panamericana de la Salud. **El Registro de medicamentos genéricos según los requisitos de la FDA, CEE y OMS**. Caracas, 1994.

CHEN, M. L.; SHAH, V.; PATNAIK, R.; ADAMS, W.; HUSSAIN, A.; CONNER, D.; MEHTA, M.; MALINOWSKI, H.; LAZOR, J.; HUANG, S. M.; HARE, D.; LESKO, L.; SPORN, D.; WILLIAMS, R. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. **Pharm. Res.**, v. 18, n. 12, p. 1645-1650, 2001.

STORPIRTIS, S. Fundamentos científicos e conceitos utilizados em farmacocinética, biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. In: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Ciências Farmacêuticas; Sindicato das Indústrias Farmacêuticas. **Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos**. São Paulo, 1994. p.1-11.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 35, n. 1 p.1-15, 1999.

THERAPEUTIC PRODUCTS DIRECTORATE (TPD). Disponível em:<
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>>. Acesso em: 2 Junho 2008.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: General Considerations**. Silver Spring, MD, 2003a.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Dissolution Testing and In vivo Bioequivalence Documentation [SUPAC-MR]**. Silver Spring, MD, 1997.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Center for Drug Evaluation and Research, Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations**, 23rd ed. Rockville, 2003b.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drugs, Guidance for Industry: Organization of an Abbreviated New Drug Application and an Abbreviated Antibiotic Application**. Silver Spring, MD, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisource (generic) pharmaceutical products: **guideline on registration requirements to establish interchangeability**. Geneva, 1996. (WHO Technical Report Series, n. 803).

ANEXO A - PREPARANDO E ORGANIZANDO OS DOSSIÊS EM FORMATO CTD

Este formato não pretende indicar quais são os estudos clínicos que possam ser requeridos, ele somente indica um formato apropriado de dossiê para a submissão dos registros.

As empresas não devem modificar a organização geral do formato do “*Common Technical Document*” detalhado no guia descrito abaixo. Entretanto, nos resumos dos estudos não clínicos e clínicos, as empresas podem modificar os formatos individuais, se necessário, para promover a melhor apresentação possível da informação técnica, no intuito de facilitar o entendimento e avaliação dos resultados.

Através do CTD, a demonstração das informações deve ser transparente, para facilitar a revisão das informações básicas e ajudar para que a revisão seja facilmente orientada na revisão do conteúdo técnico. O CTD não orienta apenas o formato de organização documental, mas também margens, tipo de letra, tamanho das mesmas e tabelas elaboradas de forma a serem facilmente legíveis.

Organização do Documento Técnico Comum (CTD)

O CTD está organizado em 5 módulos. O Módulo 1 é específico de cada região. Os Módulos 2, 3, 4 e 5 devem ser comuns para todas as regiões. A conformidade com este guia deve garantir que estes quatro módulos sejam apresentados em um formato aceito pelas autoridades regulatórias das regiões que o adotaram.

Módulo 1: Informações Administrativas e de Prescrição:

Este módulo deve conter os documentos específicos para cada região, por exemplo, formulários de submissão, modelos de rotulagem específicos para uso do produto em cada região, etc. O conteúdo e o formato deste módulo podem ser especificados através da relevância determinada por cada autoridade regulatória. Deve ser apresentado da seguinte forma:

Módulo 1: Informações Administrativas e de Prescrição:

1.1

Tabela de Conteúdo da Submissão

1.2

Documentos específicos de cada região (formulários de petição, modelos de rotulagem, informações de prescrição, comprovantes de pagamentos, etc.)

Módulo 2: Resumo do Documento Técnico Comum (CTD):

Este módulo deve iniciar com a introdução geral do medicamento, incluindo sua classe farmacológica, modo de ação e uso clínico proposto. Em geral a introdução não deve exceder uma página.

O Módulo 2 deve conter 7 seções, na seguinte ordem:

2.1. Tabela de Conteúdo do CTD (Módulos 2 a 5)

2.2. Introdução do CTD

2.3. Resumo Geral da Qualidade

2.4. Panorama Não Clínico

2.5. Panorama Clínico

2.6. Resumo Escrito e Tabulado Não Clínico

Farmacologia

Farmacocinética

Toxicologia

2.7. Resumo Clínico

Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados

Estudos Clínicos Farmacológicos

Eficácia Clínica

Segurança Clínica

Referências bibliográfica e Literatura

Sinopses dos Estudos Individuais

Módulo 3: Qualidade

As informações sobre qualidade devem ser apresentadas no formato estruturado descrito no guia M4Q. A apresentação deste módulo deve seguir a seguinte ordem:

- 3.1. Tabela de Conteúdo do Módulo 3
- 3.2. Informações relacionadas à qualidade
- 3.3. Referências bibliográficas e Literatura

Módulo 4: Relatórios de Estudos Não Clínicos

Os relatórios de estudos não clínicos devem ser apresentados na ordem descrita no guia M4S. A seguinte de apresentação deve ser seguida:

- 4.1. Tabela de Conteúdo do Módulo 4
- 4.2. Relatórios dos Estudos
- 4.3. Referências bibliográficas e Literatura

Módulo 5: Relatórios de Estudos Clínicos

Os relatórios de estudos humanos e informação relacionada deve ser apresentada na ordem descrita no guia M4E. Sugere-se a seguinte ordem para a apresentação deste modulo:

- 5.1. Tabela de Conteúdo do Módulo 5
- 5.2. Lista tabular de todos os estudos clínicos incluídos
- 5.3. Relatórios dos Estudos Clínicos
- 5.3. Referências bibliográficas e Literatura

Observações especiais para a organização de um CTD:

A organização de um CTD se da através de um sistema definido para apresentação das tabelas de conteúdo, que define em níveis a hierarquia CTD/ eCTD, onde os documentos e pastas devem ser alocados e cada documento possui seu espaço definido, dentro deste formato.

Um único dossiê CTD deve ser submetido por produto. Quando se tratar de produto, por exemplo, que seja um pó para ser reconstituído, o diluente deverá

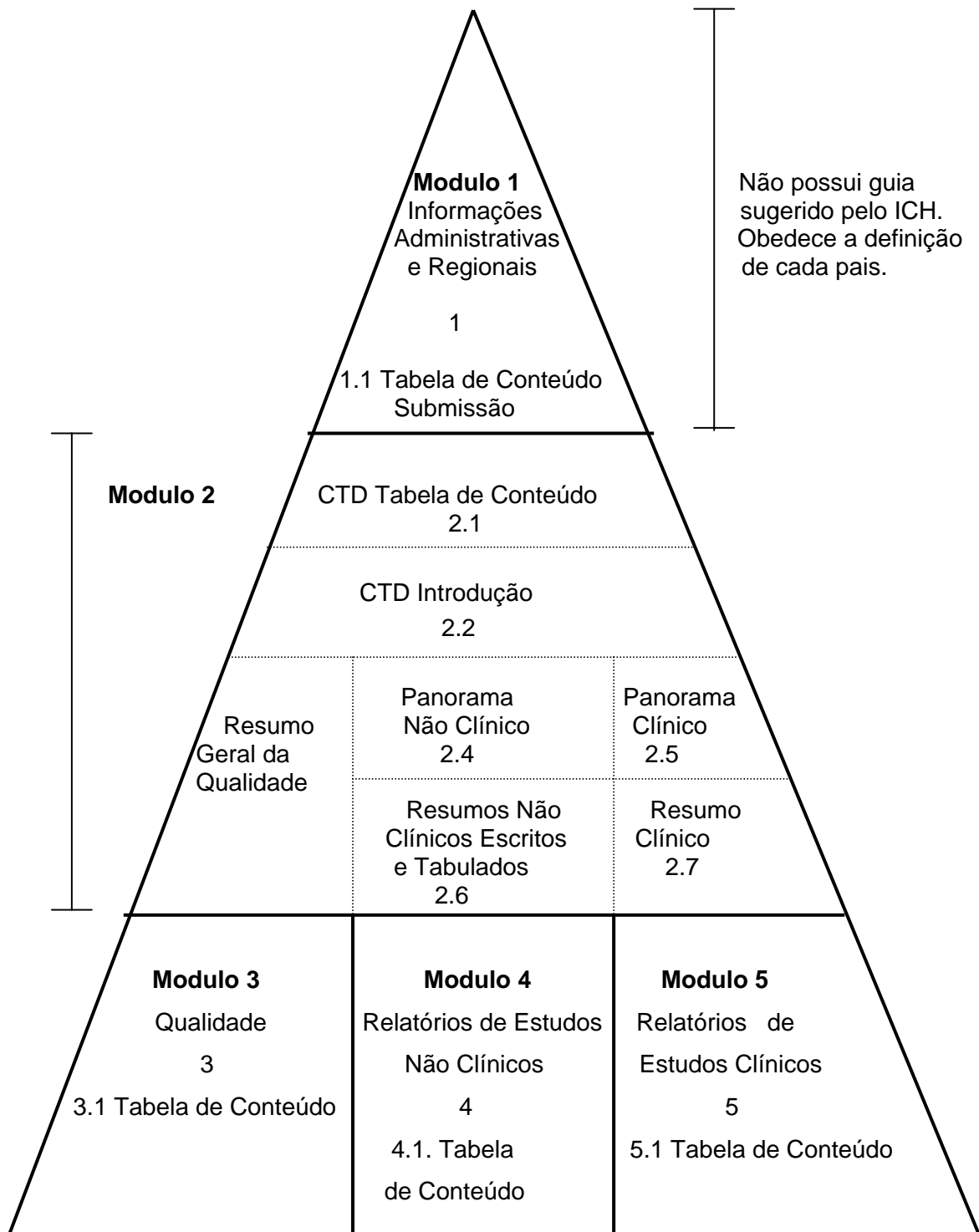
estar completamente informado em uma parte separada deste dossiê. Deverá ser submetido um dossiê para cada indicação, porém, se diferentes indicações estiverem intimamente relacionadas, podem ser apresentadas neste mesmo dossiê. As referências bibliográficas devem ser listadas nas tabelas de conteúdo

Quando necessário, se deve verificar os guias específicos de cada região. Quando uma informação relevante é modificada, em qualquer momento do processo do produto, a empresa deverá refazer o dossiê CTD/eCTD e apresentá-lo novamente às autoridades regulatórias de sua região. Para um produto que contenha mais de uma substância ativa, as informações de segurança de cada uma deve ser apresentada. As informações incluídas no CTD-Q (qualidade) deverá estar na forma de documento individual apresentado na forma de pasta.

Normalmente, um simples documento para cada relatório de estudo clínico deve ser inserido, no que diz respeito ao Módulo 4, porém quando o relatório é muito grande (por ex: estudo de carcinogenicidade), a empresa pode optar por submeter este relatório como mais de um documento. Neste caso, a porção do texto do relatório deve ser um anexo apresentado como mais de um documento.

No que se refere ao Módulo 5, as empresas deverão apresentar os relatórios dos estudos como múltiplos documentos (sinopse, corpo do relatório e anexos apropriados). Os anexos devem ser organizados de acordo com o que determina o guia E3 do ICH, que descreve o formato do conteúdo do relatório do estudo clínico.

Quadro 10: Diagrama da Representação da Organização do Documento Técnico Comum – CTD – ICH



Fonte: ICH Harmonized Tripartite Guideline, M4

Orientações específicas para Paginação e Segregação do CTD:

Todo documento deverá ser numerado começando da página um, exceto referências literárias individuais, que já possuem paginação específica considerada suficiente. As empresas devem descrever os números das páginas como “1 de n”, onde n é o número total de páginas de cada documento. Adicionalmente, todas as páginas do documento devem incluir um cabeçalho e/ ou rodapé que identifique o principal objetivo do processo. Ter uma matriz básica para submissão de dossiê que sempre preceda qualquer documento ou tabela inserida neste conteúdo, para ser mais fácil encontrar determinado documento dentro do dossiê. Uma abreviação completa do número da seção e título pode ser utilizada.

Se uma seção contém mais de um documento, uma Tabela de Conteúdo específica para essa seção pode ser incluída para identificar a cronologia e os títulos dos documentos contidos nela, por exemplo:

item principal: “3.2.S.4.2 Procedimentos Analíticos”

subitens: “3.2.S.4.2 Procedimento A” (páginas “1 de n”)

“3.2.S.4.2 Procedimento B” (páginas “1 de n”)

“3.2.S.4.2 Procedimento C” (páginas “1 de n”)

Se a seção contém apenas um documento simples (por ex. 3.2.S.1.1 Nomenclatura), somente uma Tabela deve preceder o documento identificando como “3.2.S.1.1 Nomenclatura”.

Numerando uma Seção do Documento:

Para evitar um documento com 5º, 6º, etc. níveis de subitens (por ex: 2.6.6.3.2.1), a empresa pode utilizar um sistema mais curto de informação. Neste caso, o número do documento e nome podem estar combinados (por ex: 2.6.6 Resumo Escrito da Toxicologia) e devem aparecer nas páginas no cabeçalho ou rodapé.

Formatando a Tabela de Conteúdo:

Módulo 2:

O 2.1. Tabela de Conteúdo do CTD deve ir até o terceiro (2.3.S) ou quarto (2.3.S.1) nível de subitem, dependendo de como um documento está definido pelo Resumo da Qualidade Geral.

Módulo 3:

A Tabela de Conteúdo indicada como 3.1 deve cobrir o mais alto nível de numeração da seção, os itens de seções associadas e o volume numérico na ordem em que aparecem no dossiê. Esta Tabela de Conteúdo deve ser usada para identificar o que o Módulo 3 contém de acordo com o definido no guia M4Q. Ele pode chegar somente até o 5º nível (por ex: 3.2.P.2.1). O menor nível de subseções descrito na paginação e segregação do documento deve ser excluído da Tabela de Conteúdo 3.1.

Para uma maior descrição da empresa a Tabela de Conteúdo poderá ser incluída em uma seção particular do documento que contenha documentos múltiplos, em ordem de identificar a cronologia e o tema do documento. Se existir uma vontade de incluir itens e/ ou subitens além dos que estão definidos no guia M4Q, os mesmos devem ser apenas incluídos ou como um documento separado ou como uma nova subseção. Neste caso uma Tabela de Conteúdo específica para este documento pode ser incluída para identificar a cronologia e os títulos das subseções contidas aí. Estes documentos e subseções não devem aparecer no Índice 3.1.

Além disso, os anexos ou os apêndices não devem ser incorporados neste formato, exceto como um documento da seção onde os documentos múltiplos possam ser fornecidos. Neste caso, um “cross-reference” deve ser feito dentro da seção relevante ao documento anexado. Se houver um desejo de adicionar ou anexar a informação a uma seção que esteja compreendida de somente um documento, esta informação deve ser incorporada dentro desse original. Todos os títulos da Tabela de Conteúdo devem corresponder à numeração da seção como definido no guia M4Q ou aos identificadores que aparecem nas abas das pastas

(somente para uma submissão de produto em papel), preferivelmente por seu título completo, o que deve facilmente identificar qualquer título abreviado que possa ser usado na aba correspondente. O índice não deve especificar nenhum número de página. As referências da literatura devem ser listadas em um índice específico.

Módulo 4

A Tabela de Conteúdo do módulo 4 deve incluir todos os itens numéricos listados no guia do CTD a fim de identificar todos os componentes importantes desta submissão (por ex: 4.2.3.5.1 Fertilidade e o desenvolvimento embrionário adiantado) e deve continuar para baixo ao menos até o nível de relatório do estudo. Assim cada relatório do estudo pode ser identificado na Tabela de Conteúdo. As seções de um relatório do estudo podem ser identificadas na Tabela de Conteúdo do Módulo 4 do dossiê, ou somente na Tabela de Conteúdo do relatório individual do estudo.

Exemplo de uma ilustração de uma parte da tabela de Conteúdo do Modulo 4:

4.2.3.2 Repetição da Dose Tóxica

Estudo aa-aaa:

Repetição em 30 dias do estudo de dose tóxica com a droga C em ratos.

Estudo bb-bbb:

Repetição em 6 meses do estudo de dose tóxica com a droga C em ratos.

Estudo cc-ccc:

Repetição em 30 dias do estudo de dose tóxica com a droga C em cachorros.

Estudo dd-ddd:

Repetição em 6 meses do estudo de dose tóxica com a droga C em cachorros.

4.2.3.3 Genotoxicidade

4.2.3.3.1 In vitro

Estudo ee-eee: Teste de Ames com droga C.

E assim por diante...

Módulo 5

A tabela de Conteúdo do Módulo 5 deve incluir todos os itens numéricos listados no guia do CTD a fim identificar todos os componentes importantes da submissão (por ex: 5.3.5.1.1 experimentações controladas com placebo) e deve continuar para baixo ao menos até o nível do relatório clínico do estudo. Assim cada relatório clínico do estudo deve ser identificado na Tabela de Conteúdo. As seções de um relatório clínico do estudo (E3) podem ser identificadas na Tabela de Conteúdo do Módulo 5 do dossiê ou então somente na Tabela de Conteúdo do relatório clínico individual do estudo.

Exemplo de uma Ilustração de parte da tabela de Conteúdo do Módulo 5:

5.3.5 Indicação Z – Relatórios dos Estudos de Segurança e Eficácia

5.3.5.1 Indicação Z - Relatórios dos Estudos das experimentações clínicas controladas pertinentes à indicação reivindicada.

5.3.5.1.1 Indicação Z – Experimentação Controlada com Placebo

Estudo xx-xxx:

Um estudo duplo cego, placebo-controlado da Droga A na indicação Z.

Estudo yy-yyy: Um estudo duplo cego

5.3.5.1.2 Indicação Z – Estudo Controlado do ativo

Estudo zz-zzz:

Um estudo duplo cego, ativo-controlado da Droga A contra a Droga C na indicação Z.

5.3.5 Indicação Q - Relatórios dos Estudos de Eficácia e Segurança

5.3.5.1 Indicação Q – Relatórios dos Estudos das experimentações clínicas controladas pertinentes à indicação reivindicada, etc.

ANEXO B - REGULAMENTO PARA O REGISTRO DE PRODUTOS EM PORTUGAL

Pode-se verificar que a apresentação do dossiê de registro é bastante similar ao formato CTD descrito no Anexo I. O Decreto-Lei 176/2006, Estatuto do Medicamento é atualmente a regulamentação a ser obedecida para os pedidos de AIMS. Abaixo copio o Capítulo II, bem como o Anexo I deste Decreto-Lei que basicamente norteiam o registro de medicamentos em Portugal.

“CAPÍTULO II

Autorização de introdução no mercado

SECÇÃO I

Disposições gerais

SUBSECÇÃO I

Procedimento de autorização

Artigo 14.º

Autorização

1 - *Salvo disposição em contrário, a comercialização de medicamentos no território nacional está sujeita a autorização do órgão máximo do INFARMED.*

2 - *Sempre que um medicamento tiver obtido uma autorização de introdução no mercado, quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões que venham a ser autorizadas, consideram-se incluídas na autorização de introdução no mercado inicialmente concedida.*

3 - *Todas as autorizações a que se referem os números anteriores fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado, não conferindo, nomeadamente, direito a qualquer prazo adicional de proteção de dados.*

4 - *A concessão de uma autorização não prejudica a responsabilidade, civil ou criminal, do titular da autorização de introdução no mercado ou do fabricante.*

Artigo 15.º

Requerimento

* Vide item 12. Requisitos para a Submissão de Registro subitem 12.4 INFARMED – Portugal (EMEA)

Artigo 16.º

Instrução do processo

* Vide item 12. Requisitos para a Submissão de Registro subitem 12.4 INFARMED – Portugal (EMEA)

Artigo 17.º

Controle laboratorial

1 - O INFARMED pode submeter ou exigir que o requerente submeta ao laboratório oficial de comprovação da qualidade do Instituto ou a um laboratório de reconhecida idoneidade, público ou privado, o medicamento, as matérias-primas, os produtos intermédios ou outros, designadamente para certificar em ensaio laboratorial a adequação dos elementos referidos na alínea h) do n.º 2 do artigo 15.º.

2 - Os resultados dos exames devem ser apresentados no prazo fixado pelo INFARMED.

Artigo 18.º

Resumo das características do medicamento

1 - Para além de outras exigidas por lei, o resumo das características do medicamento inclui as seguintes informações, pela ordem seguinte:

- a) Nome do medicamento, seguido da dosagem e da forma farmacêutica;
- b) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e em componentes do excipiente cujo conhecimento seja necessário para uma correta administração do medicamento, de acordo com as respectivas denominações comuns ou químicas;
- c) Informações clínicas:
 - i) Indicações terapêuticas;

- ii) Posologia e modo de administração para adultos e, quando aplicável, para crianças;*
- iii) Contra-indicações;*
- iv) Advertências e precauções especiais de utilização;*
- v) Interações medicamentosas e outras formas de interação;*
- vi) Utilização durante a gravidez e o aleitamento;*
- vii) Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas;*
- viii) Efeitos indesejáveis;*
- ix) Sobredosagem, incluindo sintomas, medidas de emergência e antídotos;*
- d) Propriedades farmacológicas:*
 - i) Propriedades farmacodinâmicas;*
 - ii) Propriedades farmacocinéticas;*
 - iii) Dados de segurança pré-clínica;*
- e) Informações farmacêuticas:*
 - i) Lista de excipientes;*
 - ii) Incompatibilidades graves;*
 - iii) Prazo de validade, antes e, se necessário, após a primeira abertura do acondicionamento primário ou a reconstituição do medicamento;*
 - iv) Precauções especiais de conservação;*
 - v) Natureza e composição do acondicionamento primário;*
 - vi) Precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos, caso existam;*
 - f) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização;*
 - g) Número ou números de autorização de introdução no mercado do medicamento;*
 - h) Data da primeira autorização ou renovação da autorização;*
 - i) Data da revisão do texto.*

2 - O resumo das características do medicamento é aprovado pelo INFARMED e notificado ao requerente, nos termos previstos no n.º 2 do artigo 26.º

3 - O resumo das características do medicamento é atualizado, em conformidade com a lei, devendo o titular da autorização de introdução no mercado apresentar os pedidos de alteração adequados, por sua iniciativa ou após solicitação do INFARMED.

4 - Nos casos abrangidos pelo artigo seguinte, é permitida a aprovação de um resumo das características do medicamento idêntico ao do medicamento de referência, sem prejuízo de não ser permitida a divulgação, por qualquer forma, das partes do resumo das características do medicamento que se refiram às indicações ou à dosagem que ainda se encontrem protegidas por direitos de propriedade industrial na altura da comercialização do medicamento genérico.

Artigo 19.º

Ensaio

1 - Sem prejuízo dos direitos da propriedade industrial, o requerente fica dispensado de apresentar os ensaios pré-clínicos e clínicos previstos na alínea i) do n.º 2 do artigo 15.º se puder demonstrar que o medicamento é um genérico de um medicamento de referência que tenha sido autorizado num dos Estados membros ou na Comunidade, há pelo menos oito anos.

2 - Quando o medicamento de referência não tiver sido autorizado em Portugal e o requerente indicar o Estado membro em que o medicamento de referência está ou foi autorizado, o INFARMED solicita à autoridade competente desse Estado membro documento comprovando que o referido medicamento está ou foi autorizado, bem como o fornecimento da composição completa do medicamento e, se necessário, de demais documentação que considere relevante.

3 - Os medicamentos genéricos autorizados ao abrigo do presente artigo só podem ser comercializados, consoante os casos:

a) Dez anos após a autorização inicial do medicamento de referência, concedida a nível nacional ou comunitário;

b) Onze anos após a autorização inicial do medicamento de referência, caso, nos primeiros oito dos dez anos, o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento de referência tenha obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, na avaliação científica prévia à sua

autorização, se considere trazerem um benefício clínico significativo face às terapêuticas até aí existentes.

4 - Para efeito do disposto nos números anteriores, entende-se que:

a) Os diferentes sais, ésteres, isômeros, misturas de isômeros, complexos ou derivados de uma substância ativa são considerados uma mesma substância ativa, a menos que difiram significativamente em propriedades relacionadas com a segurança ou a eficácia, caso em que o requerente tem de fornecer dados suplementares destinados a comprovar a segurança e a eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada;

b) As diferentes formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica;

c) O requerente pode ser dispensado da obrigação de apresentação de estudos de biodisponibilidade se demonstrar que o medicamento genérico satisfaz os critérios específicos definidos para a matéria em diretrizes adotadas pelo INFARMED ou no espaço comunitário.

5 - Os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados têm de ser apresentados sempre que um dos seguintes casos se verifique:

a) O medicamento não está abrangido pelo disposto no número anterior;

b) A bioequivalência não pode ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade;

c) O medicamento apresenta, relativamente ao medicamento de referência, alterações da ou das substâncias ativas, das indicações terapêuticas, da dosagem, da forma farmacêutica ou da via de administração.

6 - Caso um medicamento biológico similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, às diferenças relacionadas com as matérias-primas ou relativas aos processos de fabrico, são apresentados os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados e relacionados com essas condições, em termos que correspondam aos critérios pertinentes constantes do Anexo I e das orientações adotadas em conexão com os mesmos, e sem prejuízo para a circunstância de não ser exigível a apresentação de resultados de outros ensaios constantes do processo do medicamento de referência.

7 - Para além do disposto nos n.ºs 1 a 3, o titular de uma autorização de introdução no mercado tem direito a um ano de proteção de dados, não cumulativo, quando tiver apresentado um pedido para uma nova indicação terapêutica de uma substância ativa bem conhecida e realizado ensaios pré-clínicos ou clínicos significativos relativos à nova indicação.

8 - Sem prejuízo do disposto no artigo 102.º do Código da Propriedade Industrial, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 36/2003, de 5 de Março, a realização dos estudos e ensaios necessários à aplicação dos n.os 1 a 6, e as exigências práticas daí decorrentes, não são contrárias aos direitos relativos a patentes ou a certificados complementares de proteção de medicamentos.

Artigo 20.º

Uso clínico bem estabelecido

1 - Sem prejuízo dos direitos da propriedade industrial, o requerente fica dispensado de apresentar os ensaios pré-clínicos e clínicos previstos na alínea i) do n.º 2 do artigo 15.º se puder demonstrar que as substâncias ativas do medicamento têm tido um uso clínico bem estabelecido na Comunidade Europeia há, pelo menos, dez anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, nos termos das condições previstas no anexo I.

2 - No caso previsto no número anterior, os resultados dos ensaios têm de ser substituídos por bibliografia científica adequada, devendo o relatório previsto no n.º 5 do artigo 15.º justificar o recurso à referida bibliografia.

Artigo 21.º

Nova associação fixa

Sempre que o medicamento contiver substâncias ativas presentes em medicamentos autorizados mas que ainda não tenham sido associadas para fins terapêuticos, têm de ser fornecidos os resultados dos novos ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à associação, mas não as referências científicas a cada uma das substâncias ativas.

*Artigo 22.º***Consentimento**

O titular da autorização pode consentir que a sua documentação farmacêutica, pré-clínica e clínica seja utilizada na avaliação de requerimento de autorização apresentado relativamente a um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica.

*Artigo 23.º***Prazos**

1 - O INFARMED decide sobre o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento no prazo de duzentos e dez dias, contados da data da recepção de um requerimento válido, em conformidade com o disposto no artigo 15.º e no n.º 1 do artigo 16.º

2 - O prazo previsto no número anterior suspende-se sempre que ao requerente seja exigida a correção de deficiências do requerimento previsto no artigo 15.º, reiniciando-se com a recepção dos elementos em falta.

3 - O INFARMED cria e mantém um registro dos prazos relativos a cada processo, bem como das causas e datas de suspensão ou interrupção dos mesmos.

*Artigo 24.º***Autorização com condições**

1 - A autorização pode ser concedida sob condição de realização posterior de estudos complementares ou do cumprimento de regras especiais no que toca à comunicação de reações adversas, nos casos e de acordo com o disposto no anexo I.

2 - A aplicação do número anterior é precedida de audição do requerente, procedendo ao INFARMED à divulgação adequada e imediata das condições, prazos e datas de execução.

3 - A autorização concedida ao abrigo do disposto no presente artigo é anualmente reavaliada, devendo o titular requerer a sua reavaliação, devidamente instruída, até noventa dias do termo da autorização, sob pena de caducidade.

Artigo 25.º

Indeferimento

1 - O requerimento de autorização de introdução no mercado é indeferido sempre que um dos seguintes casos se verifique:

a) O requerimento, apesar de validado, não foi apresentado em conformidade com o disposto no artigo 15.º;

b) O processo não está instruído de acordo com as disposições do presente decreto-lei ou contém informações incorretas ou desatualizadas;

c) O medicamento é nocivo em condições normais de utilização;

d) O efeito terapêutico do medicamento não existe ou foi insuficientemente comprovado pelo requerente;

e) O medicamento não tem a composição qualitativa ou quantitativa declarada;

f) A relação benefício-risco é considerada desfavorável, nas condições de utilização propostas;

g) O medicamento é susceptível, por qualquer outra razão relevante, de apresentar risco para a saúde pública.

2 - Para determinar se um medicamento preenche as condições previstas nas alíneas c) a f) do número anterior, o INFARMED tem em conta os dados relevantes, ainda que protegidos.

3 - Para efeitos do disposto no presente artigo, apenas o requerente é responsável pela exatidão dos documentos e dos dados que apresente.

Artigo 26.º

Notificação

1 - A decisão sobre o pedido de autorização é notificada ao requerente e divulgada junto do público, pelos meios mais adequados, designadamente na página eletrônica do INFARMED.

2 - No caso de deferimento, o INFARMED envia ao titular da autorização uma cópia do resumo das características do medicamento, do conteúdo da rotulagem e do folheto informativo, nos termos aprovados, bem como o número de registro de autorização de introdução no mercado do medicamento.

3 - No caso de indeferimento ou de imposição de condições ou obrigações especiais, são igualmente notificados os fundamentos da decisão.

4 - O INFARMED envia à Agência uma cópia da autorização, juntamente com o resumo das características do medicamento aprovado.

Artigo 27.º

Validade da autorização

* Vide item 12. Requisitos para a Submissão de Registro subitem 12.4 INFARMED – Portugal (EMEA)

Artigo 28.º

Renovação da autorização

* Vide item 12. Requisitos para a Submissão de Registro subitem 12.4 INFARMED – Portugal (EMEA)

Artigo 29.º

Obrigações do titular da autorização

1 - Além de outras obrigações impostas por lei, o titular da autorização de introdução no mercado:

a) Comercializa o medicamento e assume todas as responsabilidades legais pela introdução do medicamento no mercado, no respeito pela lei;

b) *Atende ao progresso científico e técnico, no que respeita aos processos e métodos de fabrico e de controlo referidos nas alíneas g) e h) do n.º 2 do artigo 15.º;*

c) *Para fins de comprovação da qualidade do medicamento e sempre que exigido pelo INFARMED, submete a este Instituto ou a um laboratório, de acordo com o n.º 1 do artigo 17.º, matérias-primas, produtos intermédios e outros componentes não disponíveis comercialmente;*

d) *Assegura, no limite das suas responsabilidades, em conjugação com os distribuidores por grosso, o fornecimento adequado e contínuo do medicamento no mercado geográfico relevante, de forma a satisfazer as necessidades dos doentes e cumprir a obrigação prevista na alínea c) do n.º 1 do artigo 100.º;*

e) *Notifica imediatamente ao INFARMED qualquer decisão ou ação de suspensão da comercialização ou de retirada de um medicamento do mercado, acompanhada da respectiva fundamentação, se estiver em causa a eficácia do medicamento ou a proteção da saúde pública;*

f) *Mantém o INFARMED permanentemente atualizado, nomeadamente quanto a quaisquer dados relativos à qualidade, segurança ou eficácia do medicamento;*

g) *Transmite ao INFARMED, mediante pedido, quaisquer informações relativas ao medicamento, designadamente os dados relativos ao volume de vendas do medicamento e os dados disponíveis sobre o volume de prescrições;*

h) *Responsabiliza-se pelo respeito das normas que regem a rotulagem, o folheto informativo e a publicidade dos medicamentos de que é titular de autorização ou registro;*

i) *Fornece ao INFARMED quaisquer novas informações que possam implicar a modificação dos elementos, informações ou documentos referidos no n.º 2 do artigo 15.º, no n.º 1 do artigo 18.º, nos artigos 19.º a 22.º, no anexo I, ou do relatório de avaliação apresentado pela Agência, nomeadamente quaisquer proibições ou restrições impostas pela autoridade competente de qualquer Estado;*

j) *Transmite ao INFARMED, sempre que este o solicite, dados de farmacovigilância ou outros que comprovem que a relação benefício-risco se mantém favorável;*

l) Cumpre as obrigações em matéria de farmacovigilância e assegura que as mesmas são cumpridas pelo responsável pela farmacovigilância;

m) Responsabiliza-se pela recolha de medicamentos e participa na sua execução, nos termos previstos no presente diploma;

n) Responde civil, contra-ordenacional e criminalmente pela exatidão dos documentos e dados apresentados e pela violação das normas aplicáveis.

2 - Para cumprimento do disposto na alínea b) do número anterior, o titular requer ao INFARMED autorização para as alterações necessárias para que o medicamento possa ser fabricado e controlado segundo métodos científicos e técnicos geralmente aceites.

3 - No caso previsto na alínea e) do n.º 1, o INFARMED transmite a informação à Agência.

Artigo 30.º

Publicação

1 - As decisões de autorização, suspensão, revogação ou as declarações de caducidade de uma autorização de introdução no mercado, são publicadas na página eletrónica do INFARMED.

2 - A publicidade da decisão de suspensão ou de revogação não é condição de eficácia da mesma, quando se baseie em razões de saúde pública.

3 - O INFARMED publica igualmente, designadamente na sua página eletrónica, as decisões de retirada de um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento.

4 - Sem prejuízo da regulamentação adotada pelo INFARMED, este Instituto:

a) Coloca à disposição do público, designadamente na sua página eletrónica, o relatório de avaliação referido na alínea seguinte, a autorização de introdução no mercado e a informação aprovada para cada medicamento;

b) Elabora um relatório de avaliação e tece observações relativamente aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos do medicamento, devendo o relatório ser atualizado sempre que surjam novas informações que sejam consideradas importantes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do

medicamento, e apresentar uma fundamentação autônoma relativamente a cada uma das indicações requeridas para o medicamento.

5 - A divulgação junto do público do relatório de avaliação, acompanhado da respectiva fundamentação, é feita com supressão de qualquer informação comercial de natureza confidencial.

SUBSECÇÃO II

Alterações de autorização concedida

Artigo 31.º

Âmbito e regime

1 - As alterações dos termos de uma autorização concedida ao abrigo do presente decreto-lei dependem de autorização do INFARMED, nos termos do disposto na presente subsecção, que igualmente regula a sua tipologia, pressupostos e respectivo regime procedimental.

2 - As alterações são implementadas imediatamente após a autorização pelo INFARMED, salvo se outra coisa resultar da decisão respectiva, na qual é tido em conta o prazo sugerido pelo requerente.

3 - O disposto na presente subsecção aplica-se aos pedidos de passagem a medicamento genérico de um medicamento objeto de autorização de introdução no mercado.

4 - O pedido de alteração de um elemento da rotulagem ou do folheto informativo não relacionado com o resumo das características do medicamento, instruído com os respectivos projetos, é decidido no prazo de 90 dias, decorrido o qual se considera tacitamente autorizado.

Artigo 32.º

Extensões

1 - As extensões das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo disposto no anexo IV ficam sujeitas ao disposto na subsecção anterior.

2 - As alterações requeridas ao abrigo de procedimentos comunitários regem-se pela legislação comunitária aplicável, sem prejuízo de o INFARMED assegurar, em relação a Portugal, as obrigações, direitos e prerrogativas resultantes da mesma para as autoridades competentes dos Estados membros.

Artigo 33.º

Classificação das alterações

As alterações dos termos de uma autorização de introdução no mercado classificam-se como:

- a) Menores ou de tipo I, regidas pelo disposto nos artigos 34.º e 35.º;
- b) Maiores ou de tipo II, que se regem pelo disposto no artigo 36.º;
- c) Transferências, que se regem pelo disposto no artigo 37.º

Artigo 34.º

Alterações de tipo I

1 - Por cada alteração menor de tipo IA ou de tipo IB, o titular da autorização de introdução no mercado apresenta ao INFARMED uma notificação, instruída com os seguintes elementos:

- a) Documentação comprovativa da alteração produzida, incluindo os documentos modificados em virtude da alteração;
- b) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- c) Referência a outras notificações apresentadas ou a apresentar relativamente a alterações do mesmo tipo e da mesma autorização, salvo no caso previsto no número seguinte;
- d) Versão revista do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo, se a alteração implicar tal revisão.

2 - Se uma alteração menor de tipo IA implicar outras alterações de tipo IA ou se uma alteração de tipo IB implicar alterações de tipo IA e ou de tipo IB, estas podem ser incluídas numa única notificação, a qual descreve a relação existente entre as várias alterações do mesmo tipo efetuadas, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

Artigo 35.º

Decisão das alterações de tipo I

1 - A notificação de uma alteração de tipo IA, em conformidade com o disposto no artigo anterior é decidida pelo INFARMED no prazo de 14 dias.

2 - Sem prejuízo do disposto nos n.ºs 5 a 8, presume-se tacitamente concedida a autorização para a alteração notificada ao abrigo do número anterior, se o INFARMED não se pronunciar no prazo previsto.

3 - A notificação de uma alteração de tipo IB, em conformidade com o disposto no artigo anterior, deve ser validada pelo INFARMED no prazo de cinco dias, contados da data da notificação.

4 - As notificações de alterações de tipo IB validadas nos termos do número anterior consideram-se tacitamente deferidas se, no prazo de 30 dias contados da validação e sem prejuízo do disposto nos números seguintes, o INFARMED não proferir ato expresso de indeferimento devidamente fundamentado, não havendo lugar à audiência a que se referem os artigos 100.º e seguintes do Código do Procedimento Administrativo, adiante designado por CPA, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 442/91, de 15 de Novembro, na redação que lhe foi conferida pelo Decreto-Lei n.º 6/96, de 31 de Janeiro.

5 - Em caso de indeferimento, o notificante pode alterar a notificação, de forma a atender aos fundamentos da decisão, aplicando-se, com as devidas adaptações, o previsto nos n.ºs 3 e 4, ou apresentar nova notificação.

6 - Se a notificação prevista nos n.ºs 1 e 3 for apresentada de forma irregular ou não se apresentar devidamente instruída, o INFARMED, no prazo de cinco dias contados da apresentação da mesma, convida o notificante a completar ou corrigir a notificação em prazo que não excederá os cinco dias consecutivos.

7 - Se, após a recepção da notificação, devidamente instruída, o INFARMED considerar necessária a prestação de informações complementares, solicita as mesmas ao notificante, fixando um prazo para o efeito.

8 - Os prazos para decisão ou validação suspendem-se no decurso dos prazos fixados ao abrigo dos n.ºs 6 e 7.

9 - Consideram-se indeferidos os pedidos de alteração se a notificação não for completada ou corrigida ou se as informações não forem prestadas, no prazo para o efeito fixado pelo INFARMED.

10 - Os atos praticados pelo INFARMED ao abrigo do presente artigo são comunicados ao notificante.

Artigo 36.º

Alterações de tipo II

1 - Por cada alteração maior ou de tipo II, o titular da autorização de introdução no mercado apresenta ao INFARMED um pedido, instruído com os seguintes elementos:

a) Dados e documentos comprovativos previstos para a instrução de um requerimento de autorização de introdução no mercado;

b) Dados justificativos da alteração solicitada;

c) Versão revista dos documentos alterados na sequência do pedido, incluindo, se for caso disso, o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo, se a alteração implicar tal revisão;

d) Adendas ou relatórios atualizados, avaliações críticas ou sumários realizados por peritos, tendo em conta as alterações requeridas;

e) Referência a outros pedidos de alteração maior da mesma autorização já apresentados ou a apresentar, sem prejuízo do disposto no número seguinte;

f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;

g) No caso de alterações relacionadas com questões de segurança, uma proposta justificada de prazo para a implementação das mesmas.

2 - Se uma alteração maior implicar outras alterações maiores da mesma autorização, os vários pedidos podem ser cumulados, descrevendo-se a relação existente entre as várias alterações requeridas, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

3 - Sem prejuízo do disposto nos números seguintes, o INFARMED decide cada pedido no prazo de sessenta dias, que pode ser prorrogado por mais trinta dias, no caso de modificações ou alargamento das indicações terapêuticas e caso se justifique.

4 - Até à decisão, o INFARMED pode ordenar ao requerente a prestação de informações complementares, em prazo para o efeito fixado, ficando suspensos os prazos de decisão até à recepção das informações solicitadas.

5 - A decisão do INFARMED sobre o pedido de alteração é notificada ao requerente, acompanhada, no caso de indeferimento, dos respectivos fundamentos.

Artigo 37.º

Transferência

1 - Os pedidos de transferência de titular de uma autorização de introdução no mercado são apresentados ao INFARMED, o qual decide no prazo de 60 dias, contados da data da apresentação de requerimento válido.

2 - O requerimento é apresentado pelo titular da autorização, instruído com os seguintes elementos:

a) Nome do medicamento a que a transferência se refere, número ou números de registro da autorização e datas da respectiva concessão;

b) Identificação, incluindo sede ou residência, do titular da autorização e da pessoa em favor da qual a transferência deve ser efetuada;

c) Proposta comum das pessoas referidas na alínea anterior, relativamente à data a partir da qual a transferência deve produzir efeitos, se autorizada;

d) Documento comprovativo de que o processo relativo ao medicamento em questão, devidamente atualizado e completo, foi ou será colocado à disposição da pessoa a favor de quem a transferência deve ser efetuada;

e) Resumo das características do medicamento, projeto de acondicionamento primário, de embalagem e de folheto informativo, com os elementos referentes à pessoa em favor da qual a transferência deve ser efetuada;

f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;

g) Certidão, certificado ou outros documentos comprovativos da posse, pela pessoa em favor de quem a transferência deve ser efetuada, das habilitações e da competência e experiência exigidas por lei ao titular de uma autorização de introdução no mercado;

h) Documento que identifique o responsável pela farmacovigilância, acompanhado do respectivo curriculum vitae, morada e números de contato telefónico e eletrónico;

i) Documento identificando o departamento científico responsável pela informação relativa ao medicamento, acompanhado do currículo do respectivo responsável, morada e números de contato telefónico e eletrónico.

3 - Os documentos referidos nas alíneas c), d), g) a i) do número anterior são assinados pelo requerente e pela pessoa em favor de quem se efetua a transferência.

4 - Em cada requerimento só pode ser solicitada autorização para uma única transferência, a qual deve ser indeferida sempre que ocorra uma das seguintes situações:

a) O requerimento não seja apresentado em conformidade com o disposto nos números anteriores;

b) A pessoa em favor da qual a transferência deva ser efetuada não esteja estabelecida num Estado membro.

Artigo 38.º

Alterações provisórias por motivos de saúde pública

No caso de pandemia relacionada com um vírus, desde que devidamente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde, ou no quadro da rede de vigilância epidemiológica e de controlo das doenças transmissíveis na Comunidade Européia, instituída pela Decisão n.º 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Setembro, o INFARMED pode, a título excepcional e temporário, tomar uma decisão provisória relativa a um pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado, sem prejuízo da apresentação de dados completos relativos à segurança e eficácia clínicas do medicamento e da aplicação paralela do procedimento previsto no presente decreto-lei.

Artigo 39.º

Medidas urgentes de segurança

1 - Em caso de risco para a saúde pública, o titular de uma autorização de introdução no mercado adota as medidas urgentes de segurança, devendo comunicá-las imediata e previamente ao INFARMED, para os efeitos previstos no número seguinte.

2 - No prazo de vinte e quatro horas após a comunicação e antes da implementação das medidas pelo titular da autorização, o INFARMED pode:

- a) Decidir impedir a adoção das medidas urgentes de segurança;
- b) Determinar as formas de implementação das medidas urgentes de segurança, em articulação com o titular da autorização.

3 - O INFARMED pode ainda adotar, nos termos da lei, as medidas urgentes de segurança ou outras medidas que se mostrem necessárias para a defesa e garantia da saúde pública.

4 - O disposto nos números anteriores não prejudica a obrigação de apresentação, pelo titular da autorização, no prazo de quinze dias após o início da implementação das medidas urgentes de segurança, da notificação prevista nos artigos 34.º ou 36.º, devidamente instruída.

5 - As notificações previstas nos n.ºs 1 e 2 são feitas por via eletrónica ou por telecópia, em termos a definir pelo INFARMED.

SECÇÃO II

Procedimento de reconhecimento mútuo

Artigo 40.º

Objecto e âmbito de aplicação

A presente secção aplica-se aos pedidos apresentados perante o INFARMED com vista ao:

- a) Reconhecimento noutro Estado membro de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento concedida em Portugal;
- b) Reconhecimento em Portugal de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento concedida noutro Estado membro.

Artigo 41.º

Requerimento e instrução

1 - O requerimento apresentado ao abrigo da presente secção é instruído com os seguintes elementos:

a) A indicação de que o INFARMED assumirá a qualidade de Estado membro de referência, no caso previsto na alínea a) do artigo anterior, ou a indicação do Estado membro de referência, responsável pela elaboração do relatório de avaliação, no caso previsto na alínea b) do artigo anterior;

b) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 15.º e 18.º, bem como, consoante os casos, nos artigos 19.º a 22.º, podendo o INFARMED autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas, nos termos definidos em regulamento por si adotado;

c) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previsto no artigo seguinte, sempre que aplicável.

2 - São correspondentemente aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes dos artigos 15.º e 16.º

Artigo 42.º

Estado membro de referência

1 - O INFARMED atua na qualidade de Estado membro de referência quando a primeira autorização do medicamento objeto do procedimento de reconhecimento mútuo tiver sido concedida em Portugal.

2 - Quando atue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação ou, caso este já exista e se mostre necessário, uma sua versão atualizada, no prazo de noventa dias, contados da data da recepção de um pedido válido.

3 - O relatório de avaliação, ou a sua atualização, é transmitido ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos, acompanhado dos projectos de resumo das características do medicamento, de rotulagem e de folheto informativo.

4 - Caso os restantes Estados membros envolvidos, no prazo de noventa dias contados da notificação prevista no número anterior, aprovem os documentos aí referidos e notifiquem a aprovação ao INFARMED, este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

Artigo 43.º

Estado membro envolvido

1 - Quando não atue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED aprova, no prazo de noventa dias após a respectiva recepção, o relatório e os projetos referidos no n.º 3 do artigo anterior, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência, e comunica o fato ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.

2 - Caso o Estado membro de referência haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o INFARMED adota, no prazo de trinta dias e em conformidade com os elementos a que se refere o n.º 3 do artigo anterior, a decisão de autorização.

Artigo 44.º

Parecer desfavorável

1 - O INFARMED emite, no prazo referido, consoante os casos, no n.º 2 do artigo 42º ou no n.º 1 do artigo anterior, parecer desfavorável à aprovação dos documentos a que se refere o n.º 3 do artigo 42º, caso considere existir um potencial risco grave para a saúde pública.

2 - O parecer é notificado ao Estado membro de referência, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando atue como Estado membro de referência, ao grupo de coordenação a quem compete examinar questões relativas à autorização de introdução no mercado de um medicamento em dois ou mais Estados membros.

Artigo 45.º

Arbitragem

1 - Pode ser pedida a intervenção do Comitê dos Medicamentos para Uso Humano da Agência, (CHMP), sempre que ocorra uma das seguintes situações:

a) Na sequência do parecer previsto no artigo anterior, o acordo entre os Estados membros envolvidos não for alcançado no seio do grupo de coordenação, no prazo de 60 dias;

b) O interesse comunitário o justifique;

c) Se verifique um dos casos previstos no n.º 3 do artigo 46.º

2 - A intervenção do CHMP pode igualmente ser pedida caso os Estados membros adotem decisões divergentes relativamente à autorização, suspensão ou revogação de autorização relativa a um medicamento, ou antes da adoção de qualquer decisão de alteração dos termos de uma autorização, nomeadamente por razões de farmacovigilância.

3 - A intervenção do CHMP pode ser requerida pela Comissão Europeia, pelo INFARMED ou pelo requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

4 - A questão a submeter ao CHMP deve ser claramente definida, devendo o requerente e o titular da autorização de introdução no mercado, quando não hajam solicitado a intervenção do CHMP, ser devidamente informados.

5 - Os Estados membros e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado enviam ao CHMP toda a informação disponível relativamente ao assunto em questão.

6 - As regras de funcionamento e de procedimento aplicáveis ao CHMP são as definidas ao abrigo da legislação comunitária aplicável.

Artigo 46.º

Alteração da autorização de introdução no mercado

1 - Qualquer pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida pelo INFARMED ao abrigo da presente secção

deve ser apresentado pelo respectivo titular ao mesmo Instituto e às autoridades competentes dos Estados membros em que o medicamento esteja autorizado.

2 - Caso o INFARMED considere necessária, para a proteção da saúde pública, a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do disposto na presente secção ou a sua suspensão ou revogação, pode adotar uma ou ambas as medidas seguintes:

a) Submeter imediatamente a questão à Agência, para aplicação dos procedimentos previstos no artigo 45.º;

b) Suspender cautelarmente a autorização de introdução no mercado e a utilização do medicamento no território nacional, nos casos em que seja necessária uma ação urgente para proteger a saúde pública.

3 - A decisão prevista na alínea b) do número anterior, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada, o mais tardar até ao termo do primeiro dia útil seguinte, à Comissão Europeia e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Aos pedidos de alteração previstos no presente artigo aplica-se o disposto no Regulamento (CE) n.º 1084/2003, da Comissão, de 3 de Junho de 2003.

SECÇÃO III

Procedimento descentralizado

Artigo 47.º

Objecto e âmbito de aplicação

A presente secção aplica-se aos pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados perante o INFARMED com a indicação da apresentação em simultâneo de igual pedido noutra ou noutros Estados membros.

Artigo 48.º

Requerimento e instrução

1 - O requerimento apresentado ao abrigo da presente secção é instruído com os seguintes elementos:

- a) *A lista dos Estados membros envolvidos;*
- b) *A indicação do Estado membro de referência, responsável pela elaboração do relatório de avaliação;*
- c) *Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 15.º e 18.º, bem como, consoante os casos, nos artigos 19.º a 22.º, podendo o INFARMED autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas, nos termos definidos em regulamento por si adotado;*
- d) *Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previsto no artigo seguinte e dos projetos de resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, sempre que aplicável, ou que lhe sejam solicitados.*

2 - São correspondentemente aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes dos artigos 15.º e 16.º

Artigo 49.º

Estado membro de referência

1 - O INFARMED atua na qualidade de Estado membro de referência quando o requerente o solicitar.

2 - Quando atuar na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação no prazo de cento e vinte dias, a contar da recepção de um pedido válido, bem como os projetos de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.

3 - Os elementos referidos no número anterior são transmitidos ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Caso os restantes Estados membros, no prazo de noventa dias contados da notificação prevista no número anterior, aproveem os documentos referidos no n.º 2 e notifiquem a aprovação ao INFARMED, este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

Artigo 50.º

Estado membro envolvido

1 - Quando não atue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED aprova, no prazo de noventa dias após a respectiva recepção, o relatório e os projetos referidos no n.º 2 do artigo anterior, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência, e comunica o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.

2 - Caso o Estado membro de referência haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o INFARMED decide, no prazo de trinta dias, em conformidade com os elementos a que se refere o n.º 2 do artigo anterior.

Artigo 51.º

Parecer desfavorável

1 - O INFARMED emite, nos prazos referidos, consoante os casos, no n.º 1 do artigo anterior e no n.º 2 do artigo 49.º, parecer desfavorável à aprovação dos projetos de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, caso considere existir um potencial risco grave para a saúde pública.

2 - O parecer é notificado ao Estado membro de referência, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando atue como Estado membro de referência, ao grupo de coordenação.

Artigo 52.º

Arbitragem

1 - Pode ser pedida a intervenção do CHMP em qualquer dos casos seguintes:

a) Na sequência do parecer previsto no artigo anterior, o acordo entre os Estados membros a que o pedido diga respeito não for alcançado no seio do grupo de coordenação, no prazo de 60 dias;

b) O interesse comunitário o justifique;

c) Se verifique um dos casos previstos no n.º 3 do artigo seguinte.

2 - A intervenção do CHMP pode igualmente ser pedida caso os Estados membros adotem decisões divergentes relativamente à autorização, suspensão ou revogação de autorização relativa a um medicamento.

3 - A intervenção do CHMP pode ser requerida pela Comissão Europeia, pelo INFARMED ou pelo requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

4 - A questão a submeter ao CHMP deve ser claramente definida, devendo o requerente e o titular da autorização de introdução no mercado, quando não hajam solicitado a intervenção do CHMP, ser devidamente informados.

5 - Os Estados membros e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado enviam ao CHMP toda a informação disponível relativamente ao assunto em questão.

6 - As regras de funcionamento e de procedimento aplicáveis ao CHMP são as definidas ao abrigo da legislação comunitária aplicável.

SECÇÃO IV

Procedimento comunitário centralizado

Artigo 54.º

Disposições aplicáveis

* Vide item 12. Requisitos para a Submissão de Registro subitem 12.4
INFARMED – Portugal (EMA)

ANEXO C - PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE UM MEDICAMENTO NUM ESTADO MEMBRO DA UNIÃO EUROPEIA

(Decreto-Lei Nº 176/2006 – Anexo I).

Este procedimento está descrito para Portugal, porém todos os estados membros seguem aproximadamente o mesmo procedimento. Note que o DTC é via de regra.

“ANEXO I

Normas e protocolos analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos Introdução e princípios gerais.

(1) Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em três partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às diretrizes e instruções aprovadas pelo INFARMED e às diretrizes publicadas pela Comissão Europeia nas Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia, Volume 2 B - Informações aos Requerentes, Medicamentos para uso humano. Apresentação e conteúdo do dossiê, Documento Técnico Comum (DTC).

(2) Os referidos elementos e documentos devem ser apresentados em cinco módulos: o Módulo 1 fornece dados administrativos específicos; o Módulo 2 fornece resumos de qualidade, não clínicos e clínicos, o Módulo 3 presta informações químicas, farmacêuticas e biológicas, o Módulo 4 apresenta relatórios não clínicos e o Módulo 5 apresenta relatórios de estudos clínicos. Esta apresentação implementa um formato comum para todas as regiões ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (Comunidade Europeia, Estados Unidos da América e Japão). Estes cinco módulos devem ser apresentados em conformidade estrita com o formato, conteúdo e sistema de numeração delineados em pormenor no volume 2 B das Informações aos Requerentes acima referido.

(3) A apresentação do DTC da Comunidade Europeia é aplicável a todos os tipos de pedidos de autorização de introdução no mercado independentemente

do procedimento a aplicar (ou seja, centralizado, de reconhecimento mútuo ou nacional) e do fato de serem pedidos de autorização completos ou abreviados. É também aplicável a todos os tipos de produtos, incluindo novas entidades químicas (NEQ), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos derivados do plasma, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc.

(4) Ao constituírem o dossiê de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às diretrizes e instruções aprovadas pelo INFARMED e às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, adotadas pelo Comitê das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e publicadas pela Agência e as outras normas farmacêuticas comunitárias – publicadas pela Comissão Europeia nos vários volumes das Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia - ou nacionais.

(5) No que respeita aos aspectos relacionados com a qualidade (química, farmacêutica e biológica) incluídos no dossiê, são aplicáveis todas as monografias, incluindo monografias e capítulos gerais da Farmacopéia Portuguesa e da Europeia.

(6) O processo de fabrico deve respeitar os requisitos relativos às boas práticas de fabrico constantes de legislação especial e os princípios e «guia das boas práticas de fabrico» publicadas pela Comissão no volume 4 das Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia.

(7) Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis.

Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos relevantes respeitantes a estudos ou ensaios farmacotológicos ou clínicos incompletos ou interrompidos relativos ao medicamento e/ou a ensaios completos relativos a indicações terapêuticas não abrangidas pelo pedido.

(8) Todos os ensaios clínicos efetuados no território nacional devem respeitar os requisitos da lei. Para que sejam tidos em consideração durante a avaliação de um pedido, os ensaios clínicos efetuados fora da Comunidade Europeia e respeitantes a medicamentos destinados a serem utilizados na Comunidade Europeia serão concebidos, implementados e notificados, no que respeita à boa prática clínica e aos princípios éticos, com base em princípios equivalentes aos dispostos na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Devem ser

realizados em conformidade com os princípios éticos refletidos, por exemplo, na Declaração de Helsinque.

(9) Os estudos não clínicos (farmacotoxicológicos) devem ser realizados em conformidade com as disposições relacionadas com as boas práticas de laboratório estabelecidas no Decreto-Lei n.º 99/2000, de 30 de Maio, respeitante à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação aos ensaios sobre as substâncias químicas e no Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de Maio, relativo à inspeção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL).

(10) Os ensaios realizados com animais devem decorrer em conformidade com o disposto na legislação nacional e comunitária aplicável e respeitante à proteção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos.

(11) De forma a controlar a avaliação benefício/risco, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância. Assim que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, qualquer alteração dos dados do dossiê deve ser apresentada às autoridades competentes de acordo com os requisitos dos Regulamentos (CE) n.º 1084/2003 ou (CE) n.º 1085/2003 da Comissão ou, se relevante, em conformidade com as disposições nacionais, bem como com os requisitos do volume 9 da publicação da Comissão Europeia Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia.

O presente anexo divide-se em quatro partes distintas:

- A Parte I descreve o formato do pedido de autorização, o resumo das características do medicamento, a rotulagem, o folheto informativo e os requisitos de apresentação para pedidos normalizados (módulos 1 a 5);

- A Parte II prevê uma derrogação para «pedidos específicos», ou seja, medicamentos de uso clínico bem estabelecido, medicamentos essencialmente similares, associações fixas, medicamentos biológicos similares, pedidos em circunstâncias excepcionais e pedidos mistos (pedidos em parte bibliográficos e em parte baseados em estudos próprios);

- A Parte III trata os «requisitos para pedidos particulares» relativos a

medicamentos biológicos (arquivo mestre do plasma; arquivo mestre do antígeno da vacina), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos homeopáticos, medicamentos à base de plantas e medicamentos órfãos;

- A Parte IV trata os «medicamentos de terapia avançada» e diz respeito a requisitos específicos para medicamentos de terapia gênica (utilizando o sistema autólogo ou halogênico humano, ou o sistema xenogênico), medicamentos de terapia celular, quer de origem humana, quer de origem animal, e medicamentos de xenotransplantação.

PARTE I

Requisitos normalizados para os dossiês de autorização de introdução no mercado

1 - Módulo 1:

Informações administrativas.

1.1 - Índice.

Deve ser apresentado um índice exaustivo dos módulos 1 a 5 do dossiê de autorização de introdução no mercado.

1.2 - Formulário do pedido.

O medicamento objeto de pedido deve ser identificado através da respectivo nome e da designação da ou das substâncias ativas, bem como da forma farmacêutica, do modo de administração, da dosagem e da apresentação final, incluindo a embalagem.

Deve indicar-se o nome e endereço do requerente, bem como dos fabricantes, e das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico (incluindo do fabricante do produto acabado e do ou dos fabricantes da ou das substâncias ativas) e, quando relevante o nome e o endereço do importador.

O requerente deve identificar o tipo de pedido e indicar, se aplicável, quais as amostras que são também fornecidas.

Em anexo às informações administrativas, devem ser entregues cópias da autorização de fabrico, tal como disposto no presente diploma, juntamente com a lista de países em que a autorização foi concedida, cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o disposto no artigo 15.º, e

na forma em que foram aprovados, e a lista dos países em que foi apresentado o pedido.

Tal como destacado no formulário, os requerentes fornecerão, inter alia, informações pormenorizadas sobre o medicamento objecto do pedido, o fundamento jurídico do pedido, o titular da autorização de introdução no mercado e o ou os fabricantes propostos, informações sobre o estatuto de medicamento órfão, os pareceres científicos e o programa de desenvolvimento pediátrico.

1.3 - Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.

1.3.1 - Resumo das características do medicamento.

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o disposto no artigo 19.º

1.3.2 - Rotulagem e folheto informativo.

É fornecida uma proposta para o texto da rotulagem do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário, bem como do folheto informativo. Estes textos devem ser redigidos de acordo com todos os pontos obrigatórios para a rotulagem dos medicamentos para uso humano e ao folheto informativo.

1.3.3 - Projetos de embalagem e amostras.

O requerente deve fornecer amostras ou projetos do acondicionamento primário e secundário, dos rótulos e do folheto informativo do medicamento em questão.

1.3.4 - Resumo das características do medicamento já aprovado.

Às informações administrativas do formulário do pedido devem ser anexadas cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o disposto no presente diploma, na forma em que foram aprovados, quando aplicável, bem como uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

1.4 - Informações sobre os peritos.

Em conformidade com o disposto no presente diploma, os peritos devem fornecer relatórios detalhados das suas observações sobre os documentos e os elementos específicos que constituem o dossiê de autorização de introdução no mercado, nomeadamente, sobre os módulos 3, 4 e 5 (documentação química,

farmacêutica e biológica, documentação não clínica e documentação clínica, respectivamente). Os peritos devem tratar os pontos críticos relacionados com a qualidade do medicamento e dos estudos efetuados em animais e em seres humanos, bem como realçar todos os dados relevantes para a avaliação.

Para preencher estes requisitos deve fornecer-se um resumo geral da qualidade, uma síntese não clínica (dados de estudos realizados com animais) e uma síntese clínica que deve ser introduzida no módulo 2 do dossiê do pedido de autorização de introdução no mercado. No módulo 1, deve ser apresentada uma declaração assinada pelos peritos, bem como uma descrição sucinta das respectivas habilitações académicas, formação e experiência profissional. Os peritos terão qualificações técnicas ou profissionais adequadas. Deve ser declarada a relação profissional entre o perito e o requerente.

De acordo com as respectivas qualificações, os peritos devem:

- Proceder aos trabalhos próprios da sua disciplina (análise, farmacologia e ciências experimentais análogas, clínica) e descrever objetivamente os resultados obtidos (quantitativos e qualitativos);

- Descrever as verificações realizadas, nomeadamente informando o que se mostrar necessário do ponto de vista do analista (se o medicamento está de acordo com a composição declarada, concretizando integralmente os métodos de controlo utilizados pelo fabricante), do farmacologista ou especialista com competência experimental análoga (toxicidade e propriedades farmacológicas verificadas) ou do clínico (nível de tolerância do medicamento, posologia aconselhada, correspondência entre informações do requerente e os efeitos nas pessoas, contra-indicações e reações adversas);

- Justificar o eventual recurso à bibliografia científica detalhada.

1.5 - Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos.

Os requisitos específicos para os diferentes tipos de pedidos são tratados na parte II do presente anexo.

1.6 - Avaliação do risco ambiental.

Quando aplicável, os pedidos de autorização de introdução no mercado devem incluir uma apreciação global da avaliação do risco com a indicação dos riscos possíveis para o ambiente causados pela utilização e/ou eliminação do

medicamento e propor disposições de rotulagem adequadas. Deve ser abordado o risco ambiental associado à libertação de medicamentos contendo ou que consistam em OGM (organismos geneticamente modificados), na acepção do artigo 2º do Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de Abril que transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva nº 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Março de 2001 relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva nº 90/220/CEE do Conselho.

A informação relativa ao risco ambiental deve ser apresentada como apêndice ao módulo 1.

A informação deve ser apresentada de acordo com as disposições do Decreto-Lei nº72/2003, de 10 de Abril, tendo em conta os documentos de orientação publicados, pela Comissão Europeia no que respeita à aplicação da referida diretiva, ou pelo Governo.

A informação é constituída por:

- Uma introdução;

- Uma cópia de quaisquer consentimentos escritos para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para efeitos de investigação e de desenvolvimento, em conformidade com o capítulo II do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril;

- A informação solicitada nos anexos II a IV do Decreto-Lei nº72/2003, de 10 de Abril, incluindo os métodos de detecção e de identificação, bem como, o código único dos OGM, e qualquer informação adicional sobre os OGM ou o medicamento em causa para avaliar o risco ambiental;

- Um relatório sobre a avaliação dos risco ambiental (ARA) preparado com base na informação especificada nos anexos III e IV do Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de Abril e em conformidade com o anexo II do mesmo diploma;

- Tendo em consideração a supracitada informação e a ARA, uma conclusão que proponha uma estratégia adequada de gestão do risco que inclua, no que toca ao OGM ou medicamento em causa, um plano de vigilância pós-comercialização no mercado e a identificação de qualquer particularidade que deva constar no resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo;

- Medidas adequadas para informação ao público.

- Deve incluir-se a data e a assinatura do autor, as habilitações académicas, a formação e a experiência profissional do mesmo, bem como, uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

2 - Módulo 2:

Resumos.

Este módulo visa resumir os dados químicos, farmacêuticos e biológicos, os dados não clínicos e os dados clínicos apresentados nos módulos 3, 4 e 5 do dossiê de autorização de introdução no mercado, e fornecer os relatórios ou as sínteses descritos no artigo 16.º do presente diploma.

Os pontos críticos serão abordados e analisados. Serão fornecidos resumos factuais, inclusivamente sob a forma de tabelas. Dos relatórios devem constar referências às tabelas ou à informação contida na documentação principal apresentada no módulo 3 (documentação química, farmacêutica e biológica), no módulo 4 (documentação não clínica) e no módulo 5 (documentação clínica).

A informação contida no módulo 2 deve ser apresentada de acordo com o formato, o conteúdo e o sistema de numeração indicados no volume 2 das Informações aos Requerentes. As sínteses e os resumos devem respeitar os princípios e requisitos básicos como a seguir se indica:

2.1 - Índice geral.

O módulo 2 deve conter um índice da documentação científica apresentada nos módulos 2 a 5.

2.2 - Introdução.

Deve ser fornecida informação sobre o grupo farmacológico, o modo de acção e o uso clínico proposto do medicamento para o qual se solicitou uma autorização de introdução no mercado.

2.3 - Resumo geral da qualidade.

Uma revisão da informação relacionada com os dados químicos, farmacêuticos e biológicos deve ser fornecida no resumo geral da qualidade. Devem ser salientados os parâmetros críticos fundamentais e questões relacionados com a qualidade, e deve ser dada uma justificação nos casos em que as normas orientadoras correspondentes não tenham sido seguidas. Este documento deve

atender ao âmbito e às linhas gerais dos correspondentes dados pormenorizados, apresentados no módulo 3.

2.4 - Síntese não clínica.

É necessária uma apreciação integrada e crítica da avaliação não clínica do medicamento em animais/in vitro. Incluir-se-á a argumentação e a justificação da estratégia de ensaio e de qualquer desvio às normas orientadoras correspondentes.

Excetua-se o caso dos medicamentos biológicos, em que uma avaliação das impurezas e dos produtos de degradação deve ser incluída juntamente com os seus potenciais efeitos farmacológicos e tóxicos. Devem ser discutidas as implicações de quaisquer diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impureza entre o composto utilizado nos estudos não clínicos e o medicamento a introduzir no mercado.

No caso dos medicamento biológicos, deve ser avaliada a comparação entre o material utilizado nos estudos não clínicos e clínicos e o medicamento a introduzir no mercado.

Qualquer excipiente novo deve ser sujeito a uma avaliação de segurança específica.

Devem ser definidas as características do medicamento, tal como demonstradas pelos estudos não clínicos, e discutidas as implicações das conclusões quanto à segurança do medicamento para a utilização clínica no homem.

2.5 - Síntese clínica.

A síntese clínica pretende fornecer uma análise crítica dos dados clínicos incluídos no resumo clínico e no módulo 5. Deve ser indicada a abordagem a adoptar em termos do desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo a concepção do estudo crítico, as decisões relacionadas com os estudos e os resultados dos mesmos.

Deve ser fornecida uma síntese sucinta das conclusões clínicas, incluindo as limitações mais importantes, bem como, uma avaliação dos benefícios e dos riscos, baseada nessas conclusões. Deve ser apresentada uma interpretação do modo como as conclusões em matéria de eficácia e de segurança suportam as indicações e as doses propostas e uma avaliação em como o resumo das

características do medicamento e outras abordagens poderão otimizar os benefícios e gerir os riscos.

Devem ser explicados os aspectos de eficácia e de segurança encontrados no desenvolvimento e as questões por resolver.

2.6 - Resumo não clínico.

Os resultados dos estudos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos efetuados em animais/in vitro serão facultados em resumos factuais descritivos e em tabelas que serão apresentados pela seguinte ordem:

- Introdução;*
- Resumo descritivo farmacológico;*
- Resumo farmacológico em forma tabelar;*
- Resumo descritivo farmacocinético;*
- Resumo farmacocinético em forma tabelar;*
- Resumo descritivo toxicológico;*
- Resumo toxicológico em forma tabelar.*

2.7 - Resumo clínico.

Deve ser apresentado um resumo factual pormenorizado da informação clínica sobre o medicamento incluído no módulo 5, contendo os resultados de todos os estudos bio-farmacêuticos, de estudos farmacológicos clínicos e de estudos de eficácia e de segurança clínicas. É necessária uma sinopse de cada estudo.

As informações clínicas resumidas serão apresentadas pela seguinte ordem:

- Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos associados;*
- Resumo dos estudos farmacológicos clínicos;*
- Resumo da eficácia clínica;*
- Resumo da segurança clínica;*
- Sinopses de estudos individuais.*

3 - Módulo 3:

Informações química, farmacêutica e biológica relativas aos medicamentos que contêm substâncias ativas químicas e/ou biológicas.

3.1 - Formato e apresentação.

O esboço geral do módulo 3 é o seguinte:

- Índice;*
- Conjunto dos dados;*
- Substância ativa.*

Informações gerais:

- Nomenclatura;*
- Estrutura;*
- Propriedades gerais.*

Fabrico:

- Fabricante(s);*
- Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo;*
- Controlo das matérias-primas;*
- Controlos das fases críticas e das fases intermédias;*
- Validação e/ou avaliação do processo;*
- Desenvolvimento do processo de fabrico.*

Caracterização:

- Elucidação da estrutura e outras características;*
- Impurezas.*

Controlo da substância ativa:

- Especificação;*
- Procedimentos analíticos;*
- Validação dos procedimentos analíticos;*
- Boletins de análise;*
- Justificação da especificação.*

Substâncias ou preparações de referência.

Sistema de fecho do acondicionamento primário.

Estabilidade:

- Resumo e conclusões quanto à estabilidade;*

– *Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade;*

– *Dados de estabilidade.*

– *Produto acabado.*

Descrição e composição do medicamento.

Desenvolvimento farmacêutico:

- *Componentes do medicamento;*

- *Substância ativa;*

- *Excipientes.*

- *Medicamento:*

- *Desenvolvimento da formulação;*

- *Sobrecarga no fabrico;*

- *Propriedades físico-químicas e biológicas;*

- *Desenvolvimento do processo de fabrico;*

- *Sistema de fecho do acondicionamento primário;*

- *Propriedades microbiológicas;*

- *Compatibilidade.*

Fabrico:

- *Fabricante(s);*

- *Fórmula de fabrico;*

- *Descrição do processo de fabrico e dos controles em processo;*

- *Controles das fases críticas e das fases intermédias;*

- *Avaliação e/ou Validação do processo.*

Controlo dos excipientes:

- *Especificações;*

- *Procedimentos analíticos;*

- *Validação dos procedimentos analíticos;*

- *Justificação das especificações;*

- *Excipientes de origem humana ou animal;*

- *Excipientes novos.*

Controlo do produto acabado:

- *Especificação(ões);*
- *Procedimentos analíticos;*
- *Validação dos procedimentos analíticos;*
- *Boletins de análise;*
- *Perfil de impurezas;*
- *Justificação da(s) especificação(ões).*

Substâncias ou preparações de referência.

Sistema de fecho do acondicionamento primário.

Estabilidade:

- *Resumo e conclusão quanto à estabilidade;*
- *Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade;*
- *Dados à de estabilidade;*
- *Apêndices;*
- *Instalações e equipamento (apenas medicamentos biológicos);*
- *Avaliação da segurança dos agentes adventícios;*
- *Excipientes;*
- *Informações adicionais para a Comunidade Européia;*
- *Esquema do processo de validação do medicamento;*
- *Dispositivo médico;*
- *Certificado ou certificados de conformidade;*
- *Medicamentos que contêm ou utilizam no respectivo processo de fabrico substâncias de origem animal e/ou humana (procedimento EET);*
- *Referências bibliográficas.*

3.2 - Conteúdo: princípios e requisitos básicos:

(1) Os dados químicos, farmacêuticos e biológicos a apresentar relativamente à ou às substâncias ativas e ao produto acabado devem incluir toda a

informação relevante sobre o desenvolvimento, o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, as operações e os requisitos de controlo da qualidade, a estabilidade, bem como a descrição da composição e da apresentação do produto acabado.

(2) Devem ser apresentados dois conjuntos principais de informações relacionados com a ou as substâncias ativas e com o produto acabado, respectivamente.

(3) Este módulo deve fornecer, além disso, informações detalhadas sobre as substâncias de base, as matérias-primas utilizadas durante as operações de fabrico da ou das substâncias ativas e sobre os excipientes incorporados na formulação do produto acabado.

(4) Todos os procedimentos e métodos utilizados para o fabrico e controlo da substância ativa e do produto acabado devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efetuados a pedido da autoridade competente. Todos os procedimentos analíticos devem corresponder ao estado atual do progresso científico e ter sido objeto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da Farmacopéia Européia, a referida descrição é substituída pela correspondente referência detalhada à ou às monografias e aos capítulos gerais.

(5) As monografias da Farmacopéia Européia são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas que dela constem. No que se refere a outras substâncias, é exigida a observância da Farmacopéia Portuguesa. No entanto, quando uma substância constante da Farmacopéia Européia ou da Farmacopéia Portuguesa tiver sido preparada através de um método passível de deixar impurezas não controladas pela monografia da farmacopéia, estas impurezas e os respectivos limites máximos de tolerância devem ser declarados, e o procedimento de análise adequado, deve ser descrito. No caso de uma especificação incluída numa monografia da Farmacopéia Européia ou da Farmacopéia Portuguesa ser insuficiente para assegurar a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopéia em causa. O titular da

autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopéia os pormenores sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

No caso dos procedimentos analíticos incluídos na Farmacopéia Européia, esta descrição deve ser substituída em cada secção relevante pela correspondente referência pormenorizada à ou às monografias e ao ou aos capítulos gerais.

(6) Caso as substâncias de base e as matérias-primas, a ou as substâncias ativas ou os excipientes não se encontrem descritos nem na Farmacopéia Européia nem na farmacopéia de um dos Estados membros, pode ser aceite a observância da monografia constante de uma farmacopéia de um país terceiro. Nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia acompanhada pela validação dos procedimentos analíticos constantes da mesma, bem como, se adequado, da respectiva tradução.

(7) Quando a substância ativa e ou a matéria-prima e a substância de base ou o excipiente ou excipientes forem objeto de uma monografia da Farmacopéia Européia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade que, concedido pela Direção Européia de Qualidade dos Medicamentos, deve ser apresentado na secção correspondente deste módulo. Os referidos certificados de conformidade da monografia da Farmacopéia Européia são considerados como substitutos dos dados relevantes das secções correspondentes descritas neste módulo. O fabricante garantirá por escrito ao requerente que o processo de fabrico não foi modificado desde a concessão do certificado de conformidade pela Direção a Européia de Qualidade dos Medicamentos.

(8) No caso de uma substância ativa bem definida, o seu fabricante ou requerente pode tomar medidas para que:

(i) a descrição pormenorizada do processo de fabrico;

(ii) o controlo da qualidade durante o fabrico; e

(iii) a validação do processo, constem de um documento separado, denominado dossiê principal da substância ativa, enviado diretamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância.

Nesse caso, o fabricante deve, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este possa responsabilizar-se pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a tal alteração; estes documentos e elementos serão também fornecidos ao requerente quando digam respeito à parte aberta do dossiê principal.

(9) *Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais (substâncias de origem ruminante): em cada fase do processo de fabrico, o requerente deve demonstrar a conformidade das substâncias utilizadas com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão Europeia no Jornal Oficial da União Europeia.*

A demonstração da conformidade com a referida Norma Orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente da Farmacopéia Europeia concedida pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem esta conformidade.

(10) *No caso dos agentes adventícios, deve ser fornecida informação que avalie o risco relativamente à contaminação potencial com estes agentes, sejam eles não virais ou virais, como disposto nas normas orientadoras relevantes, bem como na monografia geral e no capítulo geral da Farmacopéia Europeia pertinentes.*

(11) *Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais susceptíveis de serem utilizados em qualquer fase do processo de fabrico e nas operações de controlo do medicamento devem ser descritos com o pormenor adequado.*

(12) *Quando aplicável e se necessário, é aposta a marcação CE requerida pela legislação comunitária em matéria de dispositivos médicos.*

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

3.2.1 - Substância(s) ativa(s).

3.2.1.1 - *Informações gerais e informações relacionadas com as substâncias de base e as matérias-primas.*

a) *Devem ser fornecidas informações sobre a nomenclatura da substância ativa, incluindo a denominação comum, o nome da Farmacopéia Européia, se relevante, e o ou os nomes químicos.*

Deve ser indicada a fórmula estrutural, incluindo a estereoquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a massa molecular relativa. No caso dos medicamentos biotecnológicos, se aplicável, deve ser também indicada a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa.

Deve ser fornecida uma lista das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa, incluindo a atividade biológica no caso dos medicamentos biológicos.

b) *Para efeitos do presente anexo, entende-se por substância de base todas as substâncias a partir dos quais a substância ativa é fabricada ou dos quais é extraída.*

No que respeita aos medicamentos biológicos, entende-se por substâncias de base todas as substâncias de origem biológica, como micro-organismos, órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal, células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana ou animal e construção biotecnológica celular (substratos celulares, sejam ou não recombinantes, incluindo as células primárias). Excluem-se desta definição as substâncias de origem biológica como aminoácidos, gelatina, derivados do sebo, amido, açúcares, heparinas e metabolitos secundários como antibióticos, vitaminas, purinas e pirimidinas.

Um medicamento biológico é um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica.

Entende-se por substância biológica uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respectivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos

imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tal como definidos no presente diploma, os medicamentos abrangidos pelos n^{os} 1 e 2 do anexo ao Regulamento (CE) n^o726/2004 e os medicamentos de terapia avançada definidos na parte IV do presente anexo.

Quaisquer outras substâncias utilizadas para o fabrico ou para a extração da ou das substâncias ativas, mas das quais esta(s) não é(são) diretamente derivada(s), como reagentes, meios de cultura, soro fetal de vitelo, aditivos e soluções-tampão envolvidas em cromatografia, etc., são denominadas matérias-primas.

3.2.1.2 - Processo de fabrico da ou das substâncias ativas.

a) A descrição do processo de fabrico da substância ativa representa o compromisso do requerente em fabricar a substância ativa. Para descrever adequadamente o processo de fabrico e os controlos do processo, deve ser fornecida informação adequada em conformidade com o estabelecido nas normas orientadoras publicadas pela Agência.

b) Devem ser indicadas todas as substâncias necessárias para fabricar a(s) substância(s) ativa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada substância. Deve ser fornecida informação sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações demonstrando que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

Deve ser elaborada uma lista das matérias-primas e devem ser também documentados os respectivos processos de controlo e a respectiva qualidade.

Deve indicar-se o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários e de cada local ou instalação de produção propostos, envolvidos no fabrico e nos ensaios.

c) No caso dos medicamentos biológicos, aplicam-se os seguintes requisitos adicionais.

A origem e o histórico das substâncias de base devem ser descritos e documentados.

No que respeita às medidas específicas para a prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais, o requerente deve demonstrar a conformidade da substância ativa com a Norma Orientadora sobre a Minimização do

Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão Europeia no Jornal Oficial da União Europeia.

Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se que as características celulares se mantiveram inalteradas na geração usada na produção e etapas subsequentes.

Os inóculos (lotes de sementes) primários, os bancos de células, a mistura de frações de soro ou plasma e outras substâncias de origem biológica, bem como, sempre que possível, os materiais de que derivam, devem ser analisados de forma a comprovar a ausência de agentes adventícios.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogênicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o respectivo processamento subsequente assegurar a sua eliminação e ou inativação, e o processo tiver sido validado.

Sempre que possível, a produção de vacinas deve ser feita a partir de um sistema de lote de inoculação (sementeira) e de bancos de células bem determinados. No que respeita às vacinas bacterianas e virais, as características do agente infeccioso devem ser demonstradas nas sementeiras. Além disso, no que respeita às vacinas vivas, a estabilidade das características de atenuação deve ser demonstrada no inóculo primário; caso tal não baste, as características de atenuação devem também ser demonstradas na fase de produção.

No que respeita aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, devem descrever-se e documentar-se a origem e os critérios e processos de colheita, transporte e conservação do material de base, de acordo com o disposto na parte III do presente anexo.

Deve descrever-se as instalações e o equipamento de fabrico.

d) Os ensaios e os critérios de aceitabilidade aplicados em todas as fases críticas, a informação sobre a qualidade e o controlo das fases intermédias e os estudos de validação e/ou avaliação do processo devem ser fornecidos conforme adequado.

e) Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogênicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o

respectivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e ou desativação, devendo este processo ser validado na secção que aborda a avaliação da segurança viral.

f) Quaisquer alterações significativas efetuadas no processo de fabrico durante o desenvolvimento e ou fabrico no local de fabrico da substância ativa devem ser descritas e discutidas.

3.2.1.3 - Caracterização da ou das substâncias ativas.

Devem ser fornecidos dados que salientem a estrutura e outras características da ou das substâncias ativas.

Devem ser facultadas informações para confirmação da estrutura da ou das substâncias ativas com base em quaisquer métodos físico-químicos e ou imunológico e/ou biológicos, bem como informações sobre impurezas.

3.2.1.4 - Controlo da ou das substâncias ativas.

Devem ser fornecidas informações sobre as especificações utilizadas para o controlo de rotina da ou das substâncias ativas, uma justificação para a escolha dessas especificações, os métodos de análise e a sua validação.

Devem ser apresentados os resultados do controlo efetuado em lotes individuais fabricados durante o desenvolvimento.

3.2.1.5 - Preparações ou substâncias de referência.

As preparações e as substâncias de referência devem ser identificados e descritos em pormenor. Quando relevante, deve ser utilizada substância de referência química e biológica da Farmacopéia Européia.

3.2.1.6 - Acondicionamento primário e sistema de fecho da substância ativa. Deve ser fornecida uma descrição do acondicionamento primário e do ou dos sistemas de fecho e as suas especificações.

3.2.1.7 - Estabilidade da ou das substâncias ativas.

a) Deve ser apresentado um resumo dos tipos de estudos efetuados, dos protocolos utilizados e dos resultados dos estudos.

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo as informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação destes procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado.

c) Devem ser apresentados o protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade.

3.2.2 - Produto acabado.

3.2.2.1 - Descrição e composição do produto acabado.

Deve ser apresentada uma descrição do produto acabado e da sua composição. As informações devem incluir a descrição da forma farmacêutica e da composição com todos os componentes do produto acabado, a sua quantidade por unidade e a função do ou dos componentes:

- Da substância(s) ativa(s);*
- Dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, corretivos do paladar, aromatizantes, etc., destinados a serem ingeridos ou administrados por outra via ao doente, que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos (cápsulas duras, cápsulas moles, cápsulas rectais, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos por película, etc.).*

Estas informações devem ser completadas por quaisquer outros dados relevantes relativos ao acondicionamento primário e, caso aplicável, ao respectivo modo de fecho, bem como, por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento irá ser utilizado ou administrado e que devem ser fornecidos junto com o medicamento.

Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea a) do nº 2 do artigo 15º:

- No que respeita às substâncias constantes da Farmacopéia Européia ou, caso dela não constem, da Farmacopéia Portuguesa, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopéia em questão;

- No que respeita a outras substâncias, a denominação comum ou, caso não exista, a denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

- No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Diretiva nº78/25/CEE do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração ou na Diretiva nº94/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Junho de 1994, relativa aos corantes para utilização nos generos alimentícios, transpostos para a ordem jurídica interna pelo Decreto-Lei nº 193/2000, de 18 de Agosto, com a última redação resultante do Decreto-Lei nº 166/2002, de 18 de Julho.

Por forma a especificar a «composição quantitativa» da ou das substâncias ativas do produto acabado, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de atividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume, de cada substância ativa.

As substâncias ativas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser designadas quantitativamente pela sua massa total e, se necessário ou relevante, da massa da fração ativa ou das frações da molécula.

No caso dos medicamentos que contenham uma substância ativa que é objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado em qualquer Estado membro pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância ativa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fração ativa ou das frações da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos autorizados subsequentemente nos Estados membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância ativa.

Devem ser especificadas as unidades de atividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas em termos moleculares. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de atividade biológica, deve utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de atividade biológica deve ser expressa para que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a atividade da substância, utilizando, se aplicável, as unidades da Farmacopeia Européia.

3.2.2.2 - Desenvolvimento farmacêutico.

Este capítulo deve ser dedicado à informação sobre os estudos de desenvolvimento efetuados para determinar se a apresentação, a formulação, o processo de fabrico, o sistema de fecho do acondicionamento primário, as propriedades microbiológicas e as instruções de uso são adequados para a utilização a que se destinam, especificada no dossiê de pedido de autorização de introdução no mercado.

Os estudos descritos neste capítulo são diferentes dos ensaios de controlo de rotina efetuados de acordo com as especificações. Os parâmetros críticos da formulação e as características do processo que possam influenciar a reprodutibilidade dos lotes, o desempenho e a qualidade do medicamento devem ser identificados e descritos. Outros dados de apoio, quando adequados, devem ser referenciados nos capítulos correspondentes do módulo 4 (relatórios dos estudos não clínicos) e no módulo 5 (relatórios dos estudos clínicos) do dossiê do pedido de autorização de introdução no mercado.

a) A compatibilidade da substância ativa com os excipientes, bem como, as características físico-químicas mais importantes da substância ativa que possam influenciar o desempenho do produto acabado ou a compatibilidade das diferentes substâncias ativas entre si, no caso de produtos em associação, devem ser documentadas;

b) A escolha dos excipientes, nomeadamente em relação às suas funções e concentração respectivas, deve ser documentada;

c) Deve ser fornecida uma descrição do desenvolvimento do produto acabado, tendo em consideração o modo e via de administração e a utilização propostos;

d) Deve ser justificada qualquer eventual sobrecarga no fabrico da(s) formulação(ões);

e) No que respeita às propriedades físico-químicas e biológicas, qualquer parâmetro relevante para o desempenho do produto acabado deve ser abordado e documentado;

f) Devem ser indicadas a seleção e optimização do processo de fabrico, bem como as diferenças entre o ou os processos de fabrico utilizados para produzir

lotes clínicos críticos e o processo utilizado para o fabrico do produto acabado proposto;

g) A adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizado para armazenamento, transporte e utilização do produto acabado deve ser documentada. Uma possível interação entre medicamento e acondicionamento primário pode ter de ser considerada;

h) As propriedades microbiológicas da forma farmacêutica em relação a produtos não estéreis e estéreis devem estar em conformidade com a Farmacopeia Européia e documentados tal como aí prescrito;

i) De forma a fornecer informações de apoio adequadas para a etiquetagem, a compatibilidade do produto acabado com o ou os solventes de reconstituição ou os dispositivos de dose deve ser documentada.

3.2.2.3 - Processo de fabrico do produto acabado.

a) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea g) do nº 2 do artigo 15º, deve ser redigida de forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

- A menção das diversas fases de fabrico, incluindo o processo de controlo e os critérios de aceitação correspondentes, por forma a que se possa apreciar se os processos empregues na obtenção da forma farmacêutica são susceptíveis de provocar uma alteração adversa dos componentes;

- No caso de fabrico contínuo, todas as informações detalhadas sobre as medidas tomadas para garantir a homogeneidade do produto acabado;

- Estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou se tal se afigure crítico para o produto;

- No que respeita aos medicamentos estéreis, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados;

- A composição detalhada da fórmula de fabrico.

Deve indicar-se o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios.

b) Devem ser incluídas informações relativas aos ensaios de controlo de medicamentos que possam eventualmente efetuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a regularidade do processo de produção.

Estes ensaios são indispensáveis para a verificação da conformidade do medicamento com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, um método analítico para o ensaio do produto acabado que não inclua o doseamento de todas as substâncias ativas (ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias ativas).

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de ensaios de controlo em processo, nomeadamente caso o medicamento seja essencialmente definido pelo respectivo método de preparação.

c) Devem ser apresentados a descrição, a documentação e os resultados dos estudos de validação para os passos ou doseamentos críticos utilizados no processo de fabrico.

3.2.2.4 - Controlo dos excipientes.

a) Todas as substâncias necessárias para fabricar o ou os excipientes devem ser indicadas, identificando em que fase do processo cada substância é utilizada. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações que demonstram que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

Os corantes, em todos os casos, devem satisfazer os requisitos das Diretivas nº78/25/CEE e/ou nº94/36/CE, respeitando os critérios de pureza estabelecidos no Decreto-Lei nº 193/2000, de 18 de Agosto, na redação resultante do Decreto-Lei nº 166/2002, de 18 de Julho.

b) Para cada excipiente, as especificações e as suas justificações devem ser detalhadas. Os procedimentos analíticos devem ser descritos e devidamente validados.

c) Deve ser dada atenção específica aos excipientes de origem humana ou animal.

No que respeita às medidas específicas relativas à prevenção da transmissão das encefalopatias espongiformes animais, o requerente deve demonstrar também para os excipientes que o medicamento é fabricado de acordo

com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão Europeia no Jornal Oficial da União Europeia. A demonstração da conformidade com a referida norma orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis da Farmacopeia Europeia, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem essa conformidade.

d) Excipientes novos:

Para excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento ou através de um nova via de administração, os dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências cruzadas a dados de segurança que os apoiem, não clínicos e clínicos, devem ser fornecidos de acordo com a substância ativa no formato previamente descrito.

Deve ser apresentado um documento contendo as informações químicas, farmacêuticas e biológicas em pormenor. Estas informações devem ser formatadas na mesma ordem que a do capítulo dedicado à ou às substâncias ativas incluídas no módulo 3.

As informações sobre o ou os novos excipientes podem ser apresentadas num documento único que respeite o formado descrito nos anteriores parágrafos. Quando o requerente não seja o fabricante do novo excipiente, o referido documento único deve ser posto à disposição do requerente para ser apresentado à autoridade competente.

As informações adicionais sobre os estudos de toxicidade com o novo excipiente devem ser fornecidas no módulo 4 do dossiê. Os estudos clínicos devem ser fornecidos no módulo 5.

3.2.2.5 - Controlo do produto acabado.

Para efeitos de controlo do produto acabado, entende-se por lote do medicamento o conjunto de todas as unidades de uma dada forma farmacêutica preparadas a partir de uma mesma quantidade inicial de substância e submetidas à mesma série de operações de fabrico e/ou esterilização ou, caso se trate de um processo de produção contínua, o conjunto das unidades fabricadas num dado período de tempo.

Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância ativa no produto acabado não deve exceder (mais ou menos) 5% aquando do fabrico.

Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre as especificações (de libertação e de prazo de validade) justificação para a sua escolha, os métodos de análise e a sua validação.

3.2.2.6 - Preparações ou substâncias de referência.

As preparações e substâncias de referência utilizados para os ensaios do produto acabado devem ser identificadas e descritas em pormenor se não o tiverem sido previamente feitos na secção relativa à substância ativa.

3.2.2.7 - Acondicionamento primário e sistema de fecho do produto acabado.

Deve ser fornecida uma descrição do acondicionamento primário e do(s) sistema(s) de fecho, incluindo a identidade de cada material de acondicionamento primário e as suas especificações, que devem incluir a descrição e identificação. Os métodos não incluídos nas farmacopeias (com validação) serão incluídos quando adequado.

No caso do material de acondicionamento secundário não funcional deve ser fornecida apenas uma breve descrição.

No caso do material de acondicionamento secundário funcional, deve ser fornecida informação suplementar.

3.2.2.8 - Estabilidade do produto acabado.

a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efetuados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos.

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação desses procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado; no caso das vacinas, devem ser fornecidas informações, quando adequado, sobre a estabilidade cumulativa.

c) O protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade devem ser fornecidos.

4 - Módulo 4:

Relatórios não clínicos.

4.1 - Formato e apresentação - O esboço geral do módulo 4 é o seguinte:

Índice;

Relatório dos estudos;

Farmacologia:

- Farmacodinâmica primária;*
- Farmacodinâmica secundária;*
- Farmacologia de segurança;*
- Interações farmacodinâmicas.*

Farmacocinética:

- Relatórios sobre métodos analíticos e validação;*
- Absorção;*
- Distribuição;*
- Metabolismo;*
- Excreção;*
- Interações farmacocinéticas (não clínicas);*
- Outros estudos farmacocinéticos.*

Toxicologia:

- Toxicidade por dose única;*
- Toxicidade por dose repetida;*
- Genotoxicidade:*
- In vitro;*
- In vivo (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte).*

Carcinogenicidade:

- Estudos a longo prazo;*
- Estudos a curto ou médio prazo;*
- Outros estudos.*

Toxicidade para a função reprodutora e para o desenvolvimento:

- *Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial;*
- *Desenvolvimento embrionário e fetal;*
- *Desenvolvimento pré-natal e pós-natal;*
- *Estudos em que a descendência (animais juvenis) é tratada com determinadas doses e/ou posteriormente avaliada;*
- *Tolerância local.*

Outros estudos de toxicidade:

- *Antigenicidade;*
- *Imunotoxicidade;*
- *Estudos do mecanismo de ação;*
- *Dependência;*
- *Metabólitos;*
- *Impurezas;*
- *Outros.*

Referências bibliográficas.

4.2 - Conteúdo: princípios e requisitos básicos - Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos:

(1) Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar:

a) A toxicidade potencial do produto, bem como quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização propostas para o ser humano; estes devem ser avaliados em relação à patologia em questão;

b) As propriedades farmacológicas do produto relacionadas com a utilização prevista no ser humano, em termos quantitativos e qualitativos. Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem utilizar-se métodos matemáticos e estatísticos na concepção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados. Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico e toxicológico do produto.

(2) No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, os requisitos do presente módulo poderão ter de ser adaptados ao produto em questão; por conseguinte, o requerente deve fundamentar o programa de ensaios efetuado.

Ao definir um programa de ensaios, deve atender-se ao que se segue:

- Todos os ensaios que requeiram a administração repetida do produto devem ser concebidos por forma a atender à eventual indução de, ou interferência com, anticorpos;

- Deve ponderar-se o exame da função reprodutora, da toxicidade embrionária/fetal e perinatal e do potencial mutagênico e carcinogênico. Quando os componentes potencialmente tóxicos não forem substâncias ativas, este estudo pode ser substituído pela validação da sua supressão.

(3) Deve investigar-se a toxicologia e a farmacocinética de um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico.

(4) Quando exista a possibilidade de degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

4.2.1 - Farmacologia.

O estudo de farmacologia deve seguir duas abordagens distintas:

- Em primeiro lugar, devem investigar-se e descrever-se adequadamente as ações relacionadas com a utilização terapêutica proposta. Quando possível, serão utilizados ensaios reconhecidos e validados, quer in vivo quer in vitro. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais novas por forma a que possam ser reproduzidas. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos, através do recurso a, por exemplo, curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc. Sempre que possível serão feitas comparações com os dados relativos a substâncias com uma ação terapêutica semelhante;

- Em segundo lugar, o requerente deve investigar os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância sobre as funções fisiológicas. Estas investigações devem ser realizadas com exposições na gama terapêutica antecipada e superiores. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais, exceto caso se trate de processos normalizados, por forma a que possam ser reproduzidas, devendo o investigador comprovar a sua validade. Deve ser investigada qualquer suspeita de alteração das reações resultantes da administração repetida da substância.

No que respeita à interação farmacodinâmica do medicamento, os ensaios com associações de substâncias ativas podem ser desencadeados com base, quer em premissas farmacológicas, quer em indicações de efeitos terapêuticos. No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve revelar as interações susceptíveis de contribuir para o valor terapêutico da associação. No segundo caso, em que se pretende uma justificação científica para a associação através de experimentação terapêutica, a investigação deve determinar se é ou não possível comprovar no animal os efeitos previstos da associação, devendo ser no mínimo investigada a importância de quaisquer efeitos colaterais.

4.2.2 - Farmacocinética.

A farmacocinética estuda o comportamento da substância ativa e/ou dos seus metabolitos no organismo, e abrange o estudo da absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção destas substâncias.

O estudo destas diferentes fases pode ser efetuado sobretudo por meio de métodos físicos, químicos ou possivelmente biológicos, e pela observação da atividade farmacodinâmica da própria substância.

A informação sobre a distribuição e eliminação pode ser necessária nos casos em que tais dados sejam indispensáveis para a determinação da dose no ser humano e no que respeita a substâncias quimioterapêuticas (antibióticos, etc.) e a substâncias cuja utilização dependa dos seus efeitos não farmacodinâmicos (por exemplo, vários meios de diagnóstico, etc.).

Podem ser realizados estudos in vitro com a vantagem de se utilizar substâncias de origem humana para comparação com substâncias de origem animal (ou seja, ligação a proteínas, metabolismo, interação entre medicamentos).

É necessária a investigação farmacocinética de todas as substâncias farmacologicamente ativas. No caso de novas associações de substâncias já investigadas e conhecidas, em conformidade com o disposto no presente diploma, podem não ser necessários os estudos de farmacocinética, se os ensaios de toxicidade e a experimentação terapêutica justificarem a sua omissão.

O programa farmacocinético deve ser concebido para permitir a comparação e a extrapolação entre os animais e o ser humano.

4.2.3 - Toxicologia.

a) Toxicidade por dose única.

Um ensaio de toxicidade por dose única é um estudo qualitativo e quantitativo dos efeitos tóxicos eventualmente resultantes da administração única da ou das substâncias ativas presentes num medicamento, nas proporções e no estado físico-químico em que estão presentes no mesmo.

O ensaio de toxicidade por dose única deve ser realizado de acordo com as normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência.

b) Toxicidade por dose repetida.

Os ensaios de toxicidade por dose repetida destinam-se a revelar quaisquer alterações fisiológicas e/ou anatomopatológicas induzidas pela administração repetida da substância ativa ou da associação de substâncias ativas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

Em termos gerais, considera-se desejável a execução de dois ensaios: um a curto prazo, com uma duração de duas a quatro semanas, e outro a longo prazo. A duração deste último deve depender das condições da sua utilização clínica. O seu objectivo é descrever os potenciais efeitos adversos a que se deve prestar atenção nos estudos clínicos. A duração está definida nas normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência.

c) Genotoxicidade.

O estudo do potencial mutagénico e clastogénico destina-se a revelar as alterações que uma substância pode causar no material genético dos indivíduos ou das células. As substâncias mutagénicas podem ser perigosas para a saúde, uma vez que a exposição a estas substâncias comporta o risco de mutação germinal, incluindo a possibilidade de disfunções hereditárias, e o risco de mutações somáticas, incluindo as que podem causar cancro. Este estudo é obrigatório para todas as substâncias novas.

d) Carcinogenicidade.

São geralmente requeridos ensaios de detecção de efeitos carcinogénicos:

1 - Estes estudos devem ser realizados para quaisquer medicamentos susceptíveis de ser administrados regularmente durante um período prolongado de vida dos doentes, quer de forma contínua, quer repetidamente de forma intermitente.

2 - Estes estudos são recomendados para certos medicamentos cujo potencial carcinogénico suscite preocupação, por analogia, por exemplo, a um medicamento do mesmo grupo ou de estrutura semelhante, ou devido a efeitos observados em estudos de toxicidade por dose repetida.

3 - Não são necessários estudos com compostos cuja genotoxicidade seja inequívoca, pois presume-se que são carcinógenos trans-espécies que implicam um risco para os seres humanos. Se um medicamento deste tipo se destinar a administração crónica aos seres humanos, pode ser necessário um estudo crónico para detectar efeitos tumorogénicos precoces.

e) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento.

A investigação de possíveis reacções adversas sobre a função reprodutora masculina ou feminina, bem como de efeitos nocivos na descendência deve ser realizada através de ensaios adequados. Estes ensaios incluem estudos do efeito sobre a função reprodutora adulta de machos e fêmeas, estudos dos efeitos tóxicos e teratogénicos em todas as fases de desenvolvimento, desde a concepção à maturidade sexual, bem como dos efeitos latentes quando o medicamento em investigação foi administrado às fêmeas durante a gravidez. A omissão destes ensaios deve ser adequadamente justificada.

Dependendo da utilização indicada do medicamento, podem ser necessários estudos suplementares que abordem o desenvolvimento da descendência quando o medicamento lhe é administrado. Os ensaios de toxicidade embrionária e fetal devem normalmente efetuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais não deve ser roedora. Os estudos perinatais e pós-natais devem efectuar-se em pelo menos uma espécie. Se é conhecido que o metabolismo de um dado medicamento numa espécie particular é semelhante ao observado no homem, é desejável a inclusão desta espécie. É igualmente desejável que uma das espécies seja a utilizada nos estudos de toxicidade por dose repetida.

Ao determinar a concepção do estudo deve atender-se ao estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido.

f) Tolerância local.

Os estudos de tolerância local destinam-se a determinar se os medicamentos (quer substâncias ativas quer excipientes) são tolerados em locais do corpo que poderão vir a entrar em contato com o medicamento em consequência da sua administração na prática clínica. A estratégia de ensaio deve ser de molde a que se possa diferenciar entre efeitos mecânicos da administração ou ações meramente físico-químicas do medicamento e efeitos tóxicos ou farmacodinâmicos. Os ensaios de tolerância local devem ser realizados com a preparação que está a ser desenvolvida para uso humano, utilizando o veículo e/ou os excipientes no tratamento do(s) grupo(s) de controlo. Os controlos positivos ou as substâncias de referência serão incluídos quando necessário. A concepção dos ensaios de tolerância local (escolha de espécies, duração, frequência, via de administração, doses) dependerá do problema a ser investigado e das condições de administração propostas para utilização clínica. Deve ser realizada a reversibilidade das lesões locais quando relevante.

Os estudos com animais podem ser substituídos por ensaios in vitro validados desde que os resultados dos ensaios sejam de qualidade e utilidade comparáveis, para efeitos de avaliação da segurança.

No caso de substâncias químicas a aplicar na pele (por exemplo, dérmicas, rectais, vaginais), o potencial de sensibilização deve ser avaliado, pelo menos, por um dos métodos de ensaio atualmente disponíveis (o ensaio com cobaias ou o ensaio de gânglio linfático local).

5 - Módulo 5: Relatórios de estudos clínicos.

5.1 - Formato e apresentação.

O esboço geral do módulo 5 é o seguinte:

- Índice dos relatórios de estudos clínicos.*
- Lista de todos os estudos clínicos em forma de tabela.*
- Relatórios de estudos clínicos.*
- Relatórios de estudos bio-farmacêuticos.*
- Relatórios de estudos de biodisponibilidade.*

- *Relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência.*
- *Relatórios de estudos de correlação in vitro - in vivo.*
- *Relatórios de estudos de métodos bio-analíticos e analíticos.*
- *Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana.*
- *Relatórios de estudos de ligação a proteínas plasmáticas.*
- *Relatórios de estudos do metabolismo hepático e da interação entre medicamentos.*
- *Relatórios de estudos que utilizam outras substâncias biológicas de origem humana.*
- *Relatórios de estudos de farmacocinética no ser humano.*
- *Relatórios de estudos de farmacocinética e de tolerabilidade inicial em indivíduos saudáveis*
- *Relatórios de estudos de farmacocinética e de tolerabilidade inicial em doentes.*
- *Relatórios de estudos de farmacocinética de fator intrínseco.*
- *Relatórios de estudos de farmacocinética de fator extrínseco.*
- *Relatórios de estudos de farmacocinética na população.*
- *Relatórios de estudos de farmacodinâmica no ser humano.*
- *Relatórios de estudos de farmacodinâmica e farmacocinética/ farmacodinâmica em indivíduos saudáveis.*
- *Relatórios de estudos de farmacodinâmica e farmacocinética / farmacodinâmica em doentes.*
- *Relatórios de estudos de eficácia e segurança.*
- *Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida.*
- *Relatórios de estudos clínicos não controlados.*
- *Relatórios de análises de dados provenientes de mais do que um estudo, incluindo quaisquer análises integradas, metanálises e análises de ligação.*

- *Outros relatórios de estudos clínicos.*
- *Relatórios de experiência pós-comercialização.*
- *Referências bibliográficas.*

5.2 - Conteúdo: princípios e requisitos básicos.

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos:

a) Os elementos de ordem clínica a apresentar por força da alínea i) do n.º 2 do artigo 15.º e do artigo 19.º devem permitir a elaboração de um parecer cientificamente válido e suficientemente fundamentado sobre se o medicamento satisfaz os critérios que regem a concessão da autorização de introdução no mercado. Por conseguinte, o facto de serem divulgados os resultados de todos os ensaios clínicos, favoráveis ou desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

b) Os ensaios clínicos devem ser sempre precedidos de ensaios farmacológicos e toxicológicos adequados efetuados no animal em conformidade com os requisitos do módulo 4 do presente anexo. O investigador deve tomar conhecimento das conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos, devendo portanto o requerente colocar à sua disposição pelo menos a brochura do investigador, que inclui toda a informação relevante conhecida antes do início do ensaio clínico e abrange os dados químicos, farmacêuticos e biológicos e os dados toxicológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos no animal, bem como os resultados de ensaios clínicos prévios, sendo os dados adequados para que se justifique a natureza, ordem de grandeza e duração do ensaio proposto; devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais. No que respeita às substâncias de origem humana ou animal, deve recorrer-se a todos os meios disponíveis para assegurar, antes do início do ensaio, a não transmissão de agentes infecciosos antes do início do ensaio.

c) Os titulares das autorizações de introdução no mercado devem tomar as medidas necessárias para que os documentos essenciais relativos aos ensaios clínicos (incluindo os formulários/relatórios de registro e de notificação de casos clínicos ou reacções adversas), à excepção dos processos médicos dos doentes, sejam conservados pelos proprietários dos dados:

- Durante, pelo menos, 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio.

- Ou, pelo menos, 2 anos após a concessão da última autorização de introdução na Comunidade Europeia e até não haver pendente nem previsto qualquer pedido de introdução no mercado na Comunidade Europeia.

- Ou, pelo menos, 2 anos após a interrupção formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental.

Os processos clínicos dos doentes devem ser conservados em conformidade com a legislação aplicável e de acordo com o período de tempo máximo permitido pelo hospital, instituição ou consultório particular.

No entanto, os documentos podem ser conservados durante mais tempo se os requisitos regulamentares aplicáveis o exigirem ou por acordo com o promotor. Cabe ao promotor informar o hospital, a instituição ou o consultório de quando os documentos deixam de ser necessários.

O promotor ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o medicamento é autorizado. Estes dados devem abranger: o protocolo do ensaio, incluindo a fundamentação, os objetivos e a concepção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental, o medicamento de referência e/ou o placebo utilizados; os processos operativos normalizados; todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos; a brochura do investigador; os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio; o relatório final; o ou os certificados de auditoria, se disponíveis. O promotor ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante cinco anos após a autorização do medicamento ter sido cancelada.

Além dos ensaios realizados no território da Comunidade Europeia, o titular da autorização de introdução no mercado toma as medidas adicionais necessárias para arquivar a documentação em conformidade com o disposto na Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto, e na Diretiva nº 2005/28/CE e aplica as orientações pormenorizadas.

Deve ser documentada qualquer mudança de propriedade dos dados. Todos os dados e documentos devem ser postos à disposição das autoridades competentes se estas os exigirem.

d) *As informações relativas a cada ensaio clínico devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam um julgamento objectivo relativamente:*

– *Ao protocolo, incluindo a fundamentação, os objectivos e a concepção estatística e metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental utilizado;*

– *Ao(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis;*

– *À lista do(s) investigador(es), devendo cada investigador indicar o respectivo nome, morada, funções, qualificações e atividades clínicas e especificar o local em que o ensaio se desenrolou; cada investigador deve coligir separadamente a informação relativa a cada doente, incluindo os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio;*

– *Ao relatório final assinado pelo investigador e, para os ensaios multicêntricos, por todos os investigadores principais ou pelo investigador coordenador (principal).*

e) *As informações acima referidas relativas aos ensaios clínicos devem ser enviadas às autoridades competentes. Contudo, caso estas concordem, o requerente pode omitir parte desta informação.*

Mediante pedido, a documentação integral deve ser imediatamente colocada à disposição das autoridades competentes.

Nas suas conclusões sobre os dados experimentais, o investigador deve emitir um parecer quanto à segurança do medicamento em condições normais de utilização, à sua tolerância e à sua eficácia e incluir todas as informações úteis relativas às indicações e contra-indicações, à posologia e à duração média do tratamento, bem como, a quaisquer precauções especiais a tomar durante o tratamento e aos sintomas clínicos da sobredosagem. Ao notificar os resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respectivas conclusões, um parecer sobre a segurança e eficácia do medicamento experimental em nome de todos os centros.

f) *No que respeita a cada ensaio, devem ser resumidas informações clínicas que especifiquem:*

- 1) *O número e o sexo dos indivíduos tratados;*
- 2) *A seleção e a repartição etária dos grupos de doentes examinados e dos ensaios comparativos;*
- 3) *O número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respectivos motivos;*
- 4) *Caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicar se o grupo de controlo:*
 - *Não recebeu tratamento;*
 - *Recebeu um placebo;*
 - *Recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos;*
 - *Recebeu um outro tratamento sem medicamentos;*
- 5) *A frequência das reações adversas observadas;*
- 6) *Informações relativas a doentes que possam apresentar um risco acrescido (por exemplo, idosos, crianças, mulheres grávidas ou em idade fértil) ou cujo estado fisiológico ou patológico careça de especial atenção;*
- 7) *Parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados no âmbito desses parâmetros;*
- 8) *Uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da concepção dos ensaios e dos factores variáveis em questão.*
- g) *Além disso, o investigador deve indicar sempre as suas observações no tocante a:*
 - 1) *Quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;*
 - 2) *Quaisquer interações observadas com outros medicamentos administrados concomitantemente;*
 - 3) *Critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio;*
 - 4) *Quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.*
- h) *As informações relativas a qualquer nova associação de medicamentos devem ser idênticas às requeridas para os medicamentos novos e comprovar a segurança e eficácia da associação.*

i) Deve justificar-se a omissão total ou parcial de dados. Caso se verifiquem resultados imprevistos no decurso dos ensaios, devem efetuar-se e analisar-se novos ensaios toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos.

j) Caso o medicamento se destine a ser administrado a longo prazo, devem ser dadas informações relativas a qualquer eventual alteração da ação farmacológica na sequência de administrações repetidas, devendo ser igualmente estabelecida a posologia para uma administração a longo prazo.

5.2.1 - Relatórios de estudos bio-farmacêuticos.

Devem ser fornecidos relatórios de estudos de biodisponibilidade, relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência, relatórios sobre estudos de correlação in vitro e in vivo, bem como, os métodos biológicos e analíticos.

A avaliação da biodisponibilidade deve também efetuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos, como referido no artigo 19.º

5.2.2 - Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana.

Para efeitos do presente anexo, entende-se por material biológico humano quaisquer proteínas, células, tecidos e substâncias afins de origem humana que são utilizados in vitro ou ex vivo para avaliar as propriedades farmacocinéticas das substâncias medicamentosas.

A este respeito, devem ser fornecidos relatórios de estudos de ligação a proteínas plasmáticas, de estudos sobre o metabolismo hepático e a interação de substâncias ativas e relatórios de estudos utilizando outro material biológico humano.

5.2.3 - Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano.

a) Serão descritas as seguintes características farmacocinéticas:

- Absorção (velocidade e grau);*
- Distribuição;*
- Metabolismo;*
- Excreção.*

Devem ser descritas as características clinicamente significativas, nomeadamente as implicações dos dados cinéticos na posologia, especialmente nos doentes de risco, e as diferenças entre o homem e as espécies animais utilizadas nos estudos pré-clínicos.

Além dos estudos farmacocinéticos normalizados de amostras múltiplas, as análises de farmacocinética populacional com base em amostras analisadas durante os estudos clínicos também podem servir para abordar as questões relativas à contribuição de factores intrínsecos e extrínsecos para a variabilidade da relação entre a dose e a resposta farmacocinética. Devem ser fornecidos relatórios de estudos de farmacocinética e de tolerância inicial em indivíduos saudáveis e em doentes, relatórios de estudos de farmacocinética para avaliar os efeitos de factores intrínsecos e extrínsecos e relatórios de estudos de farmacocinética populacional.

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efetuados de forma a demonstrar eventuais modificações da ação farmacológica.

As interações farmacocinéticas entre a substância ativa e outros medicamentos ou substâncias devem ser investigadas.

5.2.4 - Relatórios de estudos de farmacodinâmica no ser humano.

a) Deve ser demonstrada a ação farmacodinâmica correlacionada com a eficácia, incluindo:

- A relação dose-efeito e a respectiva evolução no tempo;*
- A justificação da dose e das condições de administração;*
- Se possível, o modo de ação.*

Deve ser descrita a ação farmacodinâmica não relacionada com a eficácia. A demonstração de efeitos farmacodinâmicos no homem, por si só, não basta para justificar conclusões relativas a um potencial efeito terapêutico.

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efetuados por forma a demonstrar eventuais modificações da ação farmacológica. As interações farmacodinâmicas entre a substância ativa e outros medicamentos e substâncias devem ser investigadas.

5.2.5 - Relatórios de estudos de eficácia e segurança.

5.2.5.1 - Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida.

Os ensaios clínicos devem, em geral, assumir a forma de «ensaios clínicos controlados», se possível aleatórios e, conforme adequado, comparativamente a um placebo e a um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado; qualquer outra modalidade deve ser justificada. O tratamento atribuído ao grupo controlado varia consoante os casos e depende igualmente de questões deontológicas e do domínio terapêutico; assim, em certos casos, pode ser mais adequado comparar a eficácia de um medicamento novo com a de um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado e não com a de um placebo.

(1) Na medida do possível e em especial nos ensaios em que o efeito do medicamento não possa ser objetivamente medido, devem adotar-se medidas de prevenção de erros, como a aleatorização e os ensaios em ocultação.

(2) O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a utilizar, do número de doentes e dos motivos para sua inclusão (incluindo cálculos do valor estatístico de ensaio), do nível de significância a utilizar e uma descrição da unidade de calculo estatístico. Devem ser documentadas as medidas adotadas para evitar os erros, nomeadamente métodos de aleatorização. A inclusão de um grande número de indivíduos num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a ausência de um ensaio adequado.

Os dados relativos à segurança devem ser analisados à luz das normas orientadoras publicadas pela Comissão Européia, dando particular atenção a acontecimentos resultantes de uma alteração da dose ou da necessidade de medicação concomitante, a acontecimentos adversos graves, a acontecimentos que tenham causado a exclusão do ensaio e a mortes. Os doentes ou grupos de doentes em risco acrescido devem ser identificados, e deve ser dada especial atenção a doentes potencialmente vulneráveis que possam estar presentes em número reduzido, por exemplo, crianças, grávidas, idosos frágeis, pessoas com deficiências evidentes de metabolismo ou de excreção, etc. Deve ser descrita a implicação da avaliação da segurança para as possíveis utilizações do medicamento.

5.2.5.2 - Relatórios de estudos clínicos não controlados, relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo e outros relatórios de estudos clínicos. Devem ser fornecidos os relatórios acima referidos.

5.2.6 - Relatórios de experiência pós-comercialização.

Caso o medicamento esteja já autorizado em países terceiros, devem ser apresentadas informações relativamente às reações adversas do medicamento em questão, bem como, aos medicamentos com a(s) mesma(s) substância(s) activa(s), indicando se possível a sua incidência.

5.2.7 - Formulários de notificação de casos e registros individuais dos doentes.

Quando submetidos de acordo com a norma orientadora correspondente publicada pela Agência, os formulários de notificação de casos e os registros com os dados individuais dos doentes devem ser apresentados pela mesma ordem que os relatórios de estudos clínicos e indexados por estudo.

PARTE II

Dossiês e requisitos específicos de autorização de introdução no mercado
Alguns medicamentos apresentam características específicas tais, que todos os requisitos do dossiê do pedido de autorização de introdução no mercado, conforme o disposto na parte I do presente anexo, devem ser adaptados. Para ter em conta estas situações especiais, os requerentes devem adaptar em conformidade a apresentação do dossiê.

1 - Uso clínico bem estabelecido (artigo 20º).

Para medicamentos cuja substância ou substâncias ativas tenham um «uso clínico bem estabelecido», como referido no artigo 21º, e apresentem uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

O requerente deve apresentar os módulos 1, 2 e 3 de acordo com a parte I do presente anexo.

Para os módulos 4 e 5, uma bibliografia científica detalhada abordará características não clínicas e clínicas.

Aplicam-se as seguintes regras específicas de forma a demonstrar o uso clínico bem estabelecido:

a) Os factores a que se deve atender a fim de estabelecer o uso clínico bem estabelecido dos componentes dos medicamentos são:

- O período de tempo durante o qual a substância foi utilizada;*
- Os aspectos quantitativos da utilização da substância;*
- O grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada); e*
- A coerência das avaliações científicas.*

Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer o uso bem determinado de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento do uso bem determinado não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na Comunidade.

b) A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspectos da avaliação da eficácia e/ou da segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada. No que respeita às disposições relativas ao «uso clínico bem estabelecido», é particularmente necessário esclarecer que «a referência bibliográfica» a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento, se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança e/ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

d) As sínteses não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado.

Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado análogo ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

e) A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar ênfase especial a esta questão.

2 - Medicamentos essencialmente similares.

a) Os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 22.º com base em documentação completa relativa à autorização de um medicamento de referência devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da parte I do presente anexo, desde que o requerente tenha obtido o consentimento do titular da autorização original de introdução no mercado para se referir ao conteúdo dos módulos 4 e 5.

b) Os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 19.º e fundamentados no decurso do prazo de proteção de dados de que beneficia o titular do medicamento de referência devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da Parte I do presente anexo e os dados que demonstrem biodisponibilidade e bioequivalência com o medicamento original desde que este não seja um medicamento biológico (ver ponto 4 da parte II «Medicamentos biológicos similares»).

No que respeita a estes medicamentos, os resumos ou as sínteses não clínicos e clínicos focarão em particular os seguintes elementos:

- Os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;*
- Um resumo das impurezas presentes nos lotes da ou das substâncias ativas, bem como nos lotes do produto acabado (e, quando aplicável, dos produtos de degradação que surgem durante o armazenamento), tal como proposta(s) para utilização no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas;*
- Uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados de acordo com a norma orientadora relativa ao «Estudo da biodisponibilidade e da bioequivalência»;*

- Uma atualização da literatura publicada referente à substância e ao presente pedido. Pode ser aceite a referência para este efeito a artigos publicados em revistas especializadas;

- Todas as características evocadas no resumo das características do medicamento que não sejam conhecidas ou não se possam deduzir a partir das propriedades do medicamento e/ou do seu grupo terapêutico devem ser discutidas no resumo ou nas sínteses não clínicos e clínicos e consubstanciadas por literatura publicada e/ou estudos suplementares;

- Se aplicável, quando este evoque uma semelhança essencial, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada.

3 - Dados suplementares necessários em situações específicas.

Caso a substância ativa de um medicamento essencialmente similar contenha o mesmo grupo terapêutico que o medicamento autorizado original, associada a um sal/éster ou complexo/derivado diferente, deve ser demonstrado que não existe qualquer alteração na farmacocinética deste grupo, na farmacodinâmica e/ou na toxicidade que possa afetar o perfil de segurança/eficácia. Se não for esse o caso, esta associação deve ser considerada como uma nova substância ativa.

Se o medicamento se destinar a uma outra utilização, for apresentado com uma forma farmacêutica distinta ou se destinar a ser administrado por vias diferentes, em doses diferentes ou com uma posologia diferente, devem ser fornecidos os resultados de ensaios toxicológicos e farmacêuticos e/ou ensaios clínicos adequados.

4 - Medicamentos biológicos similares.

As disposições do artigo 19.º podem não ser suficientes no caso dos medicamentos biológicos. Se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico.

Caso um medicamento biológico, tal como definido no ponto 3.2 da parte I do presente anexo, que diga respeito a um medicamento original ao qual foi

concedido uma autorização de introdução no mercado na Comunidade, seja objecto de um pedido de autorização de introdução no mercado por um requerente independente depois de terminado o período de proteção de dados, deve ser aplicada a abordagem que se segue:

- A informação a fornecer não se deve limitar aos módulos 1, 2 e 3 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), acompanhada por dados de bioequivalência e de biodisponibilidade. Assim, o tipo e a quantidade de dados suplementares (ou seja, dados toxicológicos e outros dados não clínicos e clínicos apropriados) serão determinados caso a caso.

- Devido à diversidade dos medicamentos biológicos, a necessidade de estudos identificados previstos nos módulos 4 e 5 deve ser decidida pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada medicamento individualmente.

Os princípios gerais a aplicar são abordados nas normas orientadoras publicadas pela Agência, tendo em conta as características do medicamento biológico em questão.

Caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento que se evoca como similar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

5 - Associação fixa de medicamentos.

Os pedidos fundamentados no artigo 21.º dizem respeito a novos medicamentos composto por, pelo menos, duas substâncias ativas que não tenham sido anteriormente autorizados como associação fixa.

Para estes pedidos, deve ser fornecido um dossiê completo (módulos 1 a 5) para a associação fixa. Se aplicável, devem ser fornecidas as informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes adventícios.

6 - Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais.

Quando, de acordo com o disposto no n.º 2 do artigo 24.º, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização, em virtude de:

- O medicamento em questão estar indicado em situações tão raras que se não pode esperar que o requerente forneça dados completos, ou

- Não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos, ou

- A recolha de tal informação não se coadunar com os princípios geralmente aceites de deontologia médica, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado caso se verifiquem determinadas condições específicas. Essas condições podem incluir o seguinte:

- O requerente deve proceder, no prazo especificado pelas autoridades competentes, a um programa de estudos bem determinado, cujos resultados irão estar na base de uma reavaliação da relação benefício-risco;

- O medicamento em questão deve ser de receita obrigatória e só pode ser administrado em certos casos sob controlo médico estrito, possivelmente num hospital ou, no que respeita a um medicamento radio-farmacêutico, por uma pessoa autorizada;

- O folheto informativo e quaisquer outras informações médicas chamarão a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem ainda inadequadas em certos aspectos específicos.

7 - Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado.

Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os dossiês de pedidos de autorização de introdução no mercado em que os módulos 4 e ou 5 consistem de uma associação de relatórios de estudos limitados não clínicos e/ou clínicos realizados pelo requerente e de referências bibliográficas.

Todos os outros módulos devem estar em conformidade com a estrutura descrita na parte I do presente anexo. A autoridade competente aceitará caso a caso o formato proposto que o requerente apresentar.

PARTE III

Medicamentos especiais

(Esta parte não esta relacionada com medicamentos genéricos e por isso não foi incluída.)

PARTE IV

Medicamentos de terapia avançada

(Esta parte não esta relacionada com medicamentos genéricos e por isso não foi incluída.)

O Decreto- Lei n. 176/2006 também define a Sistemática de Farmacovigilância atendendo as recomendações da CEE. Veja o Anexo II abaixo:

“ANEXO II

Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano

1 - A estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano integra:

a) O serviço responsável pelas atividades de farmacovigilância do INFARMED;

b) As unidades de farmacovigilância a que se refere o n.º 4;

c) Os profissionais de saúde a que se refere o n.º 5;

d) Os serviços de saúde;

e) Os titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos.

2 - No âmbito das suas atividades de coordenação do Sistema, compete ao INFARMED, designadamente:

a) Receber, avaliar e emitir informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos;

b) Definir, delinear e desenvolver sistemas de informação e as bases de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância;

c) Validar a informação contida nas bases de dados de reacções adversas;

d) Superintender e coordenar as atividades das unidades e delegados de farmacovigilância;

e) Colaborar com os centros nacionais de farmacovigilância de outros países, em particular com os dos Estados membros, a Agência e a Organização Mundial de Saúde nas atribuições referentes a esta área;

f) Realizar e coordenar estudos sobre a segurança de medicamentos;

g) Proceder à troca de informação com organismos internacionais na área da farmacovigilância e representar o Sistema Nacional de Farmacovigilância perante aqueles organismos;

h) Informar os titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos sobre notificações de suspeitas de reacções adversas que envolvam os seus medicamentos;

i) Promover a formação na área da farmacovigilância;

j) Colaborar com outras entidades públicas ou privadas, designadamente universidades, em atividades relevantes para esta área.

3 - No âmbito das suas competências, o serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED deve assegurar, em especial, a interação adequada com os profissionais de saúde e com os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos, no que toca à divulgação do perfil de segurança dos medicamentos e às ações a desenvolver por força de novos dados de segurança relativos aos medicamentos respectivos.

4 - As unidades de farmacovigilância são entidades especialmente vocacionadas para a área da farmacologia e da fármaco - epidemiologia, designadamente INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso 35-E estabelecimentos universitários e hospitalares e unidades prestadoras de cuidados de saúde primários, ou entidades a eles associadas.

4.1 - As unidades de farmacovigilância integram-se no Sistema através da celebração de protocolos de colaboração ou contratos de prestação de serviços com o INFARMED, nos termos previstos no n.º 4.3.

4.2 - Incumbe às unidades de farmacovigilância:

a) A recepção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas, incluindo o processo de determinação do nexo de causalidade, garantindo a estrita confidencialidade dos dados;

b) A divulgação e promoção da notificação de suspeitas de reações adversas na área geográfica que lhes for adstrita;

c) A apresentação de propostas para a realização de estudos de fármaco epidemiologia no âmbito do Sistema;

d) A elaboração e apresentação periódica ao INFARMED do resultado das atividades referidas nas alíneas anteriores;

e) A colaboração com o serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED na preparação de informação relevante para distribuir a outras unidades regionais ou às autoridades internacionais, bem como na realização de ações de formação no âmbito da farmacovigilância;

f) A comunicação ao serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED das notificações de suspeitas de reações adversas de que tenham conhecimento ou que hajam recebido nos termos da alínea a).

4.3 - Os protocolos de cooperação e os contratos referidos no n.º 4.1. devem identificar, obrigatoriamente:

a) O prazo da respectiva vigência, que não deve exceder os três anos;

b) As responsabilidades financeiras a cargo do INFARMED para a sua instalação e funcionamento, como contrapartida pela realização das atividades previstas;

c) A área geográfica adstrita a cada unidade de farmacovigilância, bem como a sua articulação com as unidades prestadoras de cuidados de saúde dessa área, designadamente no que toca à disponibilização de pessoal;

d) O programa de atividades a desenvolver por cada unidade de farmacovigilância;

e) Os mecanismos de garantia da confidencialidade dos dados recolhidos;

f) O procedimento e o prazo da comunicação a que se refere a alínea f) do n.º 4.2.;

g) Os procedimentos de monitorização, validação e avaliação dos dados.

4.3.1 - Se os contratos forem celebrados com entidades também elas sujeitas ao regime de realização de despesas estabelecido no Decreto-Lei n.º 197/99, de 8 de Junho, à contratação aplica-se a alínea f) do n.º 1 do artigo 77.º do referido diploma.

4.4 - Os membros das unidades de farmacovigilância estão sujeitos às obrigações de imparcialidade e confidencialidade relativamente aos assuntos de que tenham conhecimento no exercício das suas funções.

4.5 - Os membros das unidades de farmacovigilância não devem ter interesses financeiros, ou outros, na indústria farmacêutica que possam afetar a imparcialidade no exercício das funções que lhes são cometidas.

4.6 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, os membros das unidades de farmacovigilância declaram e registam, no INFARMED, quaisquer interesses patrimoniais ou não patrimoniais que tenham na indústria farmacêutica.

4.7 - Sem prejuízo do estabelecido nos números anteriores, nenhum membro das unidades de farmacovigilância deve intervir em processo ou procedimento relacionado com empresa farmacêutica na qual tenha interesse direto ou indireto.

4.8 - No exercício das suas funções, as unidades de farmacovigilância devem atuar com independência científica

5 - Os delegados de farmacovigilância são profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, a quem compete, no âmbito da estrutura de saúde a que pertençam:

a) Divulgar, junto dos profissionais de saúde, o Sistema;

b) Promover, junto dos profissionais de saúde da estrutura a que pertençam, o envio às unidades de farmacovigilância ou ao serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED das notificações de suspeitas de reações adversas de que estes tenham conhecimento.

5.1 - Nas instituições e serviços de saúde pertencentes ao SNS mas não constituídos em unidades de farmacovigilância poderão existir delegados de farmacovigilância designados pelos respectivos órgãos de gestão, a quem competirá exercer as funções previstas no número anterior.

5.2 - Os delegados de farmacovigilância exercem uma atividade de interesse público, em articulação com as unidades de farmacovigilância ou com o serviço responsável de farmacovigilância do INFARMED.

5.3 - As regras relativas ao acesso e ao exercício das funções de delegado de farmacovigilância serão definidas por despacho do Ministro da Saúde.

6 - Os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, devem comunicar, tão rápido quanto possível, às unidades de farmacovigilância ou ao serviço responsável de farmacovigilância do INFARMED, quando aquelas não existam, as reações adversas e as suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

7 - O titular de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento deve dispor, em relação ao território nacional, de um responsável pela farmacovigilância que, de forma contínua e permanente, assegure o cumprimento das obrigações e assuma as responsabilidades previstas na lei.

7.1 - A identidade do responsável pela farmacovigilância em Portugal deve ser transmitida ao INFARMED.

7.2 - Juntamente com a identidade, o titular da autorização de introdução no mercado deve transmitir ao INFARMED os seguintes elementos, relativamente ao responsável pela farmacovigilância: curriculum vitae assinado pelo próprio, morada, telefone de contato permanente, durante as vinte e quatro horas de cada dia, número de telefax e endereço de correio eletrónico.

8 - O INFARMED, em cooperação com outros Estados membros e com a Comissão Europeia, colabora com a Agência na criação de uma rede de processamento de dados para facilitar o intercâmbio de dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário, permitindo a partilha simultânea da informação obtida pelas autoridades da Comunidade Europeia.

8.1 - Através do recurso à rede prevista no n.º 8, o INFARMED deve assegurar que as notificações de suspeitas de reações adversas graves sejam prontamente comunicadas à Agência e ao titular da autorização de introdução no mercado, num prazo não superior a quinze dias após a data de notificação.

8.2 - Os requisitos técnicos para a transmissão eletrônica de dados de farmacovigilância, nomeadamente no que se refere à recolha, verificação e apresentação das notificações de reações adversas, obedecerão aos formatos internacionalmente aprovados, no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização, e à terminologia médica internacionalmente aprovada (MedDRA).”

Instruções de preenchimento do modelo do pedido

1 - Indicar o(s) componente(s) das substâncias, tal como incluídos na formulação (p. ex., como sal ou hidrato) e com o equivalente como substância ativa.

2 - As especificações devem sempre se referir à última monografia oficial publicada. No caso de um componente não constar da monografia oficial, indicar o padrão da empresa. Devem utilizar-se as abreviaturas oficiais das farmacopéias.

3 - Indicação das quantidades da substância ativa:

a) A quantidade de substância ativa deve ser expressa numa das seguintes formas:

- Por forma farmacêutica unitária (p. ex., comprimidos, cápsulas supositórios);
- Por unidade de volume, se apropriado para a forma farmacêutica (p. ex., preparações líquidas prontas);
- Por unidade de peso, se apropriado para a forma farmacêutica (p. ex. preparações semi-sólidas);

b) Nos casos particulares de:

- Concentrados para uso parenteral: expressar a quantidade de substância ativa por mililitro; Pós para reconstituição para administração parenteral: expressar a concentração de substância ativa após reconstituição no volume recomendado.
- Caso sejam possíveis várias maneiras de proceder à diluição, deverá optar-se pela expressão da quantidade total de substância ativa presente no recipiente.

- Se os solventes forem fornecidos na mesma embalagem, deverá mencionar-se o volume de extração;
- No caso de pensos impregnados, implantes e dispositivos intrauterinos (classificados como medicamentos): expressar a quantidade de substância ativa presente em cada penso ou em dose média administrada por unidade de tempo.

4 - Abreviaturas de quantidades recomendadas:

e) Quantidades expressas em massa:

«g - grama; mg - miligrama; µg - micrograma; nanograma»;

f) Quantidades expressas em volume:

«mL - mililitro; µL - microlitro; nL - nanolitro»;

g) Quantidades expressas como proporção de substância, p.ex., para sais inorgânicos em soluções parenterais de grande volume:

«moL - mole; mmol - milimol; µmol - micromol»;

h) Quantidades expressas como unidades:

«U - unidades; kU - quilounidades; UM - Megaunidades»;

i) Quantidades expressas como unidades de radiação:

«M_{Bq} - megabecquerels; G_{Bq} - Gigabecquerels»;

j) Quantidades ajustáveis: Indicar limites superior e inferior.

5 - Não é necessário colocar zeros após o último número (p. ex., 10,02 mg, em vez de 10,020 mg).

6 - Incluir os gases de enchimento utilizados nas ampolas, etc., incluindo propelentes nos aerossóis.

7 - Deixar uma linha de intervalo entre os diferentes componentes do revestimento e invólucro das cápsulas.

8 - Onde aplicável, preencher a coluna «Quantidade» como se segue:

a) Indicar ND para substâncias não detectáveis na formulação final, p. ex., solventes;

b) Indicar os limites superior e inferior para quantidades que não sejam fixas, p.ex., substâncias usadas para ajustar o *pH*.

- (1) A área terapêutica é definida como sendo o terceiro nível da classificação ATC.
- (2) No que respeita à administração parenteral, importa distinguir entre as vias intra-arterial, endovenosa, intramuscular, subcutânea e outras.
- (3) Conforme norma CPMP/QWP/159/96, de 28 de Janeiro 1997, para o «Prazo de validade de medicamentos estéreis após a abertura inicial ou após a reconstituição» (*«Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution» — CPMP adopted Jan. 98*).
- (4) Conforme norma CPMP/QWP/609/96, de 28 de Janeiro de 1998, para o preenchimento das «Precauções particulares de conservação» (*«Note for guidance on declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars» — CPMP adopted Jan. 98*) e norma CPMP/QWP/159/96, de 28 de Janeiro 1998, para o «Prazo de validade de medicamentos estéreis após a abertura inicial ou após a reconstituição» (*«Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution» — CPMP adopted Jan. 98*).]

ANEXO D - PEDIDO DE ALTERAÇÃO A UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE UM MEDICAMENTO DE USO HUMANO.

De acordo com o Decreto- Lei n. 176/2006, temos:

“Artigo 53º

Alteração da autorização de introdução no mercado

1 - Qualquer pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida pelo INFARMED ao abrigo da presente secção é apresentado pelo respectivo titular ao Instituto e às autoridades competentes dos Estados membros em que o medicamento esteja autorizado.

2 - Caso o INFARMED considere necessária, para a proteção da saúde pública, a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do disposto na presente secção ou a sua suspensão ou revogação, pode adotar uma ou ambas as medidas seguintes:

a) Submeter imediatamente a questão à Agência, para aplicação dos procedimentos previstos no artigo anterior;

b) Suspender cautelarmente a autorização de introdução no mercado e a utilização do medicamento no território nacional, nos casos em que seja necessária uma ação urgente para proteger a saúde pública.

3 - A decisão prevista na alínea b) do número anterior, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada, o mais tardar até ao termo do primeiro dia útil seguinte, à Comissão Europeia e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Aos pedidos de alteração previstos no presente artigo aplica-se o disposto no Regulamento (CE) nº 1084/2003 da Comissão, de 3 de Junho de 2003.”

Notas para o preenchimento do formulário para alterações a uma autorização de introdução no mercado

Generalidades

1 - Cada pedido de alteração (exceto alterações consequentes) deve ser devidamente acompanhado do formulário, documentação de suporte e respectivo

requerimento dirigido ao Ministério da Saúde. Este deve conter o nome do medicamento, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, tipo de alteração e sua tipificação e referência à documentação de suporte.

2 - Os pedidos simultâneos de alterações tipo I e II para o mesmo medicamento devem ser instruídos como requerimento, respectivos formulários e comprovativo de pagamento da taxa, em pastas separadas.

3 - É obrigatória a apresentação do formulário conforme o formato definido.

4 - O requerente deve ter em conta que as alterações tipo I, ao serem tipificadas, permitem uma avaliação rápida e eficaz. Neste contexto, documentação insuficiente ou um pedido mal instruído conduzirá à rejeição do mesmo. No entanto, o requerente poderá proceder a uma nova submissão.

5 - De acordo com o disposto na Directiva nº 2001/83/EC, artigo 10º, todas as modificações ao folheto informativo e rotulagem, que não tenham implicação no RCM, são consideradas alterações administrativas.

Assim, nestes casos, as firmas requerentes devem apenas submeter:

- a) Requerimento ao Ministro da Saúde solicitando a(s) modificação(ões) pretendida(s);
- b) Versões aprovadas da rotulagem e ou do folheto informativo;
- c) Versões propostas da rotulagem e ou folheto informativo com a(s) modificação(ões) pretendidas;
- d) Data prevista para a sua implementação. O requerimento poderá implementar a(s) modificação(ões) pretendida(s), caso o INFARMED não manifeste qualquer oposição no prazo de 90 dias a contar da data de entrada.

É de salientar, no entanto, que todas as modificações ao folheto informativo e ou rotulagem com implicação no RCM devem seguir o procedimento previsto para os pedidos de alteração tipo I ou tipo II, de acordo com o Regulamento da Comissão (CE) nº 541/95, alterado pelo Regulamento da Comissão (CE) nº 1146/98 (reconhecimento mútuo), e da Portaria nº 78/96, de 11 de Março (AIM nacionais) (a ser alterada por nova legislação).

Objetivo do formulário do pedido:

O formulário é para ser usado para alterações a AIM de medicamentos de uso humano, de acordo com o Regulamento (CE) nº 541/95, da Comissão, de 10 de Março, com as alterações introduzidas pelo Regulamento (CE) nº 1146/98, da Comissão de 2 de Junho (reconhecimento mútuo), e da Portaria nº 78/96, de 11 de Março (AIM nacionais) (a ser alterada por nova legislação).

Normas para o preenchimento do formulário podem ser encontradas no site da INFARMED no www.infarmed.pt

ANEXO E - ORGANIZANDO UM ANDA – FDA

Algumas definições são necessárias para entender como o dossiê de registro de um genérico é preparado para submissão no FDA.

Abbreviated Application (Registro Abreviado):

É o registro descrito sob o 21 CFR § 314.94, incluindo todos os seus anexos e suplementos.

Archival Copy (Cópia de Arquivo):

É a cópia completa de uma submissão de um “*Abbreviated New Drug Application - ANDA*” ou Submissão de um Registro de Genérico que serve como uma referência oficial do dossiê submetido no FDA pela empresa.

Field Copy (Cópia de Campo):

É a duplicata da cópia de arquivo para ser submetida pela empresa ao escritório distrital do FDA.

Review Copy (Cópia de revisão)

É a duplicata da cópia de arquivo para uso dos revisores do FDA.

17.5.1 PROCEDIMENTO

A empresa deve submeter as cópias de Arquivo, Revisão e Campo em Inglês no FDA.

A cópia de arquivo não é separada nem enviada para os revisores, ela fica arquivada no FDA, mesmo depois da aprovação do registro e serve como prova do completo processo submetido e aprovado. A cópia de revisão é destruída. Se um estudo de bioequivalência é requerido, a cópia de revisão é dividida em duas partes contendo a informação científica necessária para a revisão do FDA por diferentes

revisores. Uma parte deve conter as informações sobre o ingrediente farmacêutico ativo, produção e controles, e a outra parte deve conter as informações sobre os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência. Cada parte contém as seções (por exemplo: rotulagem) que permite a revisão concomitante por vários revisores. A empresa deve submeter todas as partes da cópia de arquivo em qualquer forma que a empresa e o FDA concordarem que seja aceitável. A submissão de versões eletrônicas são bem vindas, mas devem ser discutidas com o Escritório de Drogas Genéricas antes da submissão. O dossiê do Canadá deve ser submetido em pastas coloridas, de acordo com a Tabela 9 descrita. Toda submissão (inicial, complementar, suplemento ou relatório anual) deve incluir um ofício de encaminhamento datado, com um resumo introdutório do que se esta submetendo. Este ofício deve estar em papel timbrado da empresa interessada ou de seu representante. Se o ofício estiver em papel timbrado diferente do da empresa ou de seu agente, uma explicação do porque não se utilizou o papel timbrado da empresa deve ser anexada.

Para ajudar o revisor, o ofício de encaminhamento deve conter, no mínimo:

1. Motivo do registro
2. Tipo de submissão (ANDA, complementação, suplementos, relatório anual, ou re-submissão resultante de algum problema com o dossiê)
3. Nome, título, assinatura e endereço da empresa
4. Nome da empresa, nome do produto
5. Número de volumes submetidos

Nos casos de complementação, suplementos, e relatórios anuais, o ofício de encaminhamento ou a narrativa da seção que foi modificada deve conter uma descrição das mudanças específicas feitas na submissão anterior. Será preferida uma comparação entre a nova informação e a informação antiga.

Cada dossiê original ou outra submissão, quando aplicável, deve incluir uma tabela de conteúdo. A razão desta tabela de conteúdo é dizer ao revisor onde as informações podem ser encontradas no dossiê.

O conteúdo de cada submissão deve ser organizado em seções e cada seção deve ser identificada por uma tabela que corresponda a seção indicada na tabela de

conteúdo. A tabela mostra o número e uma resumida descrição da seção que ela identifica.

Todas as páginas da cópia de arquivo do registro devem ser numeradas sequencialmente. A sequência começa com a página de número um da frente do Formulário de Submissão e aumenta consecutivamente até a última página. Os números das páginas devem ser colocados no centro do rodapé de cada folha.

17.5.2 Tamanho de cada Volume e sua Identificação

1. Cada volume do dossiê não deve ser maior que aproximadamente 7 cm de largura.
2. O nome e endereço da empresa, o nome do produto, forma farmacêutica e concentração deve ser impressa na frente de cada pasta de cada volume.
3. Não numerar os volumes. O FDA numerará os volumes.
4. Todos os dossiês originais devem ser submetidos em pastas. Pequenas complementações ou suplementos não contidas em pastas devem ser agrupados com “fasteners” (não grampear).

17.5.3 Sugestão de Tabela de Conteúdo para o Registro de Genéricos

Esta sugestão aplica-se a pedidos de registro de genéricos (ANDA).

Seção I. Formulário de submissão de registro assinado

Seção II. Base para o dossiê de registro de genérico

Seção III. Certificado de Patente e Declaração de Exclusividade

Seção IV. Comparação entre o genérico e o referência

1. Condições de uso
2. Ingrediente ativo
3. Ingredientes inativos conforme apropriado .
4. Rota de administração forma farmacêutica e concentração .

Seção V. Rotulagem .

Seção VI. Biodisponibilidade/ Bioequivalência .

1. Protocolo do estudo *in vivo*.
2. Estudos *in vivo*
3. Solicitação de isenção de estudo *in vivo* .
4. Dissolução *in vitro*
5. Dados da formulação (comparação de todas as concentrações).

Seção VII. Componentes e Composição

Seção VIII. Controle das Matérias Primas...

1. Ingrediente ativo
 - a) lista de produtores/ fornecedores (Tipo II - carta de autorização do DMF)
 - b) certificado(s) de análises, especificações e resultado dos testes da(s) substâncias
 - c) Especificações dos testes e dados da(s) substância(s)
 - d) Espectro e cromatogramas para padrões de referencia e amostras
2. Substâncias Inativas
 - a) Especificações dos testes (incluindo identificação e caracterização)
 - b) Certificado(s) de análise(s) do(s) fornecedores
3. Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)
 - a) qualificação de fornecedores
 - b) critérios de aceitação
 - c) calendário de resiste
 - d) armazenagem

Seção IX. Descrição da Unidade de Fabricação .

1. Endereço completo da unidade de fabricação para o processo de fabricação, testes e estabilidade.
2. Descrição resumida da área de fabricação .
3. Certificação de BPFC .

Seção X. Terceiros

1. Endereço completo
2. Funções

3. Certificações de BPFC e BPL

Seção IX. Instruções de processo e manufatura

1. Descrição do processo de produção (incluindo validação microbiológica, se apropriado)
2. Relatório de produção em branco para intencional produção com específico equipamento
3. Relatório de reprocesso

Seção XII. Controles em processo

1. Cópia de relatório de produção de 3 lotes produzidos com equipamentos especificados, incluindo relatórios de embalagens, reconciliação dos lotes e das rotulagens
2. Controles em processo
 - a) plano de amostragem e procedimentos dos testes
 - b) especificações e dados

Seção XIII. Procedimentos de rotulagem e embalagem

Seção XIV. Embalagem final

1. Resumo da embalagem final/ sistema de fechamento
2. Especificações dos componentes e dados do teste (referência - DMF tipo III)
3. Configuração e dimensões das embalagens
4. Teste de fechamento da embalagem

Seção XV. Controles para o produto final

1. Plano de amostragem e procedimentos dos testes
2. Especificações dos testes e dados

Seção XVI. Métodos Analíticos (duas cópias adicionais separadas se as substância ou produto final não são monografias da USP)

1. Métodos para as substâncias
 - a) validação dos métodos
 - b) especificações dos testes e dados
2. Produto acabado
 - a) validação do método

b) estabilidade indicando os dados do teste em varias condições de stress

c) especificações dos testes e dados

Seção XVII. Estabilidade do produto final

1. Protocolo
2. Compromisso pós-aprovação
3. Período de expiração
4. Dados de estabilidade submetidos

Seção XVIII. Número de Controles

1. Para matérias primas
2. Para os lotes de produção

Seção XIX. Amostras. Disponibilidade e identificação de:

1. Substâncias
2. Produto acabado

Seção XX. Relatório de Análise de Impacto Ambiental

Seção XXI. Outros

1. Referência de informação previamente submetida
2. Literatura
3. Cartas de autorização (2 cópias)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)