

Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003

D.O.U de 02/06/2003

Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 6 de março de 2003,

considerando que a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos;

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

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

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

considerando as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos instituída pela Portaria/MS nº 3916 de 1998, quanto à regulamentação sanitária, a promoção da produção na perspectiva da farmacoeconomia, bem como a promoção racional de medicamentos,

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

Art 1º Por ocasião da primeira renovação de registro após a publicação desta resolução, todos os detentores de registro de medicamentos devem enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos.

Art. 2º Somente os centros habilitados pela ANVISA podem realizar os testes para comprovar a equivalência farmacêutica (REBLAS) e os ensaios de Biodisponibilidade Relativa exigidos por esta Resolução.

Art. 3º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta resolução, os detentores de registro de medicamento similar cujo vencimento dá-se após 1º de dezembro de 2004, devem optar por uma das condições abaixo:

I - Manter seu enquadramento como Medicamento Similar, apresentando todas as provas e documentações condizentes com esta categoria, de acordo com esta legislação.

II - Alterar seu enquadramento para medicamentos fitoterápicos, biológicos, homeopáticos, medicamentos novos ou registro de medicamentos específicos, conforme o caso, apresentando todas as provas e documentação condizentes com estas categorias, de acordo com as disposições legais vigentes.

Parágrafo único. Caso o medicamento seja de venda sob prescrição médica para algumas indicações terapêuticas e de venda sem prescrição médica para outras, o detentor deste Registro poderá optar nesta renovação por um tipo de categoria de venda para o medicamento. Caso deseje as duas categorias, uma será objeto da renovação e a outra, objeto de um novo registro. Neste caso, devem ser adotados nomes comerciais distintos, já que a categoria de venda não é a mesma. O mesmo raciocínio se aplica a associações que contenham ao menos um princípio ativo com estas características em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial.

Art. 4º Os detentores de registros de medicamentos enquadrados como similares que pretendam manter ou enquadrar seus produtos na categoria de medicamento similar, devem encaminhar a ANVISA, documento na forma de ofício, indicando o produto de referência ao qual deseja se assemelhar, no segundo semestre do quarto ano do quinquênio de validade do registro.

Parágrafo único. A ANVISA manifestar-se-á no prazo de 60 (sessenta) dias e deliberará quanto ao medicamento de referência.

Art. 5º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004 e que se enquadram como similares, devem apresentar testes de equivalência farmacêutica, de acordo com o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.

Art. 6º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registros de medicamentos enquadrados como similares, únicos no mercado (exceto os produtos que hoje estão registrados como novos e os já definidos como referência), cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, devem apresentar sob forma de complementação de informação:

I - No caso de princípios ativos isolados, relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica ou dados de literatura que comprovem eficácia e segurança através de estudos clínicos publicados em revistas indexadas (MEDLINE, Chemical Abstracts, BIOSIS, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts).

II - No caso de associações medicamentosas de produtos sintéticos ou semi-sintéticos, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, além da comprovação de eficácia por princípio ativo ou da associação, o proponente deve apresentar:

- a) estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo isolado que garantam que a absorção e distribuição dos princípios ativos em associação não são afetadas. Não sendo possível, enviar a biodisponibilidade de cada princípio ativo isolado.
- b) racionalidade da associação.
- c) estudos que demonstrem que a associação previne o advento de resistência microbiana quando se tratar de antibióticos.

Parágrafo único. O enquadramento dos produtos conforme o caput deste artigo dá direito a não apresentar testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa neste momento, e ter destaque no Compêndio de Bulas de Medicamentos da ANVISA,

Art. 7º Por ocasião da segunda renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registros de medicamentos similares de venda sob prescrição médica e não isentos da prova de biodisponibilidade relativa, devem apresentar os resultados desta prova, com exceção dos produtos definidos nos arts. 8º e 9º, no formato proposto pelo GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA.

Parágrafo único. Caso os parâmetros farmacocinéticos (C máx., AUC e T max) entre o medicamento teste e referência indiquem necessidade de ajuste, a formulação do produto poderá

ser alterada até que eles sejam compatíveis. A empresa optando em não modificar a formulação deverá propor uma posologia que garanta segurança e eficácia caso as curvas farmacocinéticas estejam abaixo do limite de segurança e acima do limite terapêutico. Neste caso o medicamento terá que ser renovado como produto resultante de alteração de propriedades farmacocinéticas, será isento de apresentação de estudo clínico e não poderá ser um produto de referência.

Art. 8º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos similares cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, classificados como antibióticos, antiretrovirais e antineoplásicos, não isentos da prova de biodisponibilidade relativa, devem apresentar os resultados desta prova, no formato proposto pelo GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA.

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

Art. 9º No prazo de até 1 (um) ano e meio após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos similares contendo os princípios ativos listados abaixo, isolados ou em associações e ainda nas formas de todos os seus sais e isômeros, devem apresentar os resultados de estudos de biodisponibilidade relativa no formato proposto pelo GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA.

Princípio Ativo	Forma farmacêutica	Referência
Ácido valpróico	Cápsulas e xarope	Depakene – Abbott
Aminofilina	Comprimidos	Aminofilina – Novartis
Carbamazepina	Comprimidos e suspensão oral	Tegretol – Novartis
Ciclosporina	Cápsulas	Sandimun – Novartis
Clindamicina	Cápsulas	Dalacin C - Pharmacia do Br
Clonidina	Comprimidos	Atensina – Boehringer Ingelheim
Clozapina	Comprimidos	Leponex – Novartis
Digoxina	Comprimidos	Digoxina - Glaxo Wellcome
Disopiramida	Comprimidos	Dicorantil – Aventis
Fenitoína	Comprimidos, Cápsulas e suspensão oral	Hidantal – Aventis
Lítio	Comprimidos	Carbolítium – Eurofarma
Isotretinoína	Cápsulas	Roacutan-Roche
Minoxidil	Comprimidos	Loniten - Pharmacia do Br
Oxcarbazepina	Comprimidos e suspensão oral	Trileptal-Novartis
Prazosin	Cápsulas	Minipress – Pfizer
Primidona	Comprimidos e suspensão oral	Epidona – Wyeth_Whitehall

Procainamida	Comprimidos	Procamide - Zambon
Quinidina	Comprimidos	Quinidine Duriles – AstraZeneca
Teofilina	Comprimidos	Teolong – Knoll
Verapamil	Comprimidos	Dilacoron – Knoll
Warfarina	Comprimidos	Marevan – Zest Ftca

Parágrafo único. As empresas detentoras de registro de medicamentos que contenham os princípios ativos listados acima, isolados ou em associações, não apresentem as informações requeridas no prazo estipulado, terão seus registros cancelados.

Art 10 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, à base de drogas sintéticas, semi-sintéticas ou biológicas associados com fitoterápicos, vitaminas/ sais minerais/aminoácidos, medicamentos homeopáticos, preparados homeopáticos e/ou opoterápicos em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, oral e/ou injetável, e estas categorias associadas entre si, que pretendam manter-se no mercado, devem apresentar estudos clínicos de eficácia da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou alterar a fórmula.

§ 1o Os medicamentos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que esta associação não comprovou seu benefício e expõe a população a riscos sanitários desnecessários.

§ 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula, pode manter o registro e a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo a legislação vigente para cada categoria.

§ 3º As empresas que possuem associações injetáveis devem apresentar justificativa de risco/benefício em comparação com apresentações orais já existentes no mercado.

Art 11 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, à base de associações entre quatro ou mais princípios ativos sintéticos e/ou semi-sintéticos em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, oral e/ou injetável que pretendam manter-se no mercado, devem apresentar os estudos clínicos de eficácia da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou alterar a fórmula.

§ 1o Os medicamentos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que esta associação não comprovou seu benefício e expõe a população a riscos sanitários desnecessários.

§ 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula, pode manter o registro e a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.

§ 3º As empresas que possuem associações injetáveis devem apresentar justificativa de risco/benefício em comparação com apresentações orais já existentes no mercado.

§ 4º Se a associação for de até 4 princípios ativos sendo um deles a cafeína, o caput deste artigo não se aplica.

Art. 12 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 15 de abril de 2004 que contenham em sua formulação os seguintes princípios ativos, associados em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, ou isolados: Gomenol; Eucalipto; Salicilamida; Limão bravo; Cinarizina; Canfossulfonato de sódio, Alho; Supra-renal; Vitamina C; Cloreto de amônio; Guaifenesina; Creosoto de Faia; Hidróxido de alumínio; e que tenham indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, devem:

I - apresentar os estudos clínicos de eficácia da monodroga ou da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou

II - alterar a fórmula suprimindo estes princípios ativos quando se tratar de associações ou

III - alterar a indicação terapêutica com comprovada eficácia.

§ 1º Os produtos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que de acordo com o Relatório do "Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais" (vide portal da ANVISA), estes produtos expõem a população a riscos sanitários desnecessários.

§ 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula ou indicação terapêutica, pode manter o registro e a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo a legislação vigente.

§ 3º Apresentações injetáveis com indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, devem apresentar justificativa de risco/benefício em comparação com apresentações orais já existentes no mercado.

Art. 13 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 15 de abril de 2004 que contenham em sua formulação os seguintes princípios ativos, associados em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, ou isolados: Adenosina; Ripason; (nome comercial), Glycyrrhiza glabra L. - (Alcaçuz); Foeniculum vulgare Hill. - (Erva-doce, Funcho); Extratos e óleos de Mentha sp. (Hortelã); Mentol; Zingiber officinale Rosc. - (Gengibre); Remijia ferruginea DC - (Quina mineira); Extratos de Atropa belladonna L. - (extrato de Beladona); Extratos de Cynara scolymus L. - (Alcachofra); Extratos de Rhamnus purshiana DC. - (Extrato de Cáscara Sagrada); Extratos de Solanum paniculatum L. - (extrato de Jurubeba); Vitaminas do complexo B; Pothomorphe umbellata (L.) Miq. - (elixir, extrato de Capeba); Extrato de mucosa gástrica, Extrato de pâncreas, Extrato hepático, Extrato de bile; Princípio detoxificante do fígado e que tenham indicação profilática como hepatoprotetor, devem:

I - apresentar os estudos clínicos de eficácia da monodroga ou da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou

II - alterar a fórmula suprimindo estes princípios ativos quando se tratar de associações ou

III - alterar a indicação terapêutica com comprovada eficácia.

§ 1º Os produtos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que de acordo com o Relatório do "Painel de Avaliação dos Hepatoprotetores" (vide portal da ANVISA), estes produtos expõem a população a riscos sanitários desnecessários.

§ 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula ou indicação terapêutica, pode manter o registro e a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo a legislação vigente.

Art. 14 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, à base de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos, que possuam pelo menos um ativo acima dos níveis máximos de segurança de vitaminas e/ou minerais para medicamentos, devem alterar a formulação para níveis considerados seguros.

§ 1º Caso não existam valores dos níveis máximos de segurança para determinado princípio ativo na legislação brasileira, podem ser aplicados os níveis máximos de segurança de outros países, desde que seja apresentada a cópia da comprovação do nível máximo de segurança regulamentado através de códigos oficiais destes países.

§ 2º A empresa deve apresentar à ANVISA toda a documentação segundo a legislação vigente para a medicamentos enquadrados na categoria de registro de medicamentos específicos. Os produtos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados.

§ 3º As vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos que devido a sua indicação estão acima dos níveis máximos de segurança, sendo, portanto de venda sob prescrição médica, devem se enquadrar ao regulamento de medicamentos similares ou novos.

Art 15 As empresas com produtos já cadastrados na ANVISA como isentos de registro devem solicitar sua atualização cadastral no prazo de 3 anos após a data da última concessão do cadastro. Nesta ocasião devem apresentar a documentação estabelecida no REGULAMENTO TÉCNICO PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS E CADASTRO DE MEDICAMENTOS ISENTOS DE REGISTRO, item II, com exceção da cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto.

§ 1º Os produtos já isentos de registro cujo prazo de atualização cadastral finde até 30 dias após a publicação desta Resolução terão uma extensão de prazo de até 180 dias para adequação a esta Resolução.

§ 2º Os produtos que não atenderem ao disposto no caput deste artigo terão canceladas as isenções concedidas anteriormente.

Art. 16 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos homeopáticos injetáveis, devem apresentar estudos de risco/benefício em comparação com a apresentação oral do mesmo produto.

Parágrafo único. Caso as empresas detentoras de registro de medicamentos homeopáticos injetáveis não apresentarem as informações requeridas no caput deste artigo, não terão seus registros renovados.

Art. 17 Os medicamentos fitoterápicos registrados anteriormente a 31/01/1995, exceto os já enquadrados como fitoterápicos tradicionais, devem apresentar na primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução:

I - avaliação de toxicidade pré-clínica do medicamento fitoterápico, compreendendo, no mínimo a determinação da DL50 em 2 espécies animais, uma das quais obrigatoriamente não-roedor; toxicidade crônica (mínimo de 90 dias), quando se tratar de medicamento de uso frequente ou por período prolongado (+ de 2 semanas); toxicidade dérmica, no caso de produtos destinados a uso tópico.

II - relatórios de produção e controle de qualidade atualizados de acordo com a legislação vigente.

Art. 18 Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES