Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(1):127-132
ISSN 1808-4532

Regulamentação Sanitária de Medicamentos

Mastroianni, P.C.[1*]; Lucchetta, R.C.[2]

[1]Professor Doutor Assistente do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP - Araraquara, SP, Brasil.
[2]Aluna de iniciação científica do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP - Araraquara, SP, Brasil.

Recebido 15/07/2010 / Aceito 06/12/2010

RESUMO

A regulamentação sanitária de medicamentos é uma das oito diretrizes da Política Nacional de Medicamentos. Trata-se da fiscalização e regulamentação de registro de medicamentos e da autorização de funcionamento desde os produtores até o varejo de medicamentos, bem como das restrições àqueles sujeitos a controle especial. A regulamentação sanitária de medicamentos tem como objetivo garantir *eficácia, segurança, qualidade e custo* aos produtos farmacêuticos. Os estudos clínicos dos medicamentos de Referência, a bioequivalência ou biodisponibilidade relativa e testes de equivalência dos medicamentos similares e genéricos são meios de avaliar a *eficácia* e a *segurança*. A *qualidade* é garantida lote a lote pelas Boas Práticas de Fabricação e Controle dos produtos farmacêuticos e a certificação da empresa pela ANVISA. O *custo* é avaliado pela câmara técnica de medicamento (CMED), que estabelece os critérios para fixação e ajuste de preços dos produtos farmacêuticos. No pós-registro, a *efetividade, segurança e qualidade* dos produtos são avaliadas por meio das comprovações exigidas na renovação do registro e, principalmente, pelo programa de farmacovigilância.

Palavras-chave: Registro de Produtos. Medicamentos de Referência. Medicamentos Similares. Medicamentos Genéricos. Alteração de Registro de Produtos.

A Política Nacional de Medicamentos, aprovada pela Portaria do Ministério da Saúde em 1998 (Brasil, 1998b), estabelece oito diretrizes para garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, além da promoção do seu uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Entre essas diretrizes, destacamos a ***regulamentação sanitária de medicamentos***, que deve enfatizar os aspectos relativos ao *registro de medicamentos* e autorização de funcionamento de empresas, bem como as restrições daqueles sujeitos a controle especial (Brasil, 1998a) e eliminações de produtos que sejam inadequados ao uso, além de promover o uso de medicamentos genéricos (Secretaria de Políticas de Saúde, 2000).

O medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com a finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins diagnósticos. O registro de medicamento é um instrumento por meio do qual o ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente (no caso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]) pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico para sua introdução no mercado, comercialização e uso. Essa inscrição acontece com a publicação do registro no Diário Oficial da União (DOU), com a sequência numérica de 13 dígitos, sendo o primeiro sempre um e definindo o tipo do produto (no caso, medicamento), do segundo ao quinto relacionado com o número de autorização de funcionamento da empresa, do sexto ao nono referindo-se ao registro do produto, do décimo ao décimo segundo indicando o número de apresentações e o último sendo o verificador, gerado pelo sistema (Brasil, 1976; 1977; Dias, 2002; Mastroianni, 2010).

Uma vez concedido o número de registro, a empresa detentora do produto farmacêutico deverá renová-lo a cada cinco anos, sendo necessário protocolar o pedido pelo menos seis meses antes do prazo de validade do registro, ou seja, após quatro anos e meio da sua publicação no DOU (Brasil, 1976; 1977).

A Lei 6.360/76 estabeleceu o controle sanitário de produtos e serviços sujeitos a controle sanitário, determinando os critérios para registro de *medicamentos novos (de referência)* e *similares* e demais produtos sujeitos à vigilância sanitária, como alimentos, cosméticos, perfumes, saneantes, domissanitários e correlatos (ou produtos para a saúde).

Entende-se por **Medicamento de Referência** o "*produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro*". A comprovação científica é por meio de estudos do tipo ensaio clinico randomizados de nível I e II de evidência, realizados durante a fase I, II e III da pesquisa clinica. Esses estudos comprovam estatisticamente

Autor correspondente: Patricia de Carvalho Mastroianni - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP - Rodovia Araraquara - Jaú, km 1. Araraquara, SP, Brasil - CEP.14801-902 - telefone: +55 16 3301-6977 e fax: +55 16 3322-0073/3301-6960 - e-mail: pmastro@fcfar.unesp.br

a eficácia do medicamento em condições controladas e a segurança por meio de observações de reações adversas. Sabe-se que, nessa fase, é possível detectar apenas as reações adversas a medicamentos (RAM) mais frequentes, geralmente aquelas com incidência de uma a cada mil doses. Por isso, são fundamentais os estudos fase IV (pós-registro) para notificar as RAM não identificadas durante os ensaios clínicos e avaliar a segurança e a efetividade do medicamento na população em geral. Prioriza-se a notificação de medicamentos nos cinco primeiro anos de comercialização (Brasil, 1999a; 1999b; 2003d).

No entanto, nem todos os medicamentos de referências são os Inovadores, pois, na ausência deste ou ainda quando estes cancelam o registro, o primeiro genérico registrado passa a ser o medicamento de referência para realização dos testes de Bioequivalência e Equivalência Farmacêutica com o medicamento teste, candidato a medicamento similar ou genérico.

No que se refere ao **Medicamento Similar,** é definido como "*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 veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca"* (Brasil, 1999a; 1999b; 2007b).

O registro de ***Medicamento Genérico*** teve início apenas em 1999 por meio da Lei 9.787/99, sendo classificado como "*o medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela denominação comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela denominação comum internacional (DCI)"*. Entende-se por produto farmacêutico intercambiável o ***equivalente terapêutico*** de um medicamento de referência, tendo, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança comprovados (Brasil, 1999a; 1999b; 2007a).

A comprovação de *Eficácia* e *Segurança* do medicamento genérico se dá pela comparação de equivalência terapêutica com o medicamento de referência, por meio de testes de ***equivalência farmacêutica*** (teste *"in vitro"*) e estudo de ***bioequivalência*** (teste *"in vivo"*) validados. Consideram-se o medicamento teste (futuro genérico) e o medicamento de referência farmaceuticamente equivalentes apenas se contiverem a mesma substância ativa na mesma forma farmacêutica, se tiverem padrões idênticos ou comparáveis e se indicados para administração pela mesma via. Entretanto, equivalência farmacêutica não necessariamente acarreta equivalência terapêutica, tendo em vista que as diferenças nos excipientes e/ou no processo de fabricação podem conduzir a diferenças no desempenho do produto. Além disso, serão bioequivalentes se farmaceuticamente equivalentes e se suas biodisponibilidades depois da administração, na mesma dose molar, forem similares em tal grau que seus efeitos sejam essencialmente os mesmos quando estudados sob um mesmo desenho experimental (estudos de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa) (Brasil, 2003j; 2003i; 2010; 2006b, Mastroianni, 2010).

Todos os testes de Equivalência Farmacêutica (RDC 31/10) e estudos de Bioequivalência (RE 1.170/06) devem ser realizados em laboratórios da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde [REBLAS] certificados pela ANVISA. A lista dos laboratórios credenciados está disponível no site da agência: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/laboratorios?tax=Laboratorios&cat=REBLAS&siteArea=Laboratorios&pagedesign=Laboratorios_N2&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Inicio/Laboratorios.

Soluções aquosas otológicas e oftálmicas, pós para reconstituição que resultem em soluções, gases, medicamentos de uso tópico, inalatórios ou sprays nasais administrados com ou sem dispositivo, medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal) e medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrintestinal estão isentos de estudos de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa (Brasil, 2003h).

Ainda sobre os medicamentos que apresentam mais de uma dosagem terapêutica a ser comercializada, realiza-se estudo de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa com a maior dosagem a ser comercializada e as demais dosagens menores podem substituir o estudo por testes de equivalência farmacêutica (teste de perfil de dissolução – correlação *in vivo in vitro*) se as suas formas farmacêuticas forem de liberação imediata ou modificada e cápsulas de liberação modificada (Brasil, 2003h).

A bioequivalência dos medicamentos isentos de prescrição (MIP), que contenham ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno na forma farmacêutica sólida também pode ser substituída pela equivalência farmacêutica (Brasil, 2003h; (Brasil, 2004a).

Quanto ao registro de medicamento similar, apenas em 2003 tornam-se obrigatórios os testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência (ou biodisponibilidade relativa) para o seu registro e renovação, pois, até então, os medicamentos similares eram cópias do medicamento de referência; fazia-se necessária apenas a comprovação da qualidade por meio da apresentação do certificado de boas práticas de fabricação, certificados na inspeção para autorização de funcionamento da empresa.

No que se refere ao registro e à renovação de medicamento similar, apenas em 2003 tornou-se obrigatória a realização de testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência (ou biodisponibilidade relativa), pois, até então, os medicamentos similares eram cópias do medicamento de referência e se fazia necessária a comprovação da qualidade apenas por meio da apresentação dos certificados de boas práticas de fabricação e da inspeção para autorização de funcionamento da empresa.

Até 2014, poderão ainda ser comercializados medicamentos similares sem a comprovação de eficácia e segurança por meio dos estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa, pois os mesmo terão até a segunda renovação do registro (dez anos) para apresentar os estudos. No entanto, em 2004, foram retirados 134 medicamentos similares de fármacos de estreita faixa terapêutica e seus registros cancelados por não

apresentarem testes de equivalência farmacêutica e estudos de bioequivalência no prazo estabelecido pela ANVISA, considerando o risco sanitário à exposição destes produtos à população (Brasil, 2004c, Brasil, 2003c).

Desde 2003, o Registro de Medicamentos Genéricos e Similares inclui uma fase antes do registro, ou seja, primeiro deve-se desenvolver para depois registrar. A primeira etapa é identificar o medicamento de referência informado pela ANVISA (http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/solicita.htm) e protocolar autorização para produzir os lotes-piloto (Brasil, 2009b). A segunda etapa é desenvolver o produto, validar a produção e o seu controle de qualidade (por meio da produção de lotes pilotos) e realizar os testes *in vivo* e *in vitro* para comprovar a equivalência dos medicamentos teste (futuros medicamentos similar ou genérico) com o de referência, por meio de métodos analíticos e bioanalíticos validados (Brasil, 2003j). A terceira etapa é peticionar o registro do medicamento apresentando o dossiê com todas as informações exigidas pela legislação vigente (Figura 1).

O Dossiê para registro do medicamento deve conter informações detalhadas sobre a matéria-prima, como rota de síntese, solventes utilizados, fornecedores, métodos analíticos validados, presença de polimorfos e contaminantes (Brasil, 2007a; 2007b, Capucho et al., 2008). As embalagens e rótulos também devem apresentar frases de advertências e precauções (Brasil, 1998a; 2003e; 2003g), bem como especificações que diferenciam as dos medicamentos genéricos, a fim de proteger a saúde da população e promover o uso racional de medicamentos.

A bula do medicamento em texto padronizado e harmonizado com a bula do medicamento de referência (Brasil, 2003e; 2009a) deve incluir informações de advertências específicas do(s) princípio(s) ativo(s) ou de sua classe terapêutica (Brasil, 2003e). Todos os materiais promocionais devem ser fidedignos, exatos, verdadeiros e compatíveis com as informações da bula e outros dados aprovados no dossiê de registro, o que nem sempre

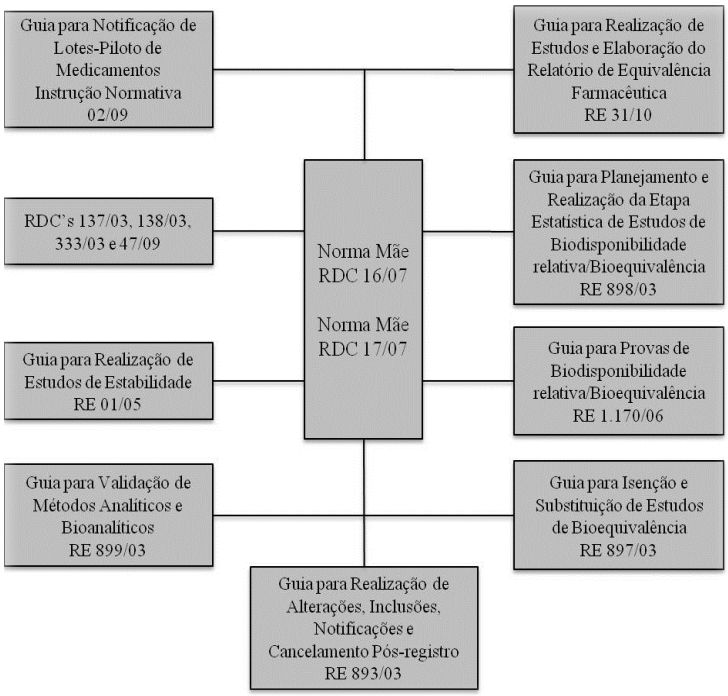

Figura 1 – Resumo das normas relacionadas ao Registro de Medicamento Genérico e Similar.

ocorrem, comprometendo o uso racional do medicamento (Mastroianni et al., 2003). No caso de medicamentos comercializados em outros países, as informações devem ser as mesmas. No entanto, estudos têm demonstrado padrão duplo de informação (Mastroianni et al., 2005).

Faz-se necessário informar o preço de comercialização do medicamento e este valor deverá ser avaliado pela Câmara Técnica de Medicamento (CMED), criada pela Lei 10.742/03, que tem como objetivo opinar sobre a tributação e zelar pela proteção dos interesses dos consumidores, estabelecendo critérios para fixação e ajuste de preços (Brasil, 2003a).

Após a análise do dossiê, incluindo informações de todas as etapas e o seu deferimento, a empresa solicitante só terá o número do registro do medicamento publicado no (DOU) se a mesma apresentar certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) atualizado (http://www.anvisa.gov.br/inspecao/medicamentos/certifica.htm), ou seja, a produção e comercialização deverão ser atreladas à certificação de BPFC, a fim de garantir não só a eficácia e segurança, mas também a qualidade.

Nas fases pós-registro e renovação do registro, tornam-se obrigatórios apresentação dos estudos de estabilidade de longa duração, comprovação de comercialização das apresentações registradas e relatórios de notificação de reações adversas. Até então, esta ocorria apenas mediante o protocolo de petição de renovação, sem qualquer pronunciamento do órgão regulador, não se fazendo

necessário comprovação de comercialização de todas as apresentações registradas e dados de farmacovigilância (Brasil, 2003k; 2005b; 2005c; 2007a; 2007b).

Não poderão ser registradas como medicamentos similares ou genéricos as soluções de grande e pequeno volume, parenterais ou não, tais como água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrolíticos ou açúcares, opoterápicos, vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos, nutrição parenteral, soluções para irrigação e diálise peritoneal. Tais produtos farmacêuticos são registrados como **medicamentos específicos**, sendo obrigatória a adoção de nome comercial, apresentação de estudos de estabilidade e da certificação pela ANVISA quanto às boas práticas de fabricação. Os medicamentos específicos são isentos de testes de equivalência farmacêutica e estudos de bioequivalência (Brasil, 2003b).

Os **medicamentos sujeitos à notificação simplificada** são produtos farmacêuticos nos quais existe baixo risco de que o seu uso ou exposição possa causar consequências e/ou agravos à saúde quando observadas todas as características de uso e qualidade (boas práticas de fabricação e controle). Portanto, são isentos de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, mas não estão isentos da certificação de boas práticas e estudos de estabilidade (Brasil, 2006a).

Outros medicamentos que apresentam regulamentações específicas e não são considerados genéricos e nem similares são os medicamentos fitoterápicos (Brasil, 2004b), medicamentos biológicos (Brasil, 2005a) e medicamentos homeopáticos (Brasil, 2003f) que só foram regulamentados a partir de 2003.

Considerações Finais

A regulamentação sanitária de medicamentos e a fiscalização são fundamentais para garantir *eficácia, segurança, qualidade e custo* dos produtos farmacêuticos preconizados pela Política Nacional de Medicamentos. Os estudos clínicos dos medicamentos de referência, a bioequivalência e os testes de equivalência dos medicamentos similares e genéricos são meios de avaliar a *eficácia* e a *segurança* dos medicamentos. A *qualidade* é garantida lote a lote pelas Boas Práticas de Fabricação e Controle dos produtos farmacêuticos e a certificação da empresa pela ANVISA (Mastroianni, 2010), enquanto o *custo* é garantido por meio da câmara técnica de medicamento (CMED) – que estabelece os critérios para fixação e ajuste de preços dos produtos farmacêuticos.

No pós-registro, a *efetividade, segurança e qualidade* dos produtos são garantidos por um efetivo programa de farmacovigilância por meio das notificações de reações adversas, queixas técnicas e relatos de inefetividade terapêutica.

ABSTRACT

Health Regulations for Drugs

The health regulation of drugs is one of eight guidelines issued within the National Drug Policy. It refers to the supervision and regulation of drug registration and the approval of operations, from the manufacturers to the retailers of medicines, as well as the restrictions that apply to drugs under special control. The health regulation of medicines is aimed at controlling the effectiveness, safety, quality and cost of pharmaceutical products. Clinical studies of brand-name (innovator) medicines, bioequivalence or relative bioavailability and the equivalence tests of generic and 'similar' brand-name drugs are means used to assess efficacy and safety. Quality is assured on a batch-to-batch basis by compliance with the Good Manufacturing Practices and Control of pharmaceutical products and by the certification of companies offered by ANVISA. The cost of a medicine is assessed by the Technical Chamber of Medicine (CMED), which establishes the criteria for setting and adjusting the prices of pharmaceutical products. After registration, the effectiveness, safety and quality of products are monitored by means of the tests required on renewal of registration and especially by the pharmacovigilance program.

Keywords: Product Registration. Original Brand-name Drugs. Similar Drugs. Generic Drugs. Modification of Product Registration.

REFERÊNCIAS

Brasil. Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de setembro de 1976. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_6360_76.pdf

Brasil. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n. 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. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 10 de fevereiro de 1999a. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/leis/9787.pdf

Brasil. Lei n. 10.742, de 06 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 07 de outubro de 2003a. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.sivs.com.br/site2/images/stories/legislacao/Lei10742.pdf

Brasil. Decreto n. 79.094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei n. 6.360, de

23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 07 janeiro 1977. [citado em

5 jul 2010]. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto_79094_77.pdf

Brasil. Decreto n. 3.181, de 23 de setembro de 1999. Regulamenta a Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de setembro de 1999b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/decretos/3181.htm

Brasil. Portaria SVS/MS n. 344, 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União. Brasília, 19 de maio de 1998a. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm

Brasil. Portaria GM/MS n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 10 de novembro de 1998b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/portaria_3916_98.pdf

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 132, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/132_03rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Diário Oficial da União. Brasília, 25 de setembro de 2003c. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/134_03rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003d. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136_03rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 137, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a alteração de bulas, incluindo, advertências pertinentes nos itens informações ao paciente e informações técnicas aos profissionais de saúde. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003e. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/137_03rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 139, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro e a isenção de registro de medicamentos homeopáticos industrializados. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003f. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/139_03rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 333, de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre as embalagens de medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, 21 de novembro de 2003g. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/333_03rdc.pdf

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe o enquadramento na categoria de venda dos medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, 06 de janeiro de 2004a [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/138_03rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o Registro Medicamento Fitoterápico. Diário Oficial da União. Brasília, 18 de março de 2004b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/docs/Resolucao%20RDC%2048%20de%2016032004.PDF

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 304, de 6 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o cancelamento de medicamentos similares. Diário Oficial da União. Brasília, 7 de dezembro de 2004c. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2004/rdc/304_04rdc.htm

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Diário Oficial da União. Brasília, 31 de outubro de 2005a. Seção 1, p. 11.

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 199, de 26 de outubro de 2006. Dispõe sobre os Medicamentos de Notificação Simplificada. Diário Oficial da União. Brasília, 27 de outubro de 2006a. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em:ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2006/iels.outubro.06/iels207/U_RS-ANVS-RDC-199_261006.pdf

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo I. Acompanha esse Regulamento o Anexo II, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". Diário Oficial da União. Brasília, 05 de março de 2007a. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=614:resolucao-rdc-no-16-de-02-de-marco-de-2007&catid=113:legislacao&Itemid=131

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 17, de 03 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar. Diário Oficial da União. Brasília, 05 de março de 2007b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/bra225a2_t.pdf

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 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. Brasília, 09 de setembro

de 2009a. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n. 31, de 11agosto de 2010. Dispõe sobre a realização de estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário oficial da União. Brasília, 12 de agosto de 2010. [citado em 09 de setembro 2010]. Disponível em: http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=12/08/2010&jornal=1&pagina=36&totalArquivos=76.

Brasil. Resolução Específica RE n. 897, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de Bioequivalência. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003h. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/897_03re.htm

Brasil. Resolução Específica RE n. 898, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003i. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/898_03re.htm

Brasil. Resolução Específica RE n. 899, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003j. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm

Brasil. Resolução Específica RE n. 893, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, 07 de novembro de 2003k. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/893_03re.htm

Brasil. Resolução Específica RE n. 01, de 29 de julho de 2005. Dispõe sobre o Guia para realização de estudo de Estabilidade. Diário Oficial da União. Brasília, 01 de agosto de 2005b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2005/RE%2001-05.pdf

Brasil. Resolução Específica RE n. 2.328, de 20 de setembro de 2005. Dispõe sobre o Guia Pós Registro. Diário Oficial da União. Brasília, 21 de setembro de 2005c. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=LegislacaoBusca&nota=271

Brasil. Resolução Específica RE n. 1.170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Diário Oficial da União. Brasília, 24 de abril de 2006b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2006/RE%201170-06%20SIMILAR.pdf

Brasil. Instrução Normativa n. 02, de 30 de março de 2009. Dispõe sobre o Guia para notificação de lotes pilotos de medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, 01 de abril de 2009b. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em:http://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=210575

Capucho HC, Mastroianni PC, Cuffini S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada [Internet]. 2008 [citado 2010 Set 9]; 29(3):277-283. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/595/518.

Dias HP. Direitos e Obrigações em Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002.

Mastroianni PC, Galduroz JCF, Carlini EA. Influence of the legislation on the advertisement of psychoactive medications in Brazil. Rev. Bras. Psiquiatr. [periódico na Internet]. 2003 Set [citado 2010 Jul 13]; 25(3): 146-155. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000300006&lng=pt. doi: 10.1590/S1516-44462003000300006.

Mastroianni PC, Galduroz JCF, Carlini EA. Psychoactive drug advertising: a comparison of technical information from three countries: Brazil, United States and United Kingdom. Sao Paulo Med. J. [periódico na Internet]. 2005 Nov [citado 2010 Jul 13]; 123(5): 209-214. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802005000500002&lng=en. doi: 10.1590/S1516-31802005000500002.

Mastroianni PC. Fundamentos de ética e legislação para o Uso Racional de Medicamentos. In: Aizestein ML. Fundamentos para o uso racional de medicamentos. 1ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2010. 204p.

Secretaria de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Revista de Saúde Pública [Internet]. 2000 [citado 2010 Jul 05]; 34(2):206-209. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000200018.