

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

RDC nº 199/2006: Regulamentação sobre os medicamentos passíveis de notificação

3ª edição

Brasília, 16/07/2019

GERÊNCIA DE MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS, NOTIFICADOS, FITOTERÁPICOS, DINAMIZADOS E
GASES MEDICINAIS

JOÃO PAULO SILVERIO PERFEITO

GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 5 |
| ESCOPO | 6 |
| PERGUNTAS E RESPOSTAS | 6 |
| 1. Como proceder com a fabricação de medicamentos notificados? | 6 |
| 1.1. Como proceder com os estudos de estabilidade? | 6 |
| 1.2. Como proceder com o controle de qualidade dos insumos ativos? | 9 |
| 1.3. Como proceder com o controle de qualidade dos excipientes? | 10 |
| 1.4. Como proceder com o controle de qualidade do produto acabado? | 10 |
| 1.5. Como proceder com a terceirização? | 10 |
| 1.6. Como proceder com a elaboração de bula e rotulagem? | 10 |
| 1.7. Como estabelecer um nome comercial? | 11 |
| 1.8. Como proceder com a elaboração de relatório de farmacovigilância? | 11 |
| 1.9. Como proceder com a distribuição de amostras grátis? | 11 |
| 1.10. Como proceder com a elaboração da Revisão Periódica de Produto? | 11 |
| 2. Como proceder com a fabricação e controle de qualidade de notificados de baixo risco? | 11 |
| 3. Como proceder com a fabricação e controle de PTF passível de notificação? | 12 |
| 4. Como proceder com a fabricação de dinamizado passível de notificação? | 13 |
| 5. Como funciona o processo de habilitação e notificação? | 14 |
| 6. Como proceder com a habilitação de empresas? | 15 |
| 7. Como proceder com a notificação de medicamentos? | 15 |
| 7.1 Como proceder com a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos? | 17 |
| 7.2 Como proceder com a notificação de dinamizados? | 17 |
| 8. Como proceder nos casos de alterações pós-notificação? | 18 |
| 9. Como solicitar alteração na lista de medicamentos de baixo risco passíveis de notificação? | 19 |
| 10. Como é realizado o monitoramento dos medicamentos notificados? | 19 |
| 11. Como consultar a regularidade dos medicamentos notificados? | 20 |
| 12. Como proceder caso o sistema de notificação apresente problemas? | 20 |
| 13. Como proceder caso o site da Anvisa apresente problemas? | 20 |
| 14. Como os medicamentos notificados são rastreados? | 20 |
| 15. Como emitir certificado de exportação para um medicamento notificado? | 21 |
| NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS | 21 |

| | |
|---------------------------|----|
| GLOSSÁRIO | 23 |
| HISTÓRICO DE EDIÇÕES..... | 23 |

INTRODUÇÃO

A RDC 199/2006 revogou a Portaria 1.056/1998, que tratava da isenção de registro para algumas categorias de medicamentos. Desde então, não existe mais a classe de medicamentos isentos de registro. Como regra, para obtenção da autorização sanitária para comercialização, os medicamentos devem ser registrados ou notificados.

A notificação é o procedimento pelo qual a comercialização de medicamentos é comunicada à autoridade sanitária federal quando observadas todas as características de uso e qualidade descritas em normativas específicas.

A notificação é processada mediante peticionamento eletrônico no sítio eletrônico da Anvisa e não exime as empresas da obrigação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPF) e das demais regulamentações sanitárias.

Estão sujeitos à notificação medicamentos de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos, medicamentos dinamizados e gases medicinais que figurem em listas específicas ou que atendam a determinados parâmetros, conforme regulamento próprio.

MEDICAMENTOS DE BAIXO RISCO

A notificação simplificada de medicamentos de baixo risco é realizada conforme RDC 199/2006 e suas atualizações. Os medicamentos de baixo risco passíveis de notificação simplificada estão listados no Anexo I da RDC 107/2016, ou suas atualizações.

PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS PASSÍVEIS DE NOTIFICAÇÃO

A notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (PTF) é realizada conforme disposto no Art. 38 da RDC 26/2014. Conforme esta norma, só podem ser notificados os PTF que possuem insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) contido na edição vigente do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB). Ainda, o insumo em questão deve possuir monografia descrita nas últimas edições dos compêndios reconhecidos pela Anvisa.

MEDICAMENTOS DINAMIZADOS PASSÍVEIS DE NOTIFICAÇÃO

Os medicamentos dinamizados passíveis de notificação simplificada são os permitidos nos termos da RDC nº 238/2018.

GASES MEDICINAIS PASSÍVEIS DE NOTIFICAÇÃO

A notificação de gases medicinais foi instituída pela RDC 70/2008, no entanto, os prazos para adequar-se a essa legislação estão suspensos, conforme RDC 25/2015. Em 2015, a Anvisa aprovou iniciativa regulatória para revisar a RDC 70/2008 e, atualmente (2019), está trabalhando nesta revisão, que contempla, entre outros pontos, a padronização das informações relacionadas às indicações, precauções, reações adversas e posologia de

cada um dos gases passíveis de notificação. Assim, a notificação simplificada de gases medicinais ainda não está disponível.

ESCOPO

Este documento tem o objetivo de expor o entendimento da Agência sobre as normativas e procedimentos que regem a notificação simplificada de medicamentos e esclarecer alguns pontos frequentemente questionados.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

1. Como proceder com a fabricação de medicamentos notificados?

É essencial destacar que a notificação é apenas uma maneira simplificada de regularização do medicamento junto à Anvisa e que, portanto, os medicamentos passíveis de notificação devem seguir rigorosamente as mesmas normativas específicas aplicáveis à fabricação e ao controle de qualidade dos medicamentos sujeitos ao registro.

A notificação dos medicamentos pode ser precedida pela produção de lotes piloto, de acordo com Guia publicado pela IN 02/2009. A fabricação de lotes pilotos não é necessária para produtos que já possuem registro vigente junto à Anvisa (destaca-se aqui o medicamento registrado que migrará para notificação simplificada).

Cabe ressaltar que, apesar de não ser necessária a apresentação da documentação referente à fabricação de tais lotes no momento da notificação, estes documentos devem estar disponíveis para fins de controle sanitário e poderão ser requisitados durante inspeções.

A empresa fabricante deverá produzir pelo menos três lotes do medicamento. O tamanho destes três lotes deve ser o mesmo e será considerado como tamanho de referência. Qualquer alteração neste tamanho resultará em nova notificação. Para maiores detalhes quanto às alterações pós-notificação, consultar a pergunta “Como proceder nos casos de alterações pós-notificação?”.

A empresa poderá trabalhar com uma faixa de tamanho de lote desde que, no momento da notificação, apresente estudos de estabilidade que suportem o intervalo desejado. Para tanto, a empresa deve apresentar estudos contemplando três lotes para o tamanho inicial e um lote referente ao tamanho final.

Os lotes devem ser produzidos em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e Controle de medicamentos (BPFC), dispostas nas normas RDC 17/2010 (para medicamentos de baixo risco e dinamizados); RDC 13/2013 (para Produtos Tradicionais Fitoterápicos) e RDC 69/2008 (para gases medicinais), ou suas atualizações.

1.1. Como proceder com os estudos de estabilidade?

Os três lotes devem ser submetidos a estudos de estabilidade acelerado e de longa duração, nos termos da RE 01/2005 ou suas atualizações, ou, no caso de

medicamentos dinamizados, da IN 04/2007. Caso os estudos de longa duração não estejam concluídos no momento da notificação, podem ser apresentados estudos de estabilidade acelerados concluídos acompanhados de estudos de longa duração em andamento, nos termos da norma específica.

Caso sejam notificadas apresentações com diferentes volumes, os modelos de estudos reduzidos de agrupamento podem ser adotados, à exceção dos medicamentos dinamizados, para os quais essa possibilidade não está prevista pela IN 04/2007, permitindo-se apenas a utilização do conceito de formas farmacêuticas comparadas.

Os estudos de estabilidade devem contemplar, quando necessário, estudos de fotoestabilidade. Não há necessidade de proceder com estudos de fotoestabilidade caso a embalagem seja capaz de bloquear a luz. Nesse caso, a empresa deve comprovar experimentalmente as propriedades foto-protetoras do material. A documentação comprobatória deverá estar disponível para apresentação mediante solicitação da Anvisa.

Os medicamentos acondicionados em frascos multidoses devem informar na rotulagem (e na bula, se for o caso) o prazo de validade após aberto. Este deve ser estabelecido por meio de estudos de estabilidade “em uso” que demonstrem que as especificações físico-químicas e microbiológicas do produto são mantidas desde a abertura da embalagem até o fim do período de uso.

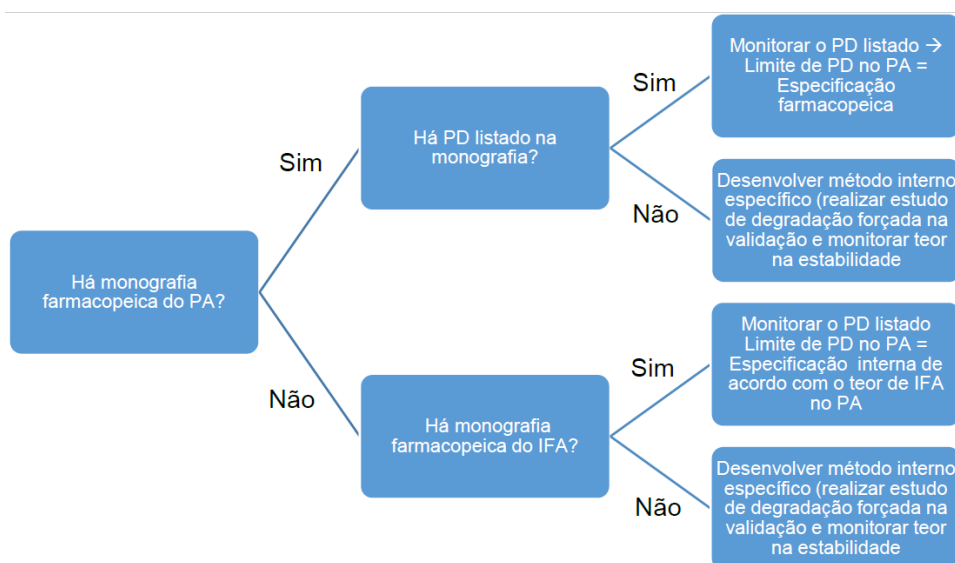
A empresa deverá verificar se há monografia para o produto acabado ou para o IFA e, quando houver produtos de degradação listados nas monografias farmacopeias, estes devem ser quantificados nos estudos de estabilidade, ainda que a empresa não adote método farmacopeico para controle de qualidade do medicamento.

Para medicamentos que não possuem monografia farmacopeica ou que não possuem substâncias relacionadas listadas na monografia, durante a validação de metodologia analítica, devem ser conduzidos estudos de degradação forçada que comprovem que o método utilizado na estabilidade é específico em conformidade com a normativa de validação vigente.

Se o método for comprovadamente específico e a variação de teor de ativo na estabilidade não for elevada (inferior aos limites estabelecidos na precisão intermediária do método analítico), nenhum teste adicional é necessário. Nos casos em que houver variação de teor do IFA superior à variação da precisão intermediária, a empresa deverá apresentar dados de literatura com a identificação das principais rotas e dos principais produtos de degradação do IFA. Se o produto de degradação identificado na literatura não tiver toxicidade relevante, a empresa deverá apresentar justificativa técnica correlacionando o teor de ativo obtido ao final do estudo de estabilidade e a eficácia do medicamento e, em sendo comprovado que o teor de ativo ao final do estudo de estabilidade ainda é elevado o suficiente para manter a eficácia do medicamento, nenhum teste adicional é necessário.

Nos casos em que não houver nenhum dado de literatura sobre a degradação do IFA e nos casos em que os dados da literatura indicarem que os produtos de degradação são tóxicos, a empresa deverá qualificar o(s) produto(s) de degradação, estabelecer os limites aceitáveis e dosar o(s) produto(s) de degradação nos estudos de estabilidade subsequentes. Nos casos em que nenhum dado de literatura estiver disponível, será necessário identificar e qualificar o produto de degradação. Essas informações estão sumarizadas na Figura 1.

Figura 1 - Fluxogramas para avaliação de produtos de degradação em medicamentos de notificação simplificada (seguir os dois fluxogramas).

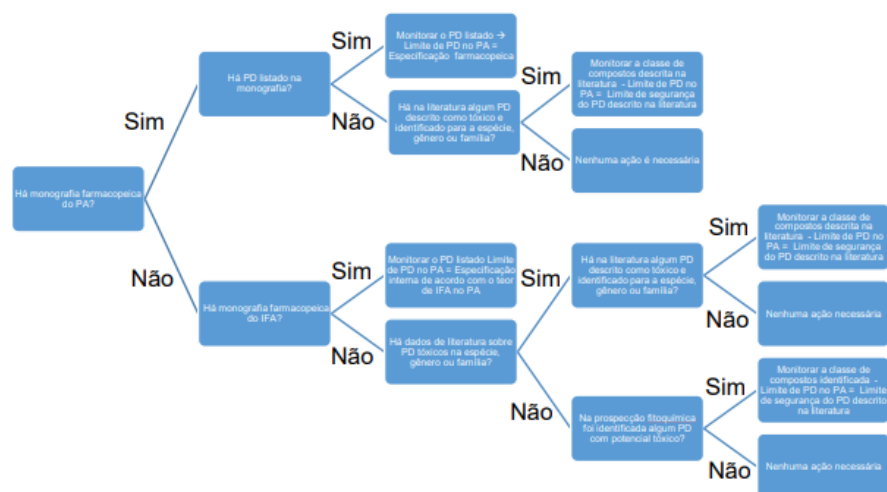


No que diz respeito aos medicamentos à base de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV), quando a monografia farmacopeica se referir ao produto final, o limite a ser estabelecido deve ser o fixado na monografia farmacopeica. Nos casos em que o produto de degradação estiver listado na monografia do IFAV, a especificação para o produto final deve ser estabelecida pela empresa e o racional para definição da especificação deve ser apresentado, considerando-se a quantidade de IFAV adicionada ao medicamento. Se houver limites diferentes fixados em monografias diferentes, o valor mais crítico deve ser adotado.

Nos casos em que não houver monografia farmacopeica nem para o produto acabado nem para o IFAV, a empresa deverá verificar na literatura se há relatos de produtos de degradação descritos para a espécie, e, não encontrando este dado na literatura, deve verificar também a informação para o gênero e família da espécie vegetal que está sendo utilizada para obtenção do medicamento. Aqueles produtos descritos como tóxicos devem ser monitorados nos estudos de estabilidade. As especificações, neste caso, devem ser definidas com base nos dados de toxicidade disponíveis para a substância, ou classe de substâncias, que está sendo monitorada.

Nos casos em que não houver nenhum dado de literatura sobre a espécie, gênero ou a família do IFAV que está sendo utilizado, a empresa deverá realizar investigação sobre os constituintes fitoquímicos presentes no IFAV utilizado e verificar a presença de compostos possíveis constituintes tóxicos, conforme dados prévios de literatura. Sendo encontrados compostos químicos tóxicos, devem ser monitorados na estabilidade do medicamento.

Figura 2 - Fluxograma para avaliação de produtos de degradação em medicamentos contendo IFAV



1.2. Como proceder com o controle de qualidade dos insumos ativos?

Para uso na produção de medicamentos, todos os insumos devem ser produzidos de acordo com normativas específicas, devendo o fabricante possuir todas as licenças, autorizações e certificações necessárias. Além disso, o insumo deve atender às características de qualidade para produção de medicamento. Se não houver IFA que atenda às normativas sanitárias disponível no mercado brasileiro, este deve ser importado. Neste caso, deve-se certificar que o fabricante cumpre com as BPF de insumos, conforme RDC 69/2014.

As especificações de qualidade dos insumos farmacêuticos ativos considerados atípicos devem ser condizentes com especificações de IFA e não de excipientes. Neste contexto, por exemplo, as especificações de matéria-prima USP (monografia de ativos) devem ser selecionadas em detrimento das especificações do NF (monografia de excipientes). Da mesma forma, testes críticos como identificação e teor devem ser incluídos na especificação do insumo ativo atípico. Toda a documentação deve estar disponível para apresentação quando requerido pela autoridade sanitária.

A qualidade microbiológica de todos os insumos utilizados no medicamento deve ser verificada. Mesmo que os testes de controle microbiológico não estejam explicitamente mencionados na maioria das monografias farmacopeicas referentes aos insumos, estes devem ser realizados nas análises de rotina, respeitando-se as especificações mínimas, aplicáveis aos diferentes tipos de insumos, que constam nos métodos gerais dos compêndios oficiais. A redução da frequência dos testes microbiológicos nos insumos é permitida, desde que devidamente justificada, conforme disposto no capítulo “Limites microbianos” e no segundo suplemento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição. A justificativa deve estar disponível sempre que solicitada pela Agência.

A empresa produtora do medicamento deve ter arquivada a Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos - FISPQ e quaisquer documentos relativos à obtenção das matérias-primas utilizadas, uma vez que estes poderão ser solicitados a qualquer momento pelas autoridades sanitárias.

1.3. Como proceder com o controle de qualidade dos excipientes?

Há liberdade na escolha dos excipientes, desde que estes sejam reconhecidamente seguros e seus fabricantes possuam todas as autorizações e certificações necessárias para produção de insumos farmacêuticos.

1.4. Como proceder com o controle de qualidade do produto acabado?

As monografias farmacopeicas utilizadas como referência de qualidade, tanto para os insumos quanto para os produtos acabados, devem ser seguidas integralmente. Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade às condições laboratoriais demonstrada por meio de estudo de validação parcial, nos termos da RDC 166/2017.

Caso algum ensaio não seja aplicável ao produto em virtude de suas características, a empresa deve elaborar racional técnico justificando a sua isenção. Este documento deve estar disponível sempre que solicitado pela Agência.

Em alguns casos, o processo de fabricação do medicamento consiste simplesmente no envase do insumo. Neste contexto, a empresa pode se valer de monografia do insumo para realizar o controle de qualidade físico-químico e microbiológico do produto, complementando com os testes necessários para forma farmacêutica final de apresentação.

1.5. Como proceder com a terceirização?

A empresa pode optar por terceirizar parte da produção ou das análises de controle de qualidade, mas deverá fazê-lo em empresas fabricantes de medicamentos que tenham CBPF vigente e que também estejam habilitadas no sistema de notificação simplificada, no caso da produção. Informações sobre a terceirização, incluindo as análises de controle de qualidade, podem ser consultadas na RDC 234/2018, ou suas atualizações.

1.6. Como proceder com a elaboração de bula e rotulagem?

Os modelos de bula e rotulagem devem observar as normativas específicas, ou, na sua ausência, a RDC 47/2010 e RDC 71/2009, respectivamente. Quando aplicável devem-se seguir orientações específicas, por exemplo, no caso de folhetos informativos para produto tradicional fitoterápico e o Anexo II da RDC 199/2006, no caso dos medicamentos de baixo risco.

As características organolépticas (odor, sabor e cor) podem ser informadas na embalagem. Informações de segurança do produto tais como advertências e restrições de uso para grupos específicos, relacionadas ou não à formulação, por exemplo, “uso adulto” e “atenção diabéticos: contém açúcar”, devem ser incluídas na embalagem do produto.

Nos casos em que a restrição de uso (se uso adulto e pediátrico ou uso adulto) não estiver informada no anexo da RDC 107/2016, no FFFB ou outro documento usado para possibilitar a notificação, a empresa deverá fazer busca na literatura para verificar se há restrição de uso para o medicamento e incluí-la na rotulagem do produto. A documentação consultada deverá estar disponível para apresentação mediante solicitação da Anvisa.

1.7. Como estabelecer um nome comercial?

O nome do medicamento de notificação simplificada deve estar de acordo com a Lei 6.360/1976 e com a RDC 59/2014 ou suas atualizações. Nomes assemelhados aos de outros produtos que estão no mercado devem ser evitados e qualquer nome que possa induzir o consumidor a erro ou confusão não deve ser utilizado. Não há restrições quanto à formação de famílias de medicamentos desde que estas sigam a normativa sanitária.

Não existe avaliação prévia do nome do medicamento, no entanto, a Anvisa pode exigir alteração do nome quando identificada alguma irregularidade. Em casos mais graves, quando o risco sanitário relacionado for mais expressivo, pode ser determinada suspensão de fabricação do medicamento, recolhimento do produto do mercado e cancelamento da notificação, ressalvadas outras penalidades administrativo-sanitárias cabíveis, haja vista que a comercialização de medicamento com nome em desacordo com a Lei 6.360/1976 é considerada infração sanitária.

1.8. Como proceder com a elaboração de relatório de farmacovigilância?

Embora a RDC 04/2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância, faça referência apenas aos medicamentos registrados, as diretrizes ali estabelecidas devem ser aplicadas também aos notificados. Dessa forma, eles devem estar incluídos no plano de farmacovigilância da empresa e os relatos de eventos adversos identificados para esses produtos devem ser tratados da mesma forma que são tratados os referentes aos medicamentos registrados. Os relatórios periódicos de farmacovigilância devem ser elaborados e, embora não precisem ser submetidos à Anvisa, devem estar disponíveis na empresa, para fins de controle da segurança do medicamento e para apresentação às autoridades sanitárias, quando solicitados.

1.9. Como proceder com a distribuição de amostras grátis?

A RDC 60/2009, que versa de modo geral sobre as amostras grátis, se aplica aos medicamentos registrados e não aos medicamentos de notificação simplificada. Deste modo, é necessário que a apresentação referente à amostra grátis esteja notificada no sistema.

1.10. Como proceder com a elaboração da Revisão Periódica de Produto?

A empresa deve manter registro da revisão periódica de produto – RPP, de modo que este documento esteja disponível sempre que solicitado. Para orientações acerca de sua elaboração, consultar o Guia n. 9/2018, versão 2, ou suas atualizações, publicado por esta Agência.

2. Como proceder com a fabricação e controle de qualidade de notificados de baixo risco?

A fabricação de medicamentos notificados de baixo risco, além de seguir o disposto no tópico “Como proceder com a fabricação de medicamentos notificados?”, devem observar as especificidades a seguir.

Conforme RDC 45/2012, “Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) é qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada a um paciente, atua como ingrediente ativo podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano”. Deste modo, as substâncias listadas na coluna “concentração do princípio ativo”, da RDC 107/2016 estão contempladas na definição de IFA e devem ser tratadas, para todos os efeitos, como tal.

O insumo ativo usado na produção deve ser idêntico ao que consta no documento que estabelece os medicamentos passíveis de notificação, incluindo o sal usado na estabilização da molécula.

Diante da impossibilidade de aplicação de um método analítico farmacopeico nas análises de rotina de determinado produto ou insumo, é possível a sua substituição por método de desenvolvimento interno devidamente validado. O método desenvolvido deve ser equivalente ou superior ao compendial e a empresa deve apresentar racional que evidencie este fato. Além disso, a adoção de critérios de aceitação distintos dos compendiais deve ser acompanhada da devida justificativa técnica.

O anexo I da RDC 107/2016 estabelece um conjunto mínimo de testes relacionados ao controle de qualidade do produto, que devem ser realizados em complementação aos previstos na monografia farmacopeica adotada. Caso algum teste não seja aplicável ao produto, a empresa deve elaborar racional técnico justificando sua ausência. O racional deve estar disponível sempre que solicitado pela Agência.

A rotulagem dos medicamentos de baixo risco sujeitos à notificação simplificada deve seguir o estabelecido no Anexo II da RDC 199/2006, sendo dispensada a disponibilização de bula quando todas as informações preconizadas no Anexo I da RDC 107/2016 estiverem presentes na rotulagem. Caso não seja possível incluir todas as informações na rotulagem, os modelos de bula devem seguir o disposto na RDC 47/2009. Os medicamentos de notificação simplificada devem citar, em sua rotulagem, seu enquadramento, adotando a frase: “MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC 199/2006. AFE nº...”.

3. Como proceder com a fabricação e controle de PTF passível de notificação?

A fabricação de lotes de PTF notificado, além de seguir o disposto no tópico “Como proceder com a fabricação de medicamentos notificados?”, devem observar as especificidades a seguir.

O princípio ativo da formulação deve ser o descrito no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), sendo admitidos ajustes nos excipientes utilizados, desde que tecnicamente justificados, considerando que a formulação preconizada nesse formulário foi elaborada considerando as características necessárias para a manipulação em farmácia. A justificativa deve estar disponível sempre que solicitada pela Agência.

A indicação, o modo de uso, as orientações para o preparo, as informações de embalagem e armazenamento e as advertências dos produtos notificados deverão ser as constantes do FFFB. Qualquer informação inserida em folheto informativo,

embalagens ou material de divulgação diferente da prevista no FFFB constitui infração sanitária e está sujeita às penalidades cabíveis.

A notificação simplificada de produtos tradicionais fitoterápicos está disciplinada no capítulo V da RDC 26/2014. Além do estudo de estabilidade e layouts de rotulagem, para os produtos tradicionais fitoterápicos, a empresa deve apresentar, no momento da notificação, a descrição do método utilizado, a especificação e resultados obtidos para os testes dispostos nos artigos 13, 14, 15 e 16 dessa Resolução.

Quando a monografia farmacopeica for específica para a formulação do produto (exemplo: tintura; gel ou droga vegetal, no caso dos chás medicinais), ela deve ser adotada integralmente e deve constar na documentação apresentada no momento da notificação. Quando não existir monografia para a formulação, estando disponível apenas a monografia do IFAV, deve-se elaborar as especificações de qualidade do produto acabado de forma a contemplar, preferencialmente, o conjunto de testes previstos na monografia do insumo, além de outros testes previstos na RDC 26/2014 e IN 4/2014 que sejam aplicáveis à forma farmacêutica em questão. As descrições dos métodos analíticos e especificações do IFAV e do produto acabado devem ser apresentadas em formato “pdf” no momento da notificação. O desenvolvimento de método analítico é permitido apenas na ausência de método compendial.

Tanto para a *Malva sylvestris* como para a *Matricharia recutita*, há a possibilidade de notificar formulações para uso interno e externo. Assim, a quantidade de droga vegetal presente na formulação do produto deverá corresponder àquela preconizada pelo FFFB, conforme a via de administração selecionada. É possível a notificação de dois produtos diferentes, com concentrações e vias de administração distintas, conforme disposto no FFFB.

4. Como proceder com a fabricação de dinamizado passível de notificação?

A fabricação de lotes de dinamizado notificado, além de seguir o disposto no tópico “Como proceder com a fabricação de medicamentos notificados?”, devem observar as especificidades a seguir.

Devem ser observadas as vedações impostas pela RDC 238/2018 e, no caso dos excipientes, devem ser utilizados apenas aqueles expressamente permitidos pelas farmacopeias e compêndios específicos para medicamentos dinamizados.

Os medicamentos dinamizados notificados devem conter somente insumos ativos constantes da Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da IN 26/2018, nas escalas nela indicadas e em potências compreendidas na faixa por ela determinada para cada insumo.

Devem ser utilizadas como referência para os métodos de produção e controle de qualidade das drogas, dos excipientes, dos insumos ativos e dos medicamentos dinamizados industrializados, as edições vigentes das seguintes farmacopeias e compêndios: Farmacopeia Homeopática Brasileira; Farmacopeia Homeopática Alemã; Farmacopeia Homeopática Americana; Farmacopeia Homeopática Britânica; Farmacopeia Homeopática Mexicana; Farmacopeia Homeopática Indiana; Farmacopeia Europeia; Farmacopeia Francesa; ou Código Farmacêutico Antroposófico. Na ausência de monografia ou método geral nas farmacopeias e compêndios citados anteriormente, poderão ser utilizadas como referências as farmacopeias constantes da RDC 37/2009.

Os medicamentos dinamizados notificados devem adotar apenas a bula para o paciente, conforme modelo constante da RDC 47/2009. Na rotulagem deve ser incluída a frase: "Medicamento dinamizado notificado junto à Anvisa conforme RDC nº 238/2018", em substituição à informação do número de registro.

5. Como funciona o processo de habilitação e notificação?

A notificação deve ser realizada, exclusivamente, por empresa habilitada junto ao Sistema de Notificação Simplificada de Medicamentos. Para tanto, a empresa deverá possuir Autorização de Funcionamento (AFE) para fabricar e/ou importar medicamentos e Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), ou pedido de renovação do CPBFC.

Encontra-se, no sítio eletrônico da Agência, o manual do sistema de medicamentos de notificação simplificada. Este apresenta todo o procedimento que deve ser realizado no sistema para habilitar empresas e notificar medicamentos. A Notificação Simplificada deve ser efetuada pela empresa interessada, exclusivamente por meio do Sistema de Medicamentos de Notificação Simplificada, seguindo os passos abaixo:

1º PASSO - CADASTRAMENTO

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

2º PASSO – ALTERAÇÃO DO PORTE DE EMPRESA (opcional)

Em seguida, as empresas devem promover a alteração, se necessário, do Porte da Empresa, que irá determinar o valor das taxas a serem pagas pelo interessado.

3º PASSO - HABILITAÇÃO DE EMPRESA

Nessa etapa a empresa deverá fornecer informações e dados ao sistema de notificação que permitam sua habilitação junto à Anvisa. O sistema pode ser acessado através do sítio eletrônico da Anvisa.

Orientamos consultar o tópico “Como proceder com a habilitação de empresas?” para dirimir dúvidas gerais quanto à habilitação de empresas.

4º PASSO - NOTIFICAÇÃO

A notificação é realizada apenas por meio eletrônico e não há necessidade de entrega de documentos físicos. O sistema pode ser acessado por meio do sítio eletrônico da Anvisa.

Os detalhes quanto ao procedimento de notificação são apresentados no manual do sistema de notificação, disponível no sítio eletrônico da Agência.

Orientamos consultar as perguntas relacionadas a como proceder com a notificação, sendo algumas delas específicas por classe de medicamento notificado, para dirimir dúvidas gerais quanto à notificação.

5º PASSO – TAXAS

A Notificação Simplificada de Medicamentos está sujeita à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária conforme determina a RDC 107/2016, a RDC 26/2014 e a RDC 238/2018.

O valor da taxa de notificação será o equivalente à taxa de isenção de registro de medicamentos nos termos da Lei 9782/1999 e suas atualizações. Sempre que a empresa realizar uma nova notificação, uma nova taxa deverá ser paga.

6º PASSO – DECLARAÇÃO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA

Ao final do processo, o interessado poderá gerar a Declaração de Notificação Simplificada, estando o produto automaticamente autorizado a ser comercializado.

Após a realização da notificação, a relação de empresas e produtos notificados é disponibilizada automaticamente no Sistema de Medicamentos de Notificação Simplificada.

A notificação é válida por cinco anos, em todo território nacional. O prazo é contado a partir do pagamento da taxa, quando a notificação se torna ativa. Após expiração da validade da notificação, esta será automaticamente cancelada e a empresa deverá notificar o produto novamente.

A declaração pode ser validada através do ícone “validação de declaração de notificados” disponível na página de medicamentos notificados, no sítio eletrônico da Agência.

6. Como proceder com a habilitação de empresas?

A habilitação das empresas é feita de forma eletrônica por meio do sítio eletrônico da ANVISA, onde também está disponível o manual do sistema de notificação, em que é apresentado um tutorial, com detalhes, sobre como habilitar uma empresa no sistema de notificação.

Todas as empresas envolvidas na fabricação dos medicamentos devem estar indicadas na habilitação da empresa notificadora.

7. Como proceder com a notificação de medicamentos?

Para notificação, devem ser anexados ao sistema de notificação, em formato eletrônico “pdf”, os resultados dos estudos de estabilidade de longa duração completos de três lotes, assim como os layouts de rotulagem.

Poderão ser apresentados os resultados dos estudos acelerados de estabilidade concluídos, acompanhados dos resultados parciais dos estudos de longa duração de modo análogo ao estabelecido para medicamentos registrados. Para fim de notificação não será aceito estudo de estabilidade de acompanhamento.

Caso o produto a ser notificado tenha sido registrado na Agência, passando a ser notificado em função de norma posterior, a empresa poderá apresentar, no momento da notificação, resultados de estudos de estabilidade que tenham sido conduzidos à época do registro, desde que adequados às normas vigentes para condução de estudos de estabilidade. Tais estudos devem ter sido realizados com três lotes de mesmo tamanho. O tamanho dos lotes submetidos aos estudos de estabilidade será considerado como “de referência” e somente poderá ser alterado mediante nova notificação.

Caso, no momento da notificação, o sistema não apresente opção que se enquadre ao medicamento (por exemplo, o acondicionamento do produto não está disponível no sistema), orientamos entrar em contato com a Agência via canais de atendimento.

A notificação de produto fabricado em mais de um local^[66] é possível, desde que todas as unidades fabris sejam informadas na notificação e que sejam anexados estudos de estabilidade referente a três lotes para cada local. No caso de inclusão de local de fabricação será necessário realizar uma nova notificação e indicar todos os locais de fabricação.

A RDC 107/2016 publicou a nova lista de medicamentos notificados de baixo risco que entrou em vigor em 1º de janeiro de 2017. A partir desta data, a empresa deve observar o disposto no Art. 9º da RDC 199/2006:

“Art. 9º A adequação a este regulamento de medicamentos cadastrados ou registrados na Anvisa deve ser realizada respeitando as seguintes disposições: (...) II - Os produtos listados no Anexo I, porém atualmente registrados em outras categorias de medicamentos, devem se adequar a este regulamento no momento de sua renovação. A critério da empresa, a adequação a esta Resolução poderá ser realizada antes do período de renovação.”.

Desta forma, desde 1º de janeiro de 2017 até o vencimento do registro, as empresas deverão notificar os medicamentos incluídos na lista e solicitar o cancelamento de seus registros, por meio de peticionamento específico.

Caso o medicamento registrado possua um clone associado e se tenha interesse na notificação de ambos, tanto o medicamento matriz como o medicamento clone deverão ser notificados, e simultaneamente, deve ser solicitado cancelamento dos registros.

Caso um medicamento registrado possua duas formas farmacêuticas diferentes, sendo apenas uma delas passível de notificação, a empresa deverá cancelar o registro das apresentações referentes a essa forma farmacêutica, e, caso deseje, proceder com sua notificação.

Nos casos de migração de medicamentos registrados para notificados não há necessidade de alteração do nome, mesmo que o produto conte com várias formas farmacêuticas e apenas uma migrou para notificação, desde que se formem famílias de medicamentos nos termos da RDC 59/2014.

Um medicamento pode ser notificado mais de uma vez, desde que possua nomes distintos, incluindo nessa diferenciação os complementos de marca, não sendo permitido que na mesma notificação a empresa inclua mais de um nome comercial ou uma família de produtos.

Conforme RDC 199/2006, art. 8º, § 4º, a adoção de nome para o produto é facultativa. Nos casos em que não for adotado nome, a empresa deverá obrigatoriamente comercializar o medicamento com o nome do produto ou sinônimo previsto na RDC 107/2016.

É possível a realização de uma única notificação abrangendo diversas apresentações de um mesmo produto, não sendo necessário realizar notificações separadas. Nestes casos, os estudos de estabilidade ou modelos reduzidos de estudos de estabilidade devem contemplar todas as apresentações.

O prazo de validade da notificação é de cinco anos. No último semestre do último ano de validade da notificação, o sistema permite que ela seja renovada. Após vencimento do prazo, a empresa deve notificar novamente o produto.

7.1 Como proceder com a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos?

O enquadramento de um fitoterápico como medicamento fitoterápico (MF) ou produto tradicional fitoterápico (PTF), bem como a via a ser utilizada para registro ou notificação, depende da análise das características do produto em face de alguns pontos específicos, estabelecidos na normativa vigente. Decidir se o produto será de registro simplificado ou notificado, sendo possível as duas situações, cabe à empresa.

De acordo com a RDC 26/2014, art. 2º, § 7º [...] *as plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, doravante denominadas chás medicinais, serão dispensadas de registro, devendo ser notificadas de acordo com o descrito nesta Resolução na categoria de produto tradicional fitoterápico.*

Os arts. 38 a 44 da RDC 26/2014 tratam sobre a notificação de PTF, nos quais os chás medicinais estão incluídos. Os testes necessários para o controle de qualidade encontram-se descritos nos arts. 13 a 16, da RDC 26/2014. Informações mais detalhadas referentes à notificação e aos requisitos de controle da qualidade de PTF podem ser encontradas na RDC 26/2014 e na IN 04/2014.

Associações de IFAV só serão permitidas caso estas estejam presentes no FFFB e exista monografia farmacopeica referente à associação. Os insumos presentes individualmente em qualquer dos documentos impossibilita a notificação da associação.

7.2 Como proceder com a notificação de dinamizados?

Devem ser notificados os medicamentos dinamizados industrializados que não se enquadrem nos termos do §2º do art. 3º da RDC 238/2018, ou seja, não são sujeitos a notificação aqueles medicamentos que estiverem em formas farmacêuticas injetáveis; e estiverem em qualquer forma farmacêutica, se: contiverem tintura-mãe, em diluição menor que 1 parte para 10.000 partes de veículo no produto acabado; contiverem insumos ativos novos; contiverem insumos ativos dinamizados em escala diferente da decimal ou da centesimal; contiverem insumos ativos em potência fora da faixa descrita na Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da IN 26/2018; estiverem sujeitos à prescrição médica.

A indicação terapêutica dos medicamentos dinamizados notificados deve ser a definida na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados compostos ou na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples, publicadas por meio da IN 25/2018, ou no Formulário Homeopático da Farmacopeia Brasileira, edição vigente, desde que esse insumo ativo não esteja presente na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples. Não é permitida a adoção de indicação terapêutica para medicamentos dinamizados simples notificados que contenham insumo ativo não constante da Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples.

Cada forma farmacêutica do medicamento dinamizado deve ser notificada individualmente. Quando se tratar de medicamento dinamizado simples deverá ser

informada cada uma das potências em que será fabricado e comercializado o medicamento. Quando se tratar de medicamento dinamizado composto deve ser feita uma notificação individual para cada associação de potências a ser fabricada e comercializada pela empresa.

No momento da notificação, a empresa deve disponibilizar eletronicamente no sistema de notificação as seguintes informações: todos os locais de fabricação, caso a empresa solicite a notificação de medicamento produzido em mais de um local de fabricação; os insumos ativos do medicamento notificado; a potência e a escala de cada insumo ativo; forma farmacêutica da apresentação notificada; o prazo de validade do medicamento; o relatório do estudo de estabilidade acelerado concluído e do estudo de longa duração em andamento ou do estudo de longa duração concluído, para 3 lotes do medicamento, realizados conforme a IN 4/2007; e o layout dos rótulos das embalagens primária e secundária e de bula.

8. Como proceder nos casos de alterações pós-notificação?

Não existe normativa que verse sobre a realização de alterações após a notificação, assim como, assunto de petição referente ao tema. Para medicamentos notificados, não é realizado protocolo de nenhum tipo de petição, tampouco de HMP.

Conforme redação da RDC 107/2016, a empresa deverá realizar nova notificação sempre que houver inclusões ou alterações em quaisquer informações prestadas no sistema de notificação eletrônica. Assim, as mudanças que não alterem os dados submetidos a esse sistema podem ser implementadas sem a realização de uma nova notificação. No entanto, ressalta-se que para PTF, como os dados de controle de qualidade e referências devem ser submetidos ao sistema, quaisquer alterações nessas informações, incorrem na realização de uma nova notificação.

Nos casos em que não seja necessária a realização de nova notificação para a implementação da alteração, a empresa deverá adotar conduta análoga àquela preconizada para a realização de alterações pós-registro por meio das normas específicas (RDC 76/2016 para os medicamentos de baixo risco, RDC 38/2014 para os produtos tradicionais fitoterápicos e RDC 238/2018 para os dinamizados), mantendo a documentação pertinente disponível para consulta mediante solicitação da Anvisa.

As referidas normas deverão ser consultadas para avaliação da necessidade ou não de realização de nova notificação, conforme a natureza das alterações e os requisitos necessários à implementação. Nos casos em que a alteração a ser realizada não esteja claramente contemplada em norma específica, a abordagem a ser utilizada deve ser embasada em análise de risco.

Por exemplo, a empresa deseja alterar o método de doseamento do ativo no produto acabado, sem alterar especificação, referente a um medicamento notificado de baixo risco, no entanto, este método não consta em compêndios oficiais aceitos pela Anvisa. Neste caso, deverá ser consultado o artigo 88º da RDC 76/2016. Observe que a normativa de pós registro não exige nenhum documento que irá alterar as informações já submetidas ao sistema de notificação. Logo, não há necessidade de realizar nova notificação, entretanto, a empresa deverá realizar os estudos solicitados pelo artigo supramencionado, pois estes poderão ser requisitados durante inspeção.

Vale ressaltar que as normas de BPF são aplicáveis aos medicamentos notificados. Portanto, as alterações realizadas devem observar os artigos 522, 523 e 524 da RDC 17/2010. O artigo 524 estabelece que as mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação e que os registros

devem ser mantidos. No caso de atualização da norma, as diretrizes estabelecidas nos artigos supramencionados devem ser observadas conforme nova norma.

As alterações que possuem autorização prévia para implementação imediata, nos termos das normativas de pós-registro, poderão, de forma análoga aos medicamentos registrados, ser implementadas imediatamente. No entanto, deve-se observar que caso a documentação pertinente à alteração envolva relatório de estudo de estabilidade, deve ser realizada nova notificação assim que o estudo referente ao primeiro lote após a alteração estiver concluído até os 6 meses. Neste cenário, quando se tratar de aumento de tamanho de lote em até 10 vezes, a empresa deverá incluir na nova notificação os estudos dos três lotes referentes ao tamanho antigo juntamente com o estudo conduzido com o novo tamanho.

9. Como solicitar alteração na lista de medicamentos de baixo risco passíveis de notificação?

Os medicamentos de baixo risco passíveis de notificação devem seguir rigorosamente o disposto no anexo I da RDC 107/2016. Não é permitida notificação de medicamentos com forma farmacêutica, concentração, indicação ou qualquer outra informação em desacordo com o estabelecido. No entanto, as empresas podem solicitar alterações no anexo I da RDC 199/2006.

Para solicitar inclusões, alterações e exclusões de medicamentos na lista, a empresa deverá preencher o Anexo III da RDC 199/2006, juntar os documentos aplicáveis, inclusive cópia de toda a referência utilizada para padronização das informações relacionadas ao medicamento, e protocolar a documentação como carta para a GMESP (Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases medicinais).

As respostas aos pedidos não são publicadas separadamente, mas são avaliadas em conjunto e publicadas na forma de atualização da lista de medicamentos sujeitos a notificação simplificada. A RDC 107/2016 contempla todas as inclusões aprovadas pela Anvisa posteriormente à publicação da IN 03/2009 (versão anterior da lista de medicamentos sujeitos a notificação simplificada).

10. Como é realizado o monitoramento dos medicamentos notificados?

O monitoramento dos medicamentos notificados é feito tanto pela empresa quanto pela Anvisa. A empresa responsável pela notificação do medicamento deve disponibilizar canais de comunicação com o consumidor, divulgados por meio do material de rotulagem.

Deve possuir um sistema de farmacovigilância capaz de detectar e investigar as queixas técnicas e eventos adversos relacionados a esses medicamentos, permitindo a adoção das medidas corretivas cabíveis. Relatórios de farmacovigilância devem ser elaborados e estar disponíveis à Anvisa sempre que requisitados.

A Anvisa acompanha as habilitações das empresas assim como as notificações através do sistema de notificação simplificada, de modo que empresas ou medicamentos que não atendam às normativas são removidos do sistema.

Sistematicamente, servidores da agência comparecem às unidades fabris cadastradas no sistema de notificação e realizam uma avaliação da documentação relacionada aos

medicamentos notificados, verificando se esta cumpre com as normativas sanitárias aplicáveis.

11. Como consultar a regularidade dos medicamentos notificados?

Os medicamentos notificados não possuem número de processo ou número de registro. Por meio do site da Anvisa, na opção “Consulta de Medicamentos de Notificação Simplificada”, é possível verificar as notificações que se encontram ativas e sua validade. Ressaltamos que os medicamentos registrados não constarão nessa lista.

O sistema de notificação deve ser acessado por meio do navegador Internet Explorer.

12. Como proceder caso o sistema de notificação apresente problemas?

O sistema de notificação eventualmente pode apresentar problemas. Para solicitar a correção, é necessário abrir um chamado técnico. Para que este chamado possa ser aberto, é preciso que sejam enviados os *prints* das telas nas quais o erro aparece, de modo que os endereços-fontes nos quais o erro ocorre sejam identificados e corrigidos.

Assim, todas as vezes em que forem identificados problemas técnicos no sistema, solicita-se que os *prints* das telas de erro sejam anexados ao protocolo de atendimento na Central de Atendimento ao Público da Anvisa, no qual a empresa descreve o problema e solicita a correção do erro.

Mesmo quando não é possível enviar o *print* da tela, orientamos que a empresa entre em contato, via canais de atendimento, de modo a alertar sobre os erros do sistema de notificação.

Qualquer erro relacionado ao cadastro de informações no sistema de notificação, como por exemplo, forma farmacêutica não contemplada, também deve ser comunicado pela Central de Atendimento ao Público da Anvisa.

13. Como proceder caso o site da Anvisa apresente problemas?

O sistema de notificação de medicamentos funciona apenas no Internet Explorer. É importante tentar acesso em diferentes horários, pois podem ocorrer instabilidades momentâneas no banco de dados da Anvisa.

Se mesmo seguindo as orientações acima não conseguir acesso, orientamos entrar em contato via canais de atendimento. Caso a página apresente alguma mensagem de erro, é desejável informar os detalhes da mensagem. Nestes casos, enviar *print* da tela de erro auxilia em sua resolução.

14. Como os medicamentos notificados são rastreados?

Os notificados não estão sujeitos aos mecanismos e procedimentos de rastreamento. A normativa é aplicável apenas aos medicamentos registrados.

15. Como emitir certificado de exportação para um medicamento notificado?

Caso o medicamento seja destinado à exportação, a empresa deverá enviar um e-mail para o endereço eletrônico “medicamento.assessoria@anvisa.gov.br” explicitando quais as informações que precisam constar no certificado de exportação (informações sobre o medicamento, sobre a empresa subsidiária, etc.). De posse desses dados, a GGMED enviará à empresa, via ofício, as informações para exportação do medicamento de notificação simplificada em questão.

NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Lei nº 6.360/CGN, de 23/09/1976. Dispõe sobre normas de vigilância sanitária para os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros definidos, Diário Oficial da União, 24 de setembro de 1976.

Resolução RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006. Dispõe sobre a notificação simplificada de medicamentos mediante peticionamento eletrônico, Diário Oficial da União, 02 de abril de 2006.

Resolução RDC nº 238 de 25 de julho de 2018. Dispõe sobre o registro, a renovação de registro, as mudanças pós-registro e a notificação de medicamentos dinamizados industrializados.

Resolução RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, Diário Oficial da União, 14 de maio de 2014.

Resolução RDC nº 70 de 1º de outubro de 2008. Dispõe sobre a notificação de gases medicinais, Diário Oficial da União, 2 de agosto de 2008.

Resolução RDC nº 25 de 25 de junho de 2015. Dispõe sobre a suspensão de prazos relativos à notificação de gases medicinais estabelecidos na Resolução-RDC nº 68, de 16 de dezembro de 2011, Diário Oficial da União, 26 de junho de 2015.

Resolução - RDC nº 107 de 05 de setembro de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006, que dispõe sobre os medicamentos de notificação simplificada, Diário Oficial da União, 06 de setembro de 2016.

Resolução – RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Diário Oficial da União, 19 de março de 2010.

Resolução – RDC nº 45 de 09 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, Diário Oficial da União, 10 de agosto de 2012.

Resolução – RDC nº 69 de 08 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, Diário Oficial da União, 09 de dezembro de 2014.

Resolução – RDC nº 234 de 20 de junho de 2018. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos.

Resolução – RDC nº 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde, Diário Oficial da União, 19 de janeiro de 2010.

Resolução – RDC nº 71 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para rotulagem de medicamentos, Diário Oficial da União, 23 de dezembro de 2009.

Resolução – RDC nº 38 de 18 de junho de 2014. Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências, Diário Oficial da União, 20 de junho de 2014.

Resolução – RDC nº 76 de 02 de maio de 2016. Dispõe sobre a realização de alteração, inclusão e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos, Diário Oficial da União, 03 de maio de 2016.

Resolução – RDC nº 59 de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os nomes dos medicamentos, seus complementos e a formação de famílias de medicamentos, Diário Oficial da União, 13 de outubro de 2014.

Resolução – RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, Diário Oficial da União, 11 de fevereiro de 2009.

Resolução – RDC nº 166 de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, Diário Oficial da União, 25 de julho de 2017.

Resolução – RDC nº 37 de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras, Diário Oficial da União, 08 de julho de 2009.

Resolução – RDC nº 69 de 01 de outubro de 2008. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais, Diário Oficial da União, 02 de outubro de 2008.

Resolução – RDC nº 09 de 04 de março de 2010. Altera dispositivos da RDC nº 69, de 1º de outubro de 2008, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais, Diário Oficial da União, 08 de março de 2010.

Resolução – RDC nº 16 de 01 de abril de 2014. Dispõe sobre os Critérios para Peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas, Diário Oficial da União, 02 de abril de 2014.

Resolução – RDC nº 32 de 05 de julho de 2011. Dispõe sobre os critérios técnicos para concessão de Autorização de Funcionamento de empresas fabricantes e envasadoras de gases medicinais, Diário Oficial da União, 07 de julho de 2011.

Resolução – RE nº 01 de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade, Diário Oficial da União, 01 de agosto de 2005.

Instrução Normativa – IN nº 02, de 30 de março de 2009. Guia para a produção de lotes-piloto de medicamentos, Diário Oficial da União, 01 de abril de 2009.

Instrução Normativa – IN nº 4, de 18 de junho de 2014. Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.

Instrução Normativa – IN nº 4, de 11 de abril de 2007. Guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados.

Instrução Normativa – IN nº 25, de 25 de julho de 2018. Dispõe sobre as indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados.

Instrução Normativa – IN nº 26, de 25 de julho de 2018. Dispõe sobre os limites de potência para registro e notificação de medicamentos dinamizados.

GLOSSÁRIO

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE | Autorização Especial |
| AFE | Autorização De funcionamento |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CBPF | Certificado de Boas Práticas De Fabricação |
| DOU | Diário Oficial da União |
| FFFB | Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira |
| FISPQ | Ficha de Informações de Segurança de Produtos |
| GGMED | Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos |
| GMESP | Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados E Gases Medicinais |
| HMP | Histórico de Mudança de Produto |
| IFA | Insumo Farmacêutico Ativo |
| IFAV | Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal |
| IN | Instrução Normativa |
| PTF | Produto Tradicional Fitoterápico |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RE | Resolução Específica |

HISTÓRICO DE EDIÇÕES

| EDIÇÃO | DATA | ALTERAÇÃO |
|--------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1ª | 19/04/2016 | Emissão inicial |
| 2ª | 26/10/2016 | Atualização para inclusão de perguntas referentes à RDC 107/2016, aos produtos tradicionais fitoterápicos, aos medicamentos dinamizados e aos gases medicinais |
| 3ª | 16/07/2019 | Atualização e complementação quanto aos entendimentos apresentados na versão anterior. |