**PROPOSTA DE NOVA LISTA DETALHADA DE INSTRUÇÃO DE PEDIDOS DE REGISTROS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

1. Índice com numeração das respectivas páginas das documentações.
2. Mídia eletrônica contendo arquivo em formato pdf, que permita a realização de busca textual e cópia.
3. Formulários de petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos e assinados.
4. Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU) específica.
5. Modelo de texto de bula:
6. Bula do paciente.
7. Bula do Profissional de saúde.
8. Quadro Comparativo das diferenças entre a Bula do Paciente do medicamento objeto do pedido e a versão vigente da Bula Padrão disponibilizada no Bulário Eletrônico. Apresentar justificativas para eventuais diferenças.
9. Quadro Comparativo das diferenças entre a Bula do Profissional do medicamento objeto do pedido e a versão vigente da Bula Padrão disponibilizada no Bulário Eletrônico. Apresentar justificativas para eventuais diferenças.
10. Leiautedas rotulagens:
11. Leiaute da(s) embalagem(s) primária(s) na escala 1:1 com a legenda das cores utilizadas.
12. Leiaute da(s) embalagem(s) secundária(s) na escala 1:1 com a legenda das cores utilizadas.
13. Leiaute do(s) envoltório(s) intermediário(s) na escala 1:1 com a legenda das cores utilizadas, quando aplicável.
14. Leiaute da(s) embalagem(s) institucional(s) na escala 1:1 com a legenda das cores utilizadas, quando aplicável.
15. Quadro descritivo das frases de alerta utilizadas conforme modelo disponível em XXXXXXXXXXX (a ser elaborado).
16. QuadrosDescritivos de Desenvolvimento e Fabricação do IFA e Produto Terminado:
17. Quadro descritivo conforme padrão disponível em XXXXXXXXXXXX (a ser elaborado) contendo as empresas envolvidas na síntese a partir do material de partida, controle de qualidade, desenvolvimento analítico e estabilidade do insumo farmacêutico ativo para as diferentes rotas de produção com as devidas especificidades quanto à autorização para fabricação de insumos farmacêuticos.
18. Quadro descritivo conforme padrão disponível em XXXXXXXXXXXX (a ser elaborado) contendo as empresas envolvidas no desenvolvimento e produção, controle de qualidade, desenvolvimento analítico e estabilidade do medicamento para as diferentes rotas de produção com as devidas especificidades quanto à certificação em Boas Práticas.
19. Comprovação de registro no país de origem para medicamentos importados:
20. Declaração conforme padrão disponível em XXXXXXXXXXXX (a ser elaborado) informando a situação regulatória mundial.
21. Certificado de Produto Farmacêutico (CPP) em conformidade com o padrão adotado pela OMS ou cópia da carta de aprovação do registro no país de origem, nos termos do artigo 18 da Lei 6360/76.
22. Documentação do fabricante dos insumos farmacêuticos ativos não passíveis de registro:
23. Documentação Técnica do Fabricante do Fármaco (Arquivo Mestre do Fármaco - DMF) em sua última versão.
24. Documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA.
25. Controle de Qualidade do IFA pelo Fabricante do Medicamento:
26. Quadro comparativo das especificações adotadas pelo fabricante do IFA com as especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado para o IFA com as justificativas para eventuais diferenças.
27. Documento contendo as especificações do IFA adotadas pelo fabricante do produto terminado.
28. Justificativas e referências técnicas utilizadas para a construção das especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado para o IFA.
29. Documento contendo os métodos analíticos atualizados do IFA adotados pelo fabricante do produto terminado.
30. Protocolos e Relatórios de Validação/ Verificação/ Transferência dos métodos analíticos.
31. Certificados de análise para os lotes dos insumos listados no quadro contido na seção 14.a emitidos pelo fabricante do insumo e pelo fabricante do produto terminado.
32. Controle de qualidade dos excipientes:
33. Documento contendo as especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado.
34. Documento contendo os métodos analíticos atualizados.
35. Cópia da farmacopeia de referência utilizada, quando aplicável.
36. Declaração da realização de todos os testes listados na monografia oficial e da respectiva validação/verificação dos métodos.
37. Certificados de análise dos excipientes.
38. Quadro Q1 e os documentos listados no Quadro Q3 para os excipientes de origem animal sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível.
39. Controle de Qualidade do Material de Embalagem Primária, Secundária, Envoltórios e Acessórios:
40. Descrição dos materiais empregados na embalagem primária, secundária funcional, envoltório e acessórios, exceto diluentes.
41. Documento contendo as especificações e metodologias adotadas e adequabilidade frente aos capítulos gerais das farmacopeias reconhecidas pela agência.
42. Declaração quanto à realização de todos os testes listados nas especificações.
43. Certificados de análises emitidos pelos fabricantes dos materiais e do produto terminado.
44. Relatório Técnico sobre o desenvolvimento da formulação:
45. Histórico de lotes produzidos durante o desenvolvimento com a composição qualitativa e quantitativa de cada lote e sua relação com os estudos de equivalência, bioequivalência, estabilidade e demais provas aplicáveis.
46. Demonstração da comparabilidade das formulações utilizadas no desenvolvimento do produto em relação ao produto final.
47. Avaliação crítica da formulação do produto objeto da submissão com as devidas justificativas dos componentes utilizados na formulação nos aspectos qualitativos, quantitativos e funcionais.
48. Caracterização do IFA quanto ao tamanho de partícula e solubilidade ou justificativas técnicas quanto a não necessidade desta caracterização.
49. Caracterização do IFA quanto ao polimorfismo com a avaliação de possíveis conversões entre as formas polimórficas durante a fabricação e ao longo do estudo de estabilidade do produto terminado. Justificar o impacto dos polimorfos na eficácia, segurança do produto e os controles da forma desejada.
50. Caracterização do IFA quanto às suas formas enantioméricas e seu respectivo impacto na eficácia, segurança do produto e os controles da forma desejada.
51. Dados de segurança do uso inovador de excipientes na formulação, incluindo a utilização em uma nova via de administração.
52. Justificativa técnica da escolha da especificação (características físico-químicas) dos excipientes que possam impactar no desempenho final do produto ou processo de fabricação.
53. Demonstração da eficácia do sistema conservante e antioxidante.
54. Justificativas técnicas da utilização de quantidades adicionais do IFA com a finalidade de compensar perdas no processo produtivo.
55. Relatório de desenvolvimento do método de dissolução.
56. Avaliação da compatibilidade do(s) IFA(s) com os excipientes.
57. Avaliação da compatibilidade da embalagem primária com o produto, incluindo extraíveis e lixiviáveis.
58. Documentação de comprovação da funcionalidade (eficácia) dos sulcos no caso de comprimidos sulcados.
59. Estudo do perfil de degradação para todas as concentrações, conforme RDC 53/15.
60. Dados de identificação dos produtos de degradação que superem os limites descritos no Art. 9°, § 4º da RDC 53/15.
61. Dados de qualificação dos produtos de degradação que superem os limites descritos no Art. 9°, § 6º ou que se enquadrem no Art. 9°, § 5º da RDC 53/15.
62. Instrução de Fabricação e Embalagem:
63. Quadro descritivo das informações básicas dos lotes produzidos.
64. Fluxograma do processo de fabricação e embalagem, contendo todas as operações unitárias, entradas e saídas de materiais, controles em processo, identificação e parâmetros operacionais dos equipamentos utilizados e descrição dos intermediários gerados que são armazenados.
65. Quadro descritivo dos equipamentos utilizados no processo de fabricação dos lotes apresentados no pedido de registro.
66. Cópia da Instrução de Fabricação e Embalagem de um lote de cada concentração, com o devido registro de execução de todas as etapas relacionadas à produção e embalagem.
67. Quadros contendo dados dos demais lotes, conforme previsto na RDC 60/14.
68. Certificados de análise para os três lotes de cada concentração.
69. Validação de Processo:
70. Histórico dos lotes produzidos para fins de validação de processo e sua relação qualitativa, quantitativa e de fluxo de fabricação com o biolote.
71. Resumo das etapas críticas e variáveis presentes nas atividades e procedimentos do processo a ser avaliado e as respectivas justificativas.
72. Caracterização do processo (testes desafio/“pior caso”) em lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) ou lotes pilotos, nos quais se pode determinar a robustez do processo.
73. Justificativa dos controles em processo propostos, dos respectivos critérios de aceitação e frequência dos testes a serem aplicados durante e após a validação.
74. Plano de amostragem projetado para os lotes de validação, com justificativa para a escolha dos pontos.
75. Racional para a definição do número de lotes a serem avaliados na Qualificação de Desempenho do Processo (Fase 2).
76. Resultados obtidos, considerando os desvios observados;
77. Demonstração dos resultados alcançados por meio do Relatório Executivo.
78. Controle de Qualidade do Produto Terminado realizado pelo Fabricante.
79. Documento contendo as especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado.
80. Justificativas e referências técnicas utilizadas para a construção das especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado.
81. Descrição dos Capítulos Gerais aplicáveis ao produto de acordo com as Farmacopeias reconhecidas pela agência com as devidas justificativas técnicas caso algum teste não seja abrangido.
82. Racional para a não execução do teste de solventes residuais nos casos em que este não seja previsto na especificação.
83. Documento contendo os métodos analíticos atualizados.
84. Declaração se os métodos e especificações citados no item anterior são utilizados também para fins de estabilidade e, caso não sejam, justificativas técnicas para a diferença.
85. Protocolos e Relatórios de Validação/ Verificação/ Transferência dos métodos analíticos para todas as empresas envolvidas no fluxo de desenvolvimento ou transferência do método analítico.
86. Perfil de dissolução dos 3 lotes submetidos para registro.
87. Controle de Qualidade do Produto realizado pelo Importador:
88. Quadro comparativo das especificações adotadas pelo fabricante do produto terminado com as especificações adotadas pelo importador com as justificativas das diferenças.
89. Documento contendo as especificações adotadas pelo importador do produto terminado.
90. Documento contendo os métodos analíticos atualizados.
91. Protocolos e Relatórios de Validação/ Verificação/ Transferência dos métodos analíticos realizados pelo importador.
92. Certificado de análise emitido pelo importador para cada concentração.
93. Estudos de estabilidade do produto terminado:
94. Protocolos dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes para cada concentração.
95. Relatórios com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, incluindo análises de tendências, discussão dos resultados obtidos e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade.
96. Protocolos dos estudos de estabilidade conduzidos com 3 lotes para cada concentração do medicamento que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou no cuidado de conservação original.
97. Relatórios dos estudos de estabilidade após reconstituição/ diluição e estabilidade em uso, incluindo análises de tendências, discussão dos resultados obtidos e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade.
98. Protocolos dos estudos de fotoestabilidade.
99. Relatórios dos estudos de fotoestabilidade, incluindo análises de tendências, discussão dos resultados obtidos e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade.
100. Equivalência Farmacêutica:
101. Certificados de equivalência farmacêutica para cada concentração.
102. Validação parcial dos métodos analíticos.
103. Perfil de dissolução pré-bioequivalência:
104. Certificado de perfil de dissolução comparativo (biolote versus medicamento de referência).
105. Validação parcial do método analítico.
106. Biosenção – forma farmacêutica:
107. Fundamentação da bioisenção em função da forma farmacêutica.
108. Bioisenção para demais dosagens:
109. Fundamentação da proporcionalidade entre a formulação do biolote e a formulação de cada concentração passível de bioisenção.
110. Perfil de dissolução comparativo entre o biolote e um lote de cada concentração passível de bioisenção.
111. Relatório final de bioequivalência, conforme informe técnico
Informe Técnico GTFAR 01/2012 e Informe sobre o aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa.
112. Soluções diluentes/reconstituintes:
113. Quadro contendo a descrição dos diluentes que acompanham o medicamento, informando o número de registro, quando aplicável.
114. Documentação conforme a legislação específica vigente nos casos em que o diluente não seja registrado ou protocolado na Anvisa.