

Consulta Pública nº 95, de 19/10/07
DOU 22/10/07

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 1º de outubro de 2007.

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de radiofármacos, em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas, por escrito, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Medicamentos, SEPN 515, Bloco "B", Ed. Ômega, Asa Norte, Brasília, DF, CEP 70.770-502; ou para o e-mail: **cp95.2007@anvisa.gov.br**.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidas e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação de texto final.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº

Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006;

considerando a definição de medicamento presente no art. 4º inciso II da Lei 5.991 de 1973;

considerando o disposto no § 1, inciso IX do art. 3º da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, que atribui à ANVISA a competência de regulamentar, controlar e fiscalizar radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia, que envolvam risco à saúde pública;

considerando a necessidade de regulamentar os procedimentos de registro uma vez que a legislação não atende às especificidades destes produtos;

considerando a necessidade de garantir a qualidade e avaliar o custo/benefício dos radiofármacos, atentando-se para os critérios estritos que devem orientar esses procedimentos;

considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), sobre Certificação de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, objeto do comércio internacional;

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

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que trata do registro de radiofármacos, em anexo.

Art 2º Fica concedido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias a contar da data de publicação em "Diário Oficial da União", para que as empresas, radiofarmácias, clínicas e institutos produtores de radiofármacos no País procedam à devida adequação a esta legislação, a fim de obter o registro para a comercialização de radiofármacos.

REGULAMENTO TÉCNICO PARA REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS

Os procedimentos regulatórios necessários para controlar radiofármacos são em grande parte determinados pelas fontes destes produtos e pelos métodos de fabricação, que incluem o preparo em radiofarmácias de hospitais, em radiofarmácias centralizadas, em centros nucleares, institutos, indústrias e hospitais. A meia-vida física de alguns radionuclídeos é tão curta que, nestes casos, a preparação final deve ser feita imediatamente antes da administração para o paciente. Isto leva ao uso de produtos semi-fabricados como geradores de radionuclídeos, precursores e kits, cujas especificações são fundamentais para a qualidade, segurança e eficácia dos radiofármacos. Este Regulamento aplica-se às seguintes categorias de classificação de radiofármacos e estabelece os critérios e a documentação necessária para o registro de:

- Radiofármacos prontos para o uso;
- *Kits*;
- Geradores de radionuclídeos; e
- Precursores.

Capítulo 1: GLOSSÁRIO

Para os fins desta resolução são adotadas as seguintes definições:

1. Atividade específica: radioatividade do radionuclídeo relacionada à massa unitária do elemento ou composto.
2. Concentração radioativa: é a radioatividade do radionuclídeo contida no volume unitário e geralmente referida como atividade por volume.
3. Equivalentes farmacêuticos: 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. Devem 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.
4. Gerador: sistema que incorpora um radionuclídeo pai que, por decaimento, produz um radionuclídeo filho que pode ser removido por eluição ou por algum outro método para ser utilizado como parte integrante de um radiofármaco.
5. Kit: preparação ou conjunto de reagentes que devem ser reconstituídos ou combinados com um radionuclídeo para a síntese do radiofármaco final, normalmente antes da administração.
6. Matéria-prima: qualquer substância ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos.
7. Medicamento de referência: medicamento 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.
8. Medicamento novo ou 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, ou o primeiro medicamento a descrever um novo mecanismo de ação, ou aquele definido pela ANVISA que tenha comprovado eficácia, segurança e qualidade.
9. Medicamento similar: aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento 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 veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

10. Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.
11. Meia-vida biológica: tempo necessário para um organismo remover, por eliminação biológica, metade da quantidade de uma substância administrada.
12. Meia-vida efetiva: tempo necessário para um radionuclídeo em um organismo diminuir sua atividade pela metade como um resultado combinado da eliminação biológica e do decaimento radioativo.
13. Meia-vida física: tempo necessário para metade de uma população de átomos de um radionuclídeo decair para outra forma nuclear.
14. Precursor: radionuclídeo produzido para a marcação de outra substância antes da administração.
15. Pureza química: razão, em porcentagem, da massa da substância presente na forma química declarada e o total da massa contida na fonte, desprezados excipientes ou solventes.
16. Pureza radionuclídica: razão, expressa em porcentagem, da atividade do radionuclídeo determinada espectrometricamente, relacionada com a radioatividade total da preparação radiofarmacêutica. A tolerância à presença de impureza radionuclídica será expressa na monografia do radiofármaco.
17. Pureza radioquímica: razão, expressa em porcentagem, da radioatividade do radionuclídeo em questão presente na preparação radiofarmacêutica na forma química declarada, relacionada ao total da radioatividade do radionuclídeo presente na fonte.
18. Radioatividade total: a radioatividade do radionuclídeo expressa por unidade (frasco, cápsula, ampola, gerador, etc).
19. Radiofármaco: medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos.
20. Radiofármaco de uso consagrado: radiofármaco que está sendo comercializado por um longo período de tempo e que tem sido reconhecido como tendo eficácia e segurança.

Capítulo 2: ASPECTOS GERAIS

1. Somente os radiofármacos registrados na ANVISA, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no país.
2. A autorização prevista nesta norma não será exigida para a preparação extemporânea de um radiofármaco por pessoa qualificada para sua aplicação em um centro ou instituição legalmente autorizado para isso, se forem realizados exclusivamente a partir de geradores, kits e precursores autorizados e de acordo com as instruções do fabricante.
3. No momento de protocolar a solicitação do registro, a empresa solicitante deve pagar a taxa de fiscalização sanitária correspondente.
4. Para os radiofármacos de uso consagrado (anexo 2) e radiofármacos similares, a taxa de fiscalização sanitária tem o mesmo valor da cobrada para os medicamentos similares. Para os radiofármacos novos, a taxa de fiscalização sanitária tem o mesmo valor da cobrada para os medicamentos novos.
5. Caso o radiofármaco a ser registrado contenha algum produto biológico na sua formulação, o solicitante do registro deve apresentar documentação que comprove que o produto biológico está registrado no Brasil.
6. Caso o radiofármaco esteja registrado e seu processo de fabricação seja alterado, o titular de registro deve submeter à ANVISA a solicitação de alteração do registro.
7. O Registro do radiofármaco tem validade de 5 (cinco) anos. O detentor do Registro do radiofármaco deve solicitar sua revalidação 6 (seis) meses antes de expirar sua validade, comprovando documentalmente que, durante o período de validade de seu Registro o produto foi comercializado no país, de acordo com a legislação vigente.

8. O radiofármaco cuja solicitação de revalidação de Registro não for protocolada na ANVISA, dentro dos prazos determinados pela legislação vigente, terá seu Registro caducado pela ANVISA, depois de expirada sua validade.

9. O detentor do registro do radiofármaco que tenha seu Registro cancelado, somente poderá obter um novo Registro do mesmo produto, se iniciar novamente os trâmites necessários para obter o Registro do radiofármaco, de acordo com a legislação vigente.

10. O Registro do radiofármaco e a Renovação do Registro somente serão válidos após publicação de seu deferimento, conforme legislação vigente.

11. As notificações de Alteração do texto de bula e Alteração de rotulagem, somente serão válidas depois de aceitação da referida notificação pela área de registro.

12. Ao protocolar o pedido de registro do radiofármaco, a empresa solicitante deve entregar a documentação referente à validação do procedimento de transporte do produto a registrar, quando aplicável.

13. As alterações de registro devem seguir os processos especificados no GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.

14. A ANVISA poderá realizar análise de controle de lotes comercializados para fins de monitoramento da qualidade e conformidade do radiofármaco registrado em laboratórios oficiais. A ANVISA poderá solicitar às empresas treinamento para seus técnicos a fim de capacitá-los a este monitoramento, quando necessário.

15. Para os radiofármacos de uso consagrado (Anexo 2) já comercializados no Brasil o proponente do registro deve apresentar relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica ou dados da literatura para comprovar a eficácia e segurança através de estudos clínicos publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts). Devem ser apresentados ensaios pré-clínicos para todos os radiofármacos.

16. O conceito de similaridade é aplicado apenas aos conjuntos de reagentes para marcação e deverá ser apresentado um teste de equivalência farmacêutica com o reagente eleito como medicamento de referência.

17. Os radiofármacos já registrados na ANVISA terão que se adequar a esta legislação no momento da renovação e não poderão ser eleitos como referência enquanto não estiverem adequados.

18. Excepcionalmente, no caso de radiofármacos utilizados no tratamento ou diagnóstico de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e os estudos clínicos fase III em andamento que demonstram uma alta eficácia diagnóstica, terapêutica ou preventiva e/ou se não existir outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença, o solicitante pode requerer o registro do produto junto a ANVISA. Se o registro for concedido pela ANVISA, sua segurança e eficácia será monitorada e avaliada continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância.

19. No caso de um novo radiofármaco, apresentar protocolos de pesquisas clínicas e resultados do andamento destas pesquisas de acordo com a legislação vigente.

20. No caso de novo radiofármaco importado que venha a fazer estudo clínico fase III no Brasil, apresentar protocolo de pesquisa e resultado de seu andamento de acordo com a legislação vigente.

21. No caso em que a fase III venha a ser realizada com produto novo fabricado no País, apresentar previamente notificação para a produção de lotes piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO DE MEDICAMENTOS.

Capítulo 3: DOCUMENTOS NECESSÁRIOS À FORMAÇÃO DE PROCESSOS DE REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

1. Orientações Gerais

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

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

1.3. Todos os documentos encaminhados à ANVISA, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa atendendo à legislação em vigor.

1.4. Os documentos oficiais em língua estrangeira apresentados para fins de registro devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

1.5. A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de Registro deve ordenar a documentação apresentada de acordo com a numeração indicada no item 2.- (Documentação) do Capítulo 3 desta resolução.

1.6. A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de Registro deve informar sobre as normativas Internacionais, Nacionais ou Internas da empresa, utilizadas na determinação das especificações do radiofármaco.

2. Documentação

Esta seção traz a documentação necessária para o registro do radiofármaco e instruções específicas para as importações e para as renovações de registro. O detalhamento técnico para efeito de execução e atendimento às exigências legais pertinentes ao registro ou as alterações destes, estarão dispostas em guias específicos por temas.

Do Registro

Documento 01:

Formulários de petição de registro - FP.1 e FP.2, no que couber (modelo da ANVISA);

Documento 02:

Original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbado pelo banco ou comprovante de isenção, quando for o caso;

Documento 03:

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

Documento 04:

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

Documento 05:

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

Documento 06:

Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto.

Documento 07:

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

Documento 08:

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

Documento 09:

Documento indicando:

- Nome e endereço do fabricante do princípio ativo, quando aplicável.
- Nome e endereço do fabricante do radiofármaco.

Documento 10:

Cópia do documento normativo Internacional, Nacional ou Interno da empresa que determina as especificações do radiofármaco.

Documento 11:

Relatório Técnico do produto contendo:

1) Informações sobre as características físico-químicas do(s) princípio(s) ativo(s), como segue, quando aplicável:

- 1a) fórmula estrutural;
- 1b) fórmula molecular;
- 1c) peso molecular;
- 1d) sinonímia e referência completa;
- 1e) forma física;
- 1f) ponto de fusão;
- 1g) solubilidade;
- 1h) propriedades organolépticas (cor, odor, textura, ...);
- 1i) polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo.
- 1j) descrever a relação sal/base e os excessos utilizados;
- 1k) espectro de infravermelho da molécula;
- 1l) pH;
- 1m) outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), apresentadas pelo produtor ou a critério da ANVISA.

2) Informações sobre o radiofármaco

- 2a) Denominação do produto
- 2b) Forma Farmacêutica e apresentação
- 2c) Vias de administração
- 2d) Composição qualitativa. Deve ser indicada a origem do radionuclídeo, o tipo de radiação e qualquer composto essencial para a marcação. Para os geradores, devem ser indicados tanto os radionuclídeos originais, como seus produtos de transformação.
- 2e) Composição quantitativa (concentração radioativa). A radioatividade deve ser expressa em Becquerel (Bq) e em Curie (Ci).
- 2f) Identificação: descrever o decaimento radioativo, a meia-vida física e a energia da radiação.
- 2g) Medida da radioatividade total: acompanhada da data e da hora em que a medida foi realizada.
- 2h) Armazenamento – para *kits*, indicar as condições de armazenamento antes e após a reconstituição.

3) Descrição dos testes sobre propriedades radionuclídicas e radioquímicas:

- 3a) Pureza radionuclídica.
- 3b) Pureza radioquímica.
- 3c) Atividade (atividade específica e concentração radioativa).
- 3d) Pureza química
- 3e) Pureza enantiomérica

4) Informações sobre as propriedades farmacológicas:

- 4a) Classificação do radiofármaco: diagnóstico ou terapêutico
- 4b) Posologia: indicar a faixa de atividade por uso e especificar a indicação se existirem diferentes combinações de dose por indicação.
- 4c) Meia-vida biológica;
- 4d) Biodistribuição;
- 4e) Propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicologia na forma aplicável ao radiofármaco, incluindo o radionuclídeo e a porção não radionuclídica (carreador).
- 4f) Enviar informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando aplicável.

5) Modelo de texto de bula.

A embalagem de radiofármacos, geradores, *kits* e precursores deve conter texto de bula com todas as informações pertinentes, segundo a legislação vigente. Algumas especificidades das preparações radiofarmacêuticas devem ser incluídas:

- nome do produto e descrição de seu uso;
- conteúdo do *kit*;
- identificação e exigências de qualidade referentes aos materiais de radiomarcção utilizados no preparo do radiofármaco:
 - a. instruções de preparo do radiofármaco, incluindo a faixa de atividade e o volume, ambos com indicação das exigências de armazenagem para o radiofármaco preparado;
 - b. a meia-vida física do radiofármaco preparado;
 - c. alertas e precauções referentes aos componentes e ao radiofármaco preparado, incluindo aspectos relativos à radioproteção;
 - d. a farmacologia e toxicologia na forma aplicável aos radiofármacos, incluindo a via de eliminação e a meia-vida efetiva;
 - e. a posologia recomendada do radiofármaco e especificar a indicação se houver várias combinações diferentes de atividade/indicação;
 - f. as precauções a serem tomadas pelos manipuladores e pacientes durante o preparo e administração do produto e as precauções especiais para o descarte do recipiente e de porções não consumidas;
 - g. indicar os métodos e especificações necessárias para verificar a pureza radioquímica.

6) Modelo de rótulo de embalagem primária e secundária. Além das exigências mínimas de informação da regulamentação vigente, deve conter:

6a) A radioatividade por dose unitária:

- para gases e líquidos: a quantidade de radioatividade total no recipiente ou a concentração de radioatividade por ml numa data e, se necessário, a hora, juntamente com o volume no recipiente.
- para sólidos: a quantidade de radioatividade total numa data e, se necessário, a hora.
- para cápsulas: a radioatividade por cápsula numa data e, se necessário, a hora e o número de cápsulas no recipiente.

6b) O símbolo internacional de radioatividade.

6c) Nome e concentração de qualquer conservante antimicrobiano.

7) Produção e Controle de Qualidade:

7a) Composição completa da formulação com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB (se houver), ou DCI ou, na sua ausência, a denominação CAS;

7b) descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, informando ainda as substâncias utilizadas como veículo ou excipiente;

7c) funções que as substâncias desempenham na fórmula;

7d) indicar a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros compêndios oficiais autorizados pela legislação vigente.

7e) tamanho mínimo e máximo da capacidade de produção de um lote a ser produzido;

7f) descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos empregados;

7g) metodologia dos controles em processo;

7h) Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação do lote de produção;

7i) Controle de qualidade de todas as matérias-primas. Pode ser substituído por certificados do fornecedor destes materiais, desde que: exista uma história de produção confiável; o produtor ou fornecedor seja regularmente auditado; seja realizado pelo menos um teste de identidade específica pelo produtor do radiofármaco acabado.

- descrição pormenorizada das especificações dos parâmetros de análise;

- métodos analíticos de identificação e quantificação dos componentes da formulação e de seus principais contaminantes. Os valores de referência de cada parâmetro constarão de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, de acordo com a legislação vigente, citando-se as respectivas referências bibliográficas. No caso de não se tratarem de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, apresentar especificações com os métodos analíticos devidamente validados para o(s) princípio(s) ativo(s), indicando a sua fonte bibliográfica ou de desenvolvimento. Neste último caso, apresentar tradução juramentada caso o idioma não seja o inglês nem o espanhol.

7j) Controle de qualidade do produto terminado:

- descrição detalhada de todos os métodos analíticos;

- especificações acompanhadas de referência bibliográfica;

- gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.

7k) especificações do material de embalagem primária.

8) Prazo de validade: deve ser especificada e justificada a validade do produto quando fornecido pelo fabricante e após a reconstituição, quando aplicável, levando em conta produtos de degradação radioquímicos e radionuclídicos. Para *kits*, a estabilidade do preparado deve ser definida e devem ser submetidos dados com os detalhes dos níveis máximo e mínimo de radioatividade e outros fatores relevantes na preparação do produto. Para radiofármacos preparados em frascos multi-dose, deve ser

documentada a estabilidade destes produtos durante o uso e deve ser estabelecido o prazo de utilização.

9) Dados Complementares:

9a) Citar a inscrição da substância ou componentes básicos da fórmula em farmacopéia, formulários ou publicações oficiais de padronização farmacêutica e ou periódicos de conceituação científica;

9b) Anexar a bibliografia sobre o produto e a literatura pertinente. A ANVISA poderá solicitar trabalhos que considere necessários à avaliação da documentação científica, com duplicata para arquivo;

9c) No caso de produtos constituídos por associação de duas ou mais substâncias ativas, fornecer evidência científica que comprove a eficácia e a segurança da associação e demonstre o benefício que justifique a mesma;

9d) Outros elementos que sejam próprios ou necessários, inclusive os destinados a ajuizar causa e efeito, de modo a facilitar conclusões corretas por parte das autoridades sanitárias.

Documento 12:

Relatório de Experimentação Terapêutica, elaborado e apresentado de acordo com o disposto nas legislações vigentes.

a) Relatório de ensaios pré-clínicos: toxicidade aguda e sub-aguda, toxicidade reprodutiva e atividade mutagênica. Para radiofármacos diagnósticos, o Relatório de Experimentação Terapêutica deve seguir as especificidades destes produtos (Anexo 1).

b) Relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica de acordo com a legislação específica. Os dados devem ser acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis. A apresentação destas informações deve seguir a ordem: estudos clínicos fase I (quando aplicável), II, III. A ANVISA poderá rever os dados dos estudos clínicos fase III para averiguar se as amostras e as diferenças de resultados entre os grupos que receberam diferentes intervenções foram suficientes para a obtenção de significância estatística e clínico-epidemiológica.

c) No caso de associações de radiofármacos, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, além dos demais itens, o proponente deve apresentar o resultado dos seguintes estudos:

- estudos farmacológicos relativos entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo isolado que garantam que as eficácias dos princípios ativos em associação não são afetadas;

- ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, provando que associações com as mesmas doses tenham um efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente;

d) No caso de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s), o proponente não precisa apresentar os relatórios de ensaios clínicos solicitados em a e b. Entretanto, deverão apresentar nas circunstâncias especificadas abaixo, os seguintes ensaios:

1- Os resultados dos estudos de Fase III para as empresas que descobrirem uma nova indicação terapêutica no País para um radiofármaco registrado por uma outra empresa, na mesma concentração e mesma forma farmacêutica.

2- Os resultados dos estudos de Fase II e III para as empresas que descobrirem uma nova concentração, e/ou forma farmacêutica, e/ou via de administração no País para a mesma indicação terapêutica para um fármaco registrado por uma outra empresa. Estes estudos estão dispensados, sendo substituídos pela prova de biodisponibilidade relativa quando estiverem dentro da faixa terapêutica já aprovada.

Documento 13:

1) Relatório contendo o preço atualizado no varejo do medicamento em países onde ele já esteja sendo comercializado, acompanhado da respectiva fonte de informação. Em caso de produto novo ainda não comercializado em outro País, encaminhar proposta de preço do produto no varejo. A falta deste documento não impedirá a submissão, mas impedirá a aprovação final.

Da Importação

Os fabricantes ou seus representantes que pretendem importar radiofármacos, além dos dispositivos anteriores, terão que:

a) Especificar a fase do radiofármaco a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária;

b) Apresentar autorização da empresa fabricante do medicamento para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando cabível;

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

c.1) No caso da ANVISA ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária da ANVISA, acompanhado do certificado de boas práticas

de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.

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

d) Apresentar comprovante de registro emitido pela autoridade sanitária de um país onde esteja localizada a empresa e o respectivo texto de bula. A falta deste documento não impedirá a submissão, mas impedirá a aprovação final.

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

f) Para radiofármacos importados a granel, Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela ANVISA para a linha de embalagem realizada no País.

g) Para radiofármacos importados a granel, deve ser especificada e justificada a validade do produto quando fornecido pelo fabricante e após a reconstituição, quando aplicável, levando em conta produtos de degradação radioquímicos e radionuclídicos.

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

Da Renovação do Registro

Todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar os seguintes documentos para efeito de renovação à ANVISA:

a) Formulário de petição devidamente preenchido;

b) Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando for o caso;

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

d) Apresentar documento comprobatório de venda no período de vigência do registro e os números das notas fiscais e a relação de estabelecimentos compradores em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica. Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada.

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

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

g) Para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade de natureza física, físico-química, química, microbiológica e biológica, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil.

h) Dados relativos aos estudos de fase IV, se houver.

i) Dados de farmacovigilância de acordo com o modelo PSUR/ICH. Estes dados poderão ser requisitados pela ANVISA antes dos prazos de renovação.

ANEXO 1

INFORMAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS PARA OS RADIOFÁRMACOS DIAGNÓSTICOS

1. Indicação e eficácia - determinada pela avaliação de sua habilidade em fornecer informação clínica útil em um local clínico definido, relacionada às suas indicações propostas para uso:

(a) delimitação da estrutura - localizar estruturas anatômicas e caracterizar sua anatomia;

(b) avaliação funcional ou bioquímica - apresentar medidas confiáveis das funções ou dos processos fisiológico, bioquímico ou molecular.

(c) detecção ou avaliação de patologia - demonstrar precisão suficiente na identificação ou caracterização da patologia.

(d) acompanhamento diagnóstico ou terapêutico do paciente - demonstrar que o teste é útil no acompanhamento diagnóstico ou terapêutico do paciente.

(e) Para uma função que não se encontra dentro das categorias de indicação identificadas acima, a empresa deve consultar a ANVISA sobre como estabelecer a eficácia do radiofármaco diagnóstico para esta função.

2. Precisão e utilidade da informação diagnóstica - é determinada pela comparação com uma avaliação confiável do status clínico atual. Uma avaliação confiável do status clínico atual pode ser fornecida por um padrão diagnóstico ou por padrões de precisão demonstrada. Na ausência de tal padrão diagnóstico, o status clínico deve ser determinado de outra maneira como, por exemplo, pelo acompanhamento do paciente.

3. Segurança - deve ser estabelecida a dose de radiação de um radiofármaco diagnóstico pelas avaliações de dosimetria de radiação em humanos e modelos animais apropriados. Não é preciso estabelecer a dose máxima tolerada.

4. As reações adversas do radiofármaco diagnóstico.

5. Resultados de experiência humana com o radiofármaco diagnóstico (radionuclídeo ou reagente liofilizado) para outros usos.

6. Resultados de qualquer experiência humana prévia com o radiofármaco diagnóstico, quando a mesma entidade química foi utilizada em um produto estudado previamente.

7. A quantidade de novos dados de segurança necessários dependerá das características do produto e da informação disponível a respeito da segurança do radiofármaco diagnóstico obtido de outros estudos e usos. Tal informação deve incluir, mas não é limitada a:

- atividade;
- instruções adicionais detalhadas para a preparação extemporânea e o controle de qualidade de tais preparações;
- tempo máximo de armazenamento (as condições de armazenamento como a temperatura e a luz podem levar à degradação do composto radioativo, por isso, as condições de armazenamento deverão ser controladas);
- via de administração;
- meia-vida biológica do reagente liofilizado;
- meia-vida física do radionuclídeo e meia-vida biológica e efetiva do radiofármaco;
- resultados de estudos clínicos e pré-clínicos.

ANEXO 2

Radiofármacos de Uso Consagrado

1. Moléculas Marcadas

- MIBG-131I (Metaiodobenzilguanidina)
- MIBG-123I (Metaiodobenzilguanidina)
- SAH-131 I (Soro Albumina Humano)
- O-iodo-hipurato de sódio -131I
- Lipiodol-131I
- EDTA- 51 Cr (Sal de Crômio III do Ácido Etilenodiaminotetracético)
- SAH-51Cr (Soro Albumina Humano)
- EDTMP-153 Sm (ácido etilenodiaminotetrametilenfosfônico)
- Hidroxiapatita-153 Sm
- FDG-18 F (2- Flúor – 2 deoxi – D - Glicose)
- Octreotideo-DTPA-111In
- Octreotato-DOTA-177Lu
- Citrato-90 Y
- Hidroxiapatita-90 Y

2. Radioisótopos Primários

- 67Ga (Citrato de Gálio)
- 51Cr (Cromato de Sódio)
- 123I (Iodeto de Sódio)
- 131I (Iodeto de Sódio)
- 131I (Cápsula)
- 201Tl (Cloreto de Tálcio)
- Gerador de 99mTc

3. Reagentes Liofilizados para Marcação com 99mTc

- DTPA: Ácido Dietilenotriaminopentacético
- DMSA (III): Ácido Dimercaptosuccínico
- DMSA (V): frasco A: Ácido Dimercaptosuccínico; frasco B: solução de bicarbonato de sódio 4,2%
- GHA: Glucoheptonato de Cálcio
- DISIDA: Ácido Diisopropiliminodiacético
- MDP: Ácido Metilenodifosfônico
- Piro: Pirofosfato de Sódio
- SAH: Soro Albumina Humano

- DEXTRAN - 500
- DEXTRAN - 70
- Sn Col: Estanho coloidal
- MAA: Macroagregado de Soro Albumina Humano Desnaturado
- EC: FRASCO "A": Etilenodicisteina; FRASCO "B": solução de fosfato de sódio pH 4,5
- ECD: FRASCO "A": Etilenodicisteina Dietil Éster; FRASCO "B": solução de tampão fosfato pH 7,5
- Fitato: Fitato de Sódio
- MIBI: Metoxiisobutilisonitrila
- Glucarato: ácido glucárico
- Exametazina

REFERÊNCIAS

1. EMEA. Directive 89/343/EEC
2. FDA. Title 21 Food and Drugs – Chapter I – Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services – Subchapter F – Biologics – Part 601 – Licencing – Subpart D – Diagnostic Radiopharmaceuticals.
3. Schmitt-Rau, Karlheinz. The Regulatory Status of Radiopharmaceuticals in Europe. J. Clin Pharmacol 1990; 30: 866-870.
4. IAEA (International Atomic Energy Agency). Nuclear Medicine Resources Manual – Chapter 7 – Quality Assurance and Quality Control Protocols for radiopharmaceuticals
5. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 908. Thirty-seventh Report, Geneva 2003.
6. Farmacopéia Brasileira (1988). 4.ed., São Paulo: Atheneu, São Paulo.
7. United States Pharmacopeia – USP, ed. 29-NF 24, Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2005.
8. European Pharmacopoeia (2004), 5th edition, Council of Europe (COE) - European Directorate for the Quality of Medicines.
9. Regulamento Técnico para Medicamentos Novos ou Inovadores com Princípios Ativos Sintéticos ou Semi-Sintéticos. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 136, DE 29 DE MAIO DE 2003, Anvisa.
10. Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 315, DE 26 DE OUTUBRO DE 2005.