
ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 73, DE 07 DE ABRIL
DE 2016**

Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 22 de março de 2016, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os procedimentos para mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 2º Esta Resolução tem o objetivo de classificar as mudanças pós-registro de medicamentos, estabelecer os critérios e a documentação mínima necessária, prever responsabilidades diretas das empresas e estabelecer o procedimento simplificado de mudanças pós-registro de implementação imediata de acordo com a classificação da mudança estabelecida neste regulamento, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 3º Esta Resolução se aplica a todos os medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos classificados como novos, similares e genéricos.

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - Histórico de Mudanças do Produto (HMP): documento disponível na empresa no qual deverão ser registradas informações a respeito do histórico anual do produto;

II - Protocolo de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;

III - Mudanças múltiplas concomitantes: mudanças decorrentes de uma mudança principal prevista nesta Resolução;

IV - Mudanças múltiplas paralelas: duas ou mais mudanças simultâneas e diretamente relacionadas protocoladas conjuntamente;

V - Procedimento ordinário: é o procedimento de peticionamento que requer protocolo e que deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para a implementação;

VI - Procedimento simplificado: é a simplificação do procedimento ordinário de peticionamento, exclusivamente para as petições que são classificadas como de implementação imediata por este regulamento;

VII - Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE): parecer elaborado pela empresa detentora do registro que aborda no mínimo todos os critérios e documentos previstos neste regulamento e normativas sanitária afins, incluindo uma avaliação crítica de todos os aspectos relevantes para a avaliação da Anvisa. O mesmo deve assegurar que foram realizados e aprovados os critérios e documentos apresentados para a autoridade sanitária com a finalidade de manutenção dos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto;

VIII - Suspensão do Procedimento simplificado: condição na qual a empresa fica impossibilitada de realizar o procedimento simplificado por um determinado período; e

IX - Mudança de implementação imediata: mudança pós-registro para qual a Anvisa concede autorização prévia para sua imediata implementação pela empresa, mediante a inclusão no HMP ou na petição protocolada individualmente, de todas as provas satisfatórias requeridas para a modificação, conforme disposto neste regulamento.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES SOBRE CLASSIFICAÇÃO E PROTOCOLO DAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO

Art. 5º As mudanças pós-registro são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, podendo ser de implementação imediata, com ou sem protocolo individual, ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

§ 1º As mudanças classificadas como de implementação imediata por esta norma, cuja empresa identifique potencial impacto significativo na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, deverão ser peticionadas segundo o procedimento ordinário, com assunto pertinente, e aguardarão manifestação da Anvisa para a sua implementação.

§ 2º A empresa suspensa de protocolar segundo o procedimento simplificado, nos termos dos Artigos 36 e 45, deverá protocolar de acordo com o procedimento ordinário todas as mudanças pós-registro de sua titularidade.

Art. 6º As mudanças de implementação imediata serão permitidas quando todas as provas requeridas estiverem anexadas ao HMP disponível na empresa ou à petição individual protocolada, exceto quando a referida mudança for paralela a outra que requeira prévia aprovação, hipótese em que a implementação das mudanças e o preenchimento do HMP deverá ser feito somente após a aprovação da Anvisa.

§ 1º A implementação imediata das mudanças não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, podendo ser ratificada ou indeferida.

§ 2º Em caso de indeferimento, as condições anteriores à mudança deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da Anvisa ou a fabricação do medicamento deverá ser temporariamente descontinuada.

Art. 7º As mudanças que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e manifestação favorável da Anvisa para serem implementadas.

§ 1º após a aprovação a empresa terá até 180 (cento e oitenta) dias para implementação da modificação, exceto quando houver manifestação contrária da Anvisa.

§ 2º Após a produção do primeiro lote com a mudança aprovada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente.

Art. 8º Quando houver mais de uma mudança simultânea para uma mesma apresentação, concentração e forma farmacêutica, a empresa poderá protocolar essas mudanças paralelamente ou concomitantemente.

Art. 9º Nos casos de mudanças paralelas, a empresa deverá protocolar cada mudança individual apresentando documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição.

§ 1º A descrição das alterações paralelas e sua correlação devem constar na justificativa a que se refere o artigo 15, inciso III, desta Resolução.

§ 2º A requerente deve apresentar a avaliação do efeito aditivo de mudanças individuais paralelas no que se refere ao potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento e apresentar as provas adicionais, quando necessário.

Art. 10. Nos casos de mudanças concomitantes, o peticionamento deve ser referente à mudança principal e a informação sobre a mudança concomitante deve ser descrita na justificativa.

§ 1º As únicas mudanças que serão consideradas como concomitantes são aquelas explícitas nesta norma.

§ 2º Devem ser apresentadas as provas relativas a todas as mudanças.

§ 3º Quando a documentação solicitada em mudanças concomitantes for divergente, deverá ser apresentada a documentação relativa à mudança principal.

Art. 11. Nos casos das alterações pós-registro não previstas nesta Resolução, a empresa deverá entrar em contato com a Anvisa para estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

Art. 12. As mudanças pós-registro previstas nesta Resolução estão descritas no anexo I deste regulamento.

§ 1º As mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo estão descritas no

anexo I, item 1 (um), modificações a; b; c; d; e.

§ 2º As mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento estão descritas no anexo I, item 2 (dois), modificações a; b; c; d; e; f; g; h.

§ 3º As mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos do controle de qualidade do excipiente estão descritas no anexo I, item 3 (três), modificação a.

§ 4º As mudanças relacionadas a descrição e composição do medicamento estão descritas no anexo I, item 4 (quatro), modificações a; b; c; d; e; f; g; h; i; j; k; l; m; n.

§ 5º As mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento estão descritas no anexo I, item 5 (cinco) , modificações a; b; c; d; e; f; g; h.

§ 6º As mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento, equipamento e tamanho de lote estão descritas no anexo I, item 6 (seis), modificações a; b; c; d; e; f; g.

§ 7º As mudanças relacionadas à embalagem do medicamento estão descritas no anexo I, item 7 (sete), modificações a; b; c; d; e; f; g; h; i; j; k; l.

§ 8º A mudança relacionada a inclusão de nova apresentação está descrita no anexo I, item 8 (oito), modificação a.

§ 9º As mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento estão descritas no anexo I, item 9 (nove), modificações a; b; c; d.

§ 10º A inclusão de nova concentração estão descritas no anexo I, item 10 (dez), modificações a; b.

§ 11º As mudanças relacionadas à posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração e nova indicação terapêutica estão descritas no anexo I, item 11 (onze), modificações a; b; c; d.

§ 12º As mudanças relacionadas ao nome do medicamento, cancelamento do registro do medicamento e exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto estão descritas no anexo I, item 12 (doze), modificações a; b; c; d.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS REFERENTES À DOCUMENTAÇÃO

Art. 13. A documentação solicitada para cada modificação está descrita no Anexo I deste regulamento.

Parágrafo único. Quando algum dos documentos exigidos não for aplicável, a não apresentação do mesmo deve ser acompanhada de justificativa técnica e dados que suportem a sua ausência.

Art. 14. Toda a documentação deve estar de acordo com legislação específica e, existindo guia, este deverá ser consultado e adotado conforme aplicação.

§ 1º Normas específicas, tais como as que estabelecem os critérios de bioisenção,

validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade, podem servir de fundamento para a ausência de documentação exigida nesta Resolução.

§ 2º Na ausência de legislação e guias específicos, a empresa deverá consultar a Anvisa, previamente à submissão da petição, a apresentação de provas adicionais.

Art. 15. Todas as petições de mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou GRU isenta, quando for o caso;

II - Formulários de Petição devidamente preenchidos;

III - Justificativa da solicitação, contemplando a descrição detalhada e o racional da proposta, conforme Anexo II; e

IV - Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

§ 1º A petição do Histórico de Mudanças do Produto dispensa a apresentação de Formulários de Petição.

§ 2º As petições de cancelamento de registro do medicamento e da apresentação dispensam a apresentação do PATE.

§ 3º O solicitante da mudança pós-registro deverá apresentar o PATE em via impressa e em mídia eletrônica, de modo a permitir a realização de busca textual e cópia.

§ 4º O PATE deve ser assinado pelo responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade, responsável pelo regulatório da empresa detentora do registro e pelos demais responsáveis pela mudança. Orientações adicionais a respeito do PATE serão disponibilizadas no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 16. Os dados do estudo de estabilidade gerados posteriormente à apresentação do protocolo de estabilidade ou do estudo de estabilidade incompleto, relativos às petições de implementação imediata e às petições deferidas, deverão ser incluídos no HMP, mesmo que o estudo não esteja concluído.

Art. 17. Nos casos em que for exigido protocolo de validação de processo, o relatório sumário de validação gerado posteriormente deverá ser incluído no HMP.

Art. 18. Resultados fora de especificação do estudo de estabilidade em andamento devem ser informados imediatamente à Anvisa após investigação preliminar, incluindo a avaliação da necessidade de aplicação de medida cautelar.

Parágrafo único. A proposta de ação corretiva deverá ser enviada posteriormente à conclusão da investigação.

Art. 19. O prazo de validade do medicamento será definido de acordo com os resultados de estabilidade apresentados.

§ 1º Para petições que devem aguardar a manifestação favorável da Anvisa, em que o estudo de estabilidade enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele registrado, este será reduzido e não será necessário o peticionamento da redução do prazo de validade.

§ 2º Para as petições de implementação imediata, em que o estudo de estabilidade enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele registrado, a empresa deve peticionar a redução do prazo de validade.

§ 3º Nos casos em que for exigido protocolo de estudo de estabilidade, o prazo de validade registrado será mantido.

Art. 20. Os formulários contidos nos Anexos II e IV referidos nesta norma devem ser apresentados de acordo com os modelos propostos.

Parágrafo único. O formulário do anexo II deve ser devidamente assinado pelo responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade e responsável pelo regulatório da empresa detentora do registro.

Art. 21. Não será necessário anexar à petição os novos modelos de texto de bula e rotulagem para as alterações pós-registro que necessitem de atualização destes, exceto quando solicitados nesta norma ou a critério da Anvisa.

Parágrafo único. A empresa deverá atualizar as informações na bula e rotulagem de acordo com as mudanças pós-registro.

Art. 22. Nos casos em que a mudança pós-registro se referir a mais de uma concentração de uma mesma forma farmacêutica, esta deverá ser protocolada com ordem de produção de lotes no mínimo referente à maior e menor concentração, desde que as formulações sejam qualitativamente iguais, proporcionais e fabricadas no mesmo local, com o mesmo processo produtivo.

Parágrafo único. Nos casos a que se refere o *caput*, deve ser apresentada justificativa baseada na comparação das características das formulações e processo produtivo das diferentes concentrações.

Art. 23. Nos casos em que sejam propostos mais de um local de fabricação de medicamento, mais de um local de fabricação de fármaco, mais de um processo produtivo ou mais de uma forma de acondicionamento, entre outras alterações, a não apresentação das provas requeridas contemplando todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as alterações propostas deve ser fundamentada tecnicamente, com informações e histórico que possam justificar sua ausência.

Art. 24. Quando uma mudança pós-registro exigir documentos técnicos, como relatório de produção, estudos de estabilidade, laudos de controle de qualidade, entre outros, haverá avaliação em relação às condições de Boas Práticas de Fabricação da empresa fabricante do medicamento existentes no momento da produção dos lotes, relatórios e respectivas análises que foram submetidos à Anvisa.

Parágrafo único. A avaliação das condições de Boas Práticas de Fabricação de que trata o *caput* poderá resultar na validação ou invalidação dos documentos apresentados.

Art. 25. Para medicamentos similares e genéricos, nas mudanças pós-registro em que é solicitado relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, o estudo deve ser realizado entre o medicamento proposto e o medicamento de referência.

CAPÍTULO IV

DO HISTÓRICO DE MUDANÇAS DO PRODUTO

Art. 26. O HMP é de responsabilidade da empresa detentora do registro que deverá preencher e anexar a documentação pertinente para cada processo.

Art. 27. Todas as mudanças pós-registro devem ser registradas no HMP simultaneamente à data de sua implementação e/ou aprovação.

Art. 28. Quando a mudança for de implementação imediata e não necessitar de protocolo individual, a documentação exigida para cada mudança estabelecida no Anexo I desta Resolução, incluindo o PATE, deve ser anexada ao HMP na data da referida implementação.

Art. 29. O HMP deve conter as seguintes informações:

I - Todas as mudanças pós-registro de implementação imediata, com ou sem protocolo, bem como as que tiveram aprovação prévia da Anvisa;

II - Informações complementares, incluindo:

a) a lista de lotes fabricados ou importados no ano, destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro, incluindo data de fabricação, número e tamanho do lote (massa/volume e unidades farmacotécnicas);

b) última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento, conforme aprovado;

c) relatórios de estudos de estabilidade de acompanhamento concluídos e documentos citados nos artigos 16 e 17; e

d) demais informações que não são caracterizadas como mudanças pós-registro, mas que são atualizações de informações apresentadas no registro.

Art. 30. O HMP deve estar atualizado e facilmente disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária quando requerido.

Art. 31. Os dados do HMP deverão ser protocolados anualmente, no mês do aniversário do registro do medicamento, mesmo não havendo nenhuma mudança pós-registro, e deverão ser referentes ao período de 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

Parágrafo único. O protocolo do HMP deve ser realizado através do peticionamento eletrônico e selecionada a modalidade de petição eletrônica, não havendo a necessidade de envio da documentação em papel.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 32. As decisões da Anvisa quanto à avaliação das solicitações pós-registro serão objeto de publicação no Diário Oficial da União, ou em outro meio de divulgação institucional, quando aplicável.

Art. 33. As orientações da Anvisa para as mudanças pós-registro de medicamentos serão disponibilizadas para consulta no site desta Agência.

Art. 34. O PATE poderá ser divulgado de acordo com os critérios a serem estabelecidos pela Anvisa, resguardadas as informações sigilosas.

Art. 35. As petições de pós-registro contempladas no escopo deste regulamento protocoladas antes da data vigência desta Resolução, incluindo as que se encontram em análise na Gerência-Geral de Medicamentos, serão analisadas conforme as Resoluções

vigentes à época do protocolo.

§ 1º As petições já protocoladas, das quais a análise não tenha sido iniciada, cujo objeto seja enquadrado por este regulamento como de implementação imediata a serem submetidas no HMP poderão ser implementadas seguindo o disposto no art. 6º, desde que seja solicitada a desistência da petição protocolada.

§ 2º As petições já protocoladas, das quais a análise não tenha sido iniciada, cujo objeto seja enquadrado por este regulamento como de implementação imediata e que não sejam peticionadas via HMP poderão ser implementadas seguindo o disposto no art. 6º, desde que haja a formalização da mudança realizada por meio de aditamento específico ao expediente referente à mudança pós-registro, contemplando os seguintes documentos:

I – Identificação do objeto da petição e reclassificação nos termos do anexo I deste regulamento.

II – Documentação complementar requerida neste regulamento.

Art. 36. Quando for constatada irregularidade nas petições de implementação imediata, a empresa poderá ser suspensa da realização do procedimento simplificado de mudanças pós-registro.

§ 1º Considera-se irregularidade a ausência das provas requeridas ou com prova reprovada para a mudança na data de implementação, conforme disposto no anexo I desta Resolução.

§ 2º A empresa suspensa do procedimento simplificado fica impedida por 1 (um) ano, a partir da data de publicação da decisão de suspensão, de implementar modificações pós-registro sem a autorização prévia da Anvisa, para qualquer medicamento de sua titularidade.

Art. 37. Quando a petição de renovação de registro estiver em fase recursal, não será aplicável o procedimento simplificado para as petições pós-registro do processo correspondente.

Art. 38. Fica revogada a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 48, de 06 de outubro 2009 e a Instrução Normativa nº. 11, de 06 de outubro de 2009.

Art. 39. Os itens 3.1.2, 3.1.3, 3.2 e 3.4 do Anexo da Instrução Normativa nº. 2, de 30 de março de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 01/04/2009, passam a vigorar com a seguinte redação:

“3.1.

3.1.2. No caso de sólidos, deverá ser considerada a quantidade mínima de 100.000 unidades farmacotécnicas ou 10% do lote industrial, a que for maior. (NR)

3.1.3. Lotes de sólidos menores que 100.000 unidades farmacotécnicas poderão ser apresentados para fins de registro e pós-registro desde que seu tamanho corresponda ao do lote industrial pretendido. (NR)

3.2. Para mudanças de tamanho de lote, a empresa deverá seguir a norma específica de alterações pós-registro.” (NR)

3.4. Para produtos cuja concentração do princípio ativo em relação à fórmula seja inferior a 2% (dois por cento), não serão permitidos lotes pilotos com quantitativos diferentes dos lotes industriais.

Art. 40. Serão aceitos lotes pilotos para fins de registro e pós-registro de sólidos entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas, desde que fabricados anteriormente à vigência dessa resolução e cuja petição seja protocolada até 01 (um) ano a partir da vigência dessa Resolução.

Parágrafo único. Lotes pilotos cuja concentração do princípio ativo seja inferior a 2% (dois por cento) e superior a 0,99 miligramas por unidade posológica em relação a fórmula serão aceitos para fins de registro e pós-registro de sólidos desde que fabricados anteriormente à vigência dessa resolução e cuja petição seja protocolada até 01 (um) ano a partir da vigência dessa.

Art. 41. Para produtos registrados com lotes pilotos de sólidos fabricados entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas será permitida a implementação imediata do aumento do tamanho de lote em até 10 (dez) vezes, mediante protocolo individual com código de assunto específico, atendendo as seguintes condições:

I - O peticionamento, para produtos registrados antes da vigência dessa norma, deverá ocorrer no prazo máximo de 2 (dois) anos da vigência da norma;

II - O peticionamento, para produtos registrados após a vigência dessa norma, deverá ocorrer no prazo máximo de 2 (dois) anos contados a partir da concessão do registro, não podendo exceder 5 (cinco) anos da vigência da norma;

III - A petição deverá conter o cronograma do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e os documentos previstos na modificação f, do item 6 (seis), anexo I.

O relatório técnico de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser apresentado no prazo máximo de 2 (dois) anos após o peticionamento.

Parágrafo único: A não apresentação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência nos termos art. 41 acarretará no cancelamento do registro.

Art. 42. Os artigos 19, 20 e 21 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 47, de 08 de setembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 09/09/2009, republicada em 19 de janeiro de 2010, passam a vigorar com a seguinte redação:

“Art. 19. As alterações das informações dispostas em bula dos medicamentos que não possuem Bula Padrão decorrentes de uma mudança pós-registro devem ser disponibilizadas concomitantemente à implementação da mudança.

Parágrafo único. As novas versões de bulas deverão ser submetidas por meio de notificação de alteração de texto de bula via peticionamento eletrônico em até 30 dias da aprovação, contendo as informações das últimas bulas publicadas no Bulário acrescidas das informações aprovadas nesta petição.” (NR)

“Art. 20. Para as alterações nos textos de bulas dos medicamentos que possuem Bula Padrão, vinculadas às alterações de suas respectivas Bulas Padrão, exceto para as informações específicas do produto, as bulas devem ser notificadas eletronicamente em até 90 (noventa) dias e disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a publicação das Bulas Padrão no Bulário Eletrônico, devendo ser implementadas, independentemente de manifestação prévia da Anvisa.

Parágrafo único. As empresas devem avaliar se as mudanças relacionadas à posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração e/ou nova indicação terapêutica são aplicáveis ao seu produto. Caso não sejam, não há a obrigatoriedade de cumprimento do prazo do caput e o prazo será avaliado caso a caso pela Anvisa, dependendo da(s) alteração(ões) pós-registro que será(ão)

necessária(s) para a adequação do produto.” (NR)

“Art. 21. As alterações das informações dispostas em bula dos medicamentos genéricos e similares decorrentes de uma mudança pós-registro devem ser disponibilizadas concomitantemente à implementação da mudança.

Parágrafo único. As novas versões de bulas deverão ser submetidas por meio de notificação de alteração de texto de bula via peticionamento eletrônico em até 30 dias da aprovação, contendo as informações” (NR)

Art. 43. O artigo 76 da Resolução da Diretoria colegiada - RDC nº. 71, de 22 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 23/12/2009, passa a vigorar com a seguinte redação:

“Art. 76. As alterações das informações dispostas na rotulagem decorrentes de uma mudança pós-registro devem ser disponibilizadas concomitantemente à implementação da mudança.

Parágrafo único. Os novos modelos de rotulagem deverão ser submetidos por meio de notificação de rotulagem via peticionamento eletrônico em até 30 dias da aprovação, contendo o modelo mais recente de rotulagem já peticionado e a alteração das informações aprovadas nesta petição.” (NR)

Art. 44. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 45. Os efeitos do § 2º do art. 36 passarão a vigorar no prazo de 360 (trezentos e sessenta dias) dias, contados a partir da vigência desta Resolução.

Art. 46. Esta Resolução entra em vigor em 120 (cento e vinte) dias a partir da data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Diretor-Presidente

ANEXO I

1. MUDANÇAS RELACIONADAS AO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO			
Considera-se fabricante do IFA ou local de fabricação do IFA, a empresa responsável por uma ou mais etapas de fabricação do IFA. Fica facultado ao(s) fabricante(s) de IFA enviar diretamente à ANVISA, no prazo de 30 (trinta) dias após o protocolo, a documentação relacionada ao IFA, devidamente identificada com o número do processo e expediente a que se relaciona.			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. mudança de razão social do local de fabricação do IFA	Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacológico	Devem se manter inalterados rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes e especificações do IFA.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Implementação imediata. Requer protocolo individual.

c. substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA	Permite-se concomitantemente alteração de processo de produção do IFA. Incluem-se os casos de substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacológico, quando não se enquadrar no assunto específico do item "b".	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor de produção do IFA	Não deve haver alteração significativa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima de 0,10%, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais), bem como alteração das propriedades físico-químicas. Deve se manter inalterada a rota de síntese, isto é, os intermediários permanecem os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo. As especificações da substância ativa ou intermediários devem se manter inalteradas.	4, 5, 6, 7, 10, 14, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior de produção do IFA	Refere-se às mudanças que não se enquadram nas condições de mudança menor de produção do IFA (item "d").	4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

Documentação

1	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada.
2	Lista contendo os nomes e endereços das empresas envolvidas nas diferentes etapas de fabricação, incluindo redução do tamanho de partícula, controle de qualidade e estabilidade do IFA.
3	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA para o insumo farmacêutico ativo, objeto de registro, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC, desde que satisfatória na última inspeção. No caso de IFAs não constantes da lista de prioridades de registro e com fabricação internacional, este documento poderá ser substituído por Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem.
4	Declaração de que a validação de processo do IFA foi realizada.
5	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.
6	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.
7	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição proposta.
8	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade -do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento.
9	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.
10	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
11	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Para substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA (item "c"), quando não houver alteração da rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes,

	especificações do IFA, perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição de tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.
12	Relatório técnico contendo as seguintes informações sobre o IFA: a) nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); b) estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa; c) propriedades físico-químicas: forma física do sal, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa; d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e respectivo(s) endereço(s); e) documento do órgão oficial sanitário do país de origem informando as atividades autorizadas para o fabricante ou declaração do fabricante do IFA informando que o país de origem não dispõe de tal documento; f) descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica; g) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA e suas características e informações sobre impurezas; h) descrição dos testes, limites de especificação e métodos de controle de qualidade do IFA, acompanhado de relatório de validação dos métodos analíticos; i) relatório de estudo de estabilidade do IFA contendo um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e j) descrição do material de embalagem primária. Para substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA (item "c"), mudança maior de produção do IFA (item "e"), nos casos de IFA regularmente registrado na Anvisa, informar o número do processo de registro e o número de registro do insumo, em substituição aos itens "b", "f", "g", "i" e "j" deste documento.
13	Avaliação do perfil comparativo de impurezas (entre a condição aprovada e proposta), incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.
14	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "c" e "e", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.
15	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrer alterações em propriedades físico-químicas do IFA com potencial impacto em biodisponibilidade, esta prova pode ser dispensada.
16	Relatório técnico contendo descrição da rota de síntese e fluxograma de fabricação do IFA, destacando-se a alteração proposta e respectivos controles das etapas críticas do processo de fabricação.
17	Relatório de estudo de fotoestabilidade.

2. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E MEDICAMENTO			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de um novo teste	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.	1, 2, 3, 4	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
b. exclusão de um teste ou método obsoleto	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.	5, 6	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

c. estreitamento dos limites de especificação	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento. O estreitamento deve ocorrer dentro da faixa dos limites atualmente aprovados, mantendo-se o mesmo método analítico.	7, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
d. ampliação dos limites de especificação	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.	7, 8, 9	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
e. mudança menor de método analítico,.	<p>Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.</p> <p>Não se aplica a método biológico ou microbiológico e nem às alterações nas condições de dissolução (aparato, meio, velocidade).</p> <p>É necessário que ao menos uma das seguintes condições seja cumprida:</p> <p>1- A mudança deve ser decorrente de atualização da monografia do produto no compêndio oficial que já era utilizado;</p> <p>2- A mudança deve estar dentro da faixa prevista em capítulo geral do compêndio ao qual o método pertence;</p> <p>3- Mudança de técnica não cromatográfica para técnica cromatográfica.</p> <p>4- Mudança nos parâmetros de método cromatográfico isocrático, que não inclua composição química da coluna ou composição qualitativa da fase móvel.</p>	4, 8, 10, 11, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
f. mudança maior de método analítico	Refere-se à mudança de método analítico, que não atenda às condições descritas para mudança menor realizada pelo fabricante do medicamento.	4, 8, 10, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
g. inclusão de método analítico complementar	Refere-se a inclusões realizadas pelo fabricante do medicamento. Refere-se aos casos em que um novo método será adicionado para o mesmo teste, mantendo-se também o método anterior tanto no controle de qualidade quanto na estabilidade.	4, 8, 10	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP
h. mudanças realizadas pelo fabricante do IFA	Refere-se a qualquer inclusão, alteração, substituição ou exclusão de testes, especificações e métodos analíticos feita exclusivamente pelo fabricante do IFA.	14, 15, 16, 17, 18	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP
Documentação			

1	Justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.
2	Cópia do método analítico proposto com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.
3	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA ou do medicamento referentes a 1 (um) lote analisado com o teste aprovado e 1 (um) lote analisado com o teste proposto.
4	Relatório de validação do método analítico proposto.
5	Descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e justificativa da exclusão.
6	Dados de avaliação de risco demonstrando que o teste ou método não é significativo.
7	Descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e justificativa dos limites de especificação propostos
8	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA ou do medicamento referentes a 1 (um) lote analisado com os métodos/limites de especificação aprovados e 1 (um) lote analisado com os métodos/limites de especificação propostos.
9	Dados de avaliação de risco demonstrando que a ampliação do limite não impacta na qualidade e segurança do medicamento.
10	Cópia do método analítico aprovado e do proposto com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.
11	Justificativa e avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.
12	Dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.
13	Nos casos de mudança nas condições de dissolução, relatório do desenvolvimento do método de dissolução.
14	Justificativa do fabricante do IFA para as especificações, quando não compendial.
15	Cópia de nova especificação e/ou novo método analítico emitida pelo fabricante do IFA.
16	Laudos analíticos emitidos pelo fabricante do IFA referente a 1 (um) lote analisado com a nova especificação, o novo método ou o novo teste.
17	Relatório de validação do método analítico emitido pelo fabricante do IFA.
18	Justificativa do fabricante do medicamento para não realização da mudança no seu controle de qualidade, quando aplicável.

3. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DO CONTROLE DE QUALIDADE DO EXCIPIENTE

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. mudanças no controle de qualidade do excipiente	Refere-se a qualquer inclusão, alteração, substituição ou exclusão de testes, especificações e métodos analíticos para o excipiente realizadas pelo fabricante do medicamento.	1, 2, 3, 4	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
Documentação			
1	Descrição do teste, limites de especificação ou método analítico proposto; comparação e avaliação das diferenças entre o proposto e o aprovado e justificativa da mudança com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio e validação.		
2	Laudos analíticos de controle de qualidade do excipiente referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos.		
3	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.		
4	Para inclusão ou substituição de método analítico, dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado, quando não compendial.		

4. MUDANÇAS DE DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. alteração de formato e dimensões de comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulos	Não deve haver alteração qualitativa e quantitativa da composição, do peso médio, das demais especificações e das características de desempenho do produto.	1, 2, 3, 4, 5	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

	<p>É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.</p>		
<p>b. alteração, exclusão ou inclusão de marcações na forma farmacêutica incluindo marcas em alto e baixo relevo, exceto sulcos e impressões com tinta</p>	<p>Não deve haver alteração qualitativa e quantitativa da composição, do peso médio, das demais especificações e das características de desempenho do produto.</p> <p>É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.</p>	1, 2, 3, 4, 5	<p>Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.</p>
<p>c. alteração ou inclusão de impressão com tinta</p>	<p>Não deve haver alteração do peso médio, das demais especificações e das características de desempenho do produto.</p>	1, 2, 3, 5, 8, 10, 12	<p>Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.</p>
<p>d. mudança menor de sulco</p>	<p>Refere-se à inclusão, exclusão ou alteração de sulco.</p> <p>Não deve haver alteração das demais especificações e das características de desempenho. Deve estar de acordo com a posologia do medicamento. Para medicamentos genéricos e similares, deve ser condizente com seu medicamento de referência. Não se aplica aos medicamentos de concentração do ativo inferior a 2% por unidade posológica. Não se aplica aos comprimidos de liberação modificada.</p> <p>É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.</p>	1, 2, 3, 4, 5, 13	<p>Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.</p>
<p>e. mudança maior de sulco</p>	<p>Refere-se à inclusão, exclusão ou alteração de sulco que não se enquadra na mudança "d".</p> <p>É permitida, concomitantemente, a</p>	1, 2, 3, 4, 5, 13, 14	<p>Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.</p>

	alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.		
f. mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas em solução	Refere-se às alterações quantitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo III para as formas farmacêuticas em solução, sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes. Não se aplica a medicamentos estéreis. Não se aplica a mudanças de excipientes com função conservante e aqueles que influenciam nas características de desempenho da formulação, como aqueles que afetem a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 5, 15, 16, 17	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
g. mudança maior de excipientes para forma farmacêutica em solução	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas em solução não contempladas no item "f".	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
h. mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	Refere-se às alterações quantitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo III para as formas farmacêuticas semissólidas sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes. Não se aplica a medicamentos estéreis. Não se aplica a alteração de excipientes que influenciam nas características de desempenho da formulação, como aqueles que afetem a absorção, liberação e solubilidade do ativo. Não se aplica a alterações de excipientes com função conservante e que afetem a distribuição do tamanho de partícula.	2, 3, 4, 5, 15, 16, 17	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
i. mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas semissólidas não contempladas na alteração menor (item "h")	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
j. mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	Refere-se às alterações quantitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo III para as formas farmacêuticas sólidas sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes. Não se aplica a alteração de excipientes que influenciem nas características de desempenho da formulação, como aqueles que afetem absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 4, 5, 15, 16, 17	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
k. mudança maior de	Refere-se às alterações de excipientes	2, 3, 4, 6, 7,	Requer protocolo

excipiente para formas farmacêuticas sólidas	para as formas farmacêuticas sólidas não contempladas na alteração menor (item "j")	9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
l. mudança de excipientes para as demais formas farmacêuticas	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas não contempladas nos demais assuntos.	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
m. mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor	Refere-se à exclusão ou alteração quantitativa e/ou qualitativa de excipientes responsáveis exclusivamente por dar cor e/ou sabor a uma formulação já registrada, sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes além das referentes à mudança descrita. Essa mudança não pode influenciar nas características de desempenho da formulação, como a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 19	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
n. inclusão de nova apresentação por alteração de sabor	Refere-se à inclusão de uma nova apresentação por meio da adição de excipientes responsáveis exclusivamente por dar cor e/ou sabor a uma formulação já registrada sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes além das referentes à mudança descrita. Essa mudança não pode influenciar nas características de desempenho da formulação, como a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação. Caso não exista interesse em manter a apresentação anterior, deverá ser peticionado o cancelamento da apresentação.

Documentação

1	Descrição das especificações relacionadas à mudança aprovada e proposta.
2	Discussão sobre as diferenças entre o processo de produção aprovado e o proposto, destacando o potencial impacto no desempenho do produto.
3	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado com a condição aprovada e 1 (um) lote fabricado com a condição proposta. No caso de soluções, deve conter testes como viscosidade, pH e osmolaridade (itens "f" e "g").
4	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. No caso do item "d" e "e", perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada com o comprimido inteiro e a nova condição com o comprimido inteiro e partido. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "e", "i", "k", "l", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.
5	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
6	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança. No caso de mudança nos excipientes responsáveis pela cor e sabor e inclusão de nova apresentação por alteração de sabor (itens m e n), deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 2(dois) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e o primeiro lote industrial produzido após a aprovação e

	implementação da mudança. Caso a mudança resulte em exclusão ou diminuição de excipientes responsáveis pela cor e sabor, pode-se apresentar protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ao invés do relatório.
7	Relatório de estudo de fotoestabilidade.
8	Descrição dos componentes da tinta e comprovação de seu uso farmacêutico.
9	Discussão sobre a escolha do excipiente e dados de compatibilidade entre os componentes do medicamento, os novos excipientes e a embalagem.
10	Especificações dos excipientes cujas informações ainda não constem no registro, acompanhadas de testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, laudo analítico de controle de qualidade e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.
11	Nos casos de excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração apresentar documentos com os detalhes de fabricação, caracterização e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança.
12	Avaliação da interferência da tinta no método de análise do produto acabado.
13	Dados que demonstrem a equivalência entre especificações e as características de desempenho do medicamento aprovado e do medicamento proposto, tanto do comprimido inteiro quanto partido. Nos casos de exclusão de sulco, esta prova pode ser dispensada.
14	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. No caso de mudança maior de sulco (item "e"), pode ser apresentada justificativa de ausência. No caso de mudança maior para sólidos (item "k"), caso a alteração seja enquadrada como moderada nos termos do anexo III, esta prova pode ser dispensada.
15	Ordem de produção e quadro comparativo "A" do anexo IV.
16	Protocolo de validação do processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.
17	Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação.
18	Informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível.
19	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento. Para o item "m", caso a mudança resulte em exclusão ou diminuição de excipientes responsáveis pela cor e sabor, esta prova pode ser dispensada.

5. MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE UMA OU MAIS ETAPAS DO PROCESSO PRODUTIVO DO MEDICAMENTO			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. alteração de razão social do local de fabricação	Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. inclusão ou substituição de local de embalagem secundária		2	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
c. inclusão ou substituição de local de embalagem primária	Refere-se às mudanças relacionadas à inclusão ou substituição do local da linha de embalagem primária com ou sem alteração de endereço. Não se aplica para medicamentos estéreis. É permitida a inclusão ou alteração concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.	3, 4, 7	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
d. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento de	Refere-se à inclusão ou substituição de local de uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação	3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12	Implementação imediata. Requer protocolo individual.

liberação convencional	convencional com ou sem alteração de endereço. Não se aplica para produtos estéreis. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção, a alteração de capacidade ou automatização dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.		
e. inclusão ou substituição menor de local de fabricação de medicamento de liberação modificada.	Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação modificada, sem alteração de endereço. Não se aplica a medicamentos estéreis de liberação modificada. Não se aplica para o caso que seja identificada a necessidade de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção ou a alteração menor dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
f. inclusão ou substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada.	Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação modificada, com alteração de endereço. Refere-se aos casos que não se enquadra na mudança item "e". É permitida, concomitantemente, a alteração do processo de produção ou a alteração dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
g. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento estéril	Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos estéreis, com ou sem alteração de endereço. Refere-se ainda à inclusão ou substituição de local de embalagem primária de medicamentos estéreis. Não se aplica a medicamentos estéreis de liberação modificada. É permitida, concomitantemente, a alteração do processo de produção ou a alteração dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação no prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a primeira manifestação.
h. inclusão ou substituição de local de controle de qualidade	Refere-se à inclusão ou substituição de local da realização de um ou mais testes de controle de qualidade, para fins de liberação do lote e/ou	10, 12, 14	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

	estabilidade do medicamento, mantendo-se inalterados teste, limites de especificação e método, com ou sem alteração de endereço,.		
Documentação			
1	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada. A atualização do registro somente deve ser realizada após a regularização da AFE para empresas nacionais ou do CBPF para empresas localizadas fora do Brasil.		
2	Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado.		
3	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado.		
4	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.		
5	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas.		
6	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.		
7	Relatório sumário da validação de processo. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto.		
8	Protocolo de validação de processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.		
9	Ordem de produção e quadro comparativo "B" do anexo IV.		
10	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado/analísado no local aprovado e 1 (um) lote industrial fabricado/analísado no local proposto.		
11	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta, em substituição a esta prova. Para as mudanças "f" e "g", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.		
12	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.		
13	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.		
14	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, no caso de laboratório instalado em indústria farmacêutica. Quando a inclusão ou substituição não for para uma indústria farmacêutica poderá ser apresentada habilitação Reblas. Para laboratório instalado em indústria internacional deverá ser apresentado documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou equivalente que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Laboratório.		
15	Justificativa para ausência de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.		

6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. mudança menor do processo de produção	Considera-se alteração ou inclusão menor do processo de produção as mudanças relacionadas à alteração de parâmetros não críticos e de etapas não críticas do processo. Os parâmetros e etapas críticas ou não críticas são os definidos na validação do processo produtivo. Não se aplica a etapa ou parâmetro de esterilização.	1, 4, 5, 6, 8, 10, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

b. mudança maior do processo de produção	Considera-se alteração ou inclusão maior do processo de produção as mudanças relacionadas à alteração de parâmetros críticos e de etapas críticas do processo, alteração no tipo de processo de produção, como a mudança entre via seca, via úmida ou compressão direta, mudanças relacionadas a parâmetros de esterilização, alterações que impactem no sistema de liberação do fármaco ou que não se enquadrem em mudança menor do processo de produção. Os parâmetros e etapas críticas ou não críticas são os definidos na validação do processo produtivo. É permitida concomitantemente a mudança menor de equipamento e a inclusão menor de tamanho do lote em função da mudança maior do processo de produção.	1, 4, 5, 7, 9, 10, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. inclusão ou substituição de equipamento de embalagem primária	Não se aplica para produtos estéreis.	3, 6, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
d. mudança menor de equipamento	Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento com mesmo ou diferente desenho e princípio de funcionamento de etapas não críticas ou com mesmo desenho e princípio de funcionamento de etapas críticas do processo produtivo. Não se aplica a alteração ou inclusão de equipamentos utilizados no processamento asséptico e em etapas que tenham potencial impacto no sistema de liberação modificada. É permitida, concomitantemente, a alteração da capacidade, a automatização do equipamento, ou alteração menor do processo de produção em função da alteração de equipamento. As etapas e equipamentos considerados críticos são os definidos na validação de processo produtivo.	1, 4, 5, 7, 8, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior de equipamento	Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento ou de equipamento com diferente desenho e mesmo princípio de funcionamento de etapas críticas do processo produtivo. As etapas e equipamentos considerados críticos são os definidos na validação	1, 4, 5, 7, 9, 12	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

	de processo produtivo. Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento de embalagem primária de medicamentos estéreis. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção em função da alteração de equipamento.		
f. inclusão menor de tamanho de lote	<p>Refere-se ao aumento do tamanho de lote de formas farmacêuticas de liberação imediata, à diminuição do tamanho de lote de todas as formas farmacêuticas e ao aumento de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes o tamanho de lote referência de medicamentos de liberação modificada e formas farmacêuticas especializadas.</p> <p>Lote referência é o último lote utilizado para a comprovação de segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso.</p> <p>Não se aplica aos medicamentos de concentração do ativo em relação à fórmula inferior a 2% (dois por cento) por unidade posológica, exceto para soluções. Não se aplica aos medicamentos sólidos orais cujo tamanho do lote referência seja inferior a 100.000 (cem mil) unidades farmacotécnicas ou 10 % (dez por cento) do tamanho do lote produzido em escala industrial, o que for maior. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração da capacidade e/ou automatização do equipamento, desde que essa alteração seja decorrente da inclusão de tamanho de lote.</p>	2, 4, 5, 7, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
g. inclusão maior de tamanho do lote	Refere-se ao aumento de tamanho de lote não contemplado na inclusão menor de tamanho de lote. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração da capacidade e/ou automatização do equipamento, desde que essa alteração seja decorrente da inclusão de tamanho de lote.	2, 4, 5, 7, 9, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
Documentação			
1	Ordem de produção e quadro comparativo "B" do anexo IV.		
2	Ordem de produção e quadro comparativo "B" e "C" do anexo IV.		
3	Quadro comparativo "B" do anexo IV.		
4	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1		

	(um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta.
5	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para forma farmacêutica em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças “b” e “g”, o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.
6	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
7	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Para mudança maior do processo de produção (item “b”) e mudança maior de equipamento (item “e”), deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança. Para mudança menor de equipamento (item “d”), quando se tratar de substituição ou inclusão de equipamento de mesmo desenho e princípio de funcionamento, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial. Para inclusão menor de tamanho de lote (item “f”), quando se tratar de aumento ou redução de tamanho de lote em até 10 vezes o tamanho de lote referência, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.
8	Relatório sumário de validação de processo. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto. Para mudança menor de equipamento (item “d”), apresentar estudo de similaridade para os equipamentos envolvidos.
9	Protocolo de validação de processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.
10	Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação.
11	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência; Para mudança maior do processo de produção (item b), no caso de alterações ou inclusões de produção que não impactem no sistema de liberação do fármaco ou que não alterem o tipo de processo de produção, esta prova pode ser substituída por justificativa técnica de ausência.
12	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas.

7. MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM DO MEDICAMENTO

As mudanças relacionadas às embalagens fracionáveis devem atender, além do disposto neste quadro, o que dispõe norma específica. É permitida, concomitantemente, a alteração dos equipamentos utilizados exclusivamente para o processo de embalagem. Se a mudança relacionada à embalagem implicar em mudanças relacionadas aos limites de especificação e método analítico deve-se observar o disposto em controle de qualidade da embalagem.

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de novo tipo de embalagem primária	Como exemplo, blíster e frasco são considerados diferentes tipos de embalagem. Caso não exista interesse em manter a embalagem anterior, a detentora deverá solicitar o cancelamento de registro da(s) apresentação(ões) na justificativa técnica.	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. mudança menor de composição de embalagem primária	Refere-se à alteração de composição e à inclusão de embalagem primária com diferente composição qualitativa ou quantitativa de um medicamento registrado, em que haja equivalência ou	1, 3, 4, 5, 6, 10, 11	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

	<p>melhoria do material e das características da embalagem em relação à capacidade protetora e interação com o conteúdo, sem alterar o tipo, forma e dimensões da embalagem, a quantidade/volume por embalagem e a descrição da apresentação. Não se aplica a medicamentos estéreis.</p>		
c. mudança maior de composição de embalagem primária	<p>Refere-se à alteração de composição e à inclusão de embalagem primária com diferente composição qualitativa ou quantitativa de um medicamento registrado, sem alterar o tipo e a quantidade/volume por embalagem. É permitida, concomitantemente, a mudança menor de forma e dimensões da embalagem primária, desde que essa mudança seja decorrente da mudança maior de composição da embalagem. Incluem-se os casos que não se enquadram como menor (item "b").</p>	1, 3, 4, 5, 6, 8, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária	<p>Refere-se à alteração da forma e dimensões da embalagem primária de um medicamento registrado, sem alterar o tipo, composição da embalagem, a quantidade/volume por embalagem e a descrição da apresentação. Não se aplica à parte da embalagem que possa afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento e a medicamentos estéreis</p>	1, 6, 9	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior da forma e dimensões da embalagem primária	<p>Refere-se à alteração da forma e dimensões da embalagem primária de um medicamento registrado, sem alterar o tipo, composição da embalagem e a quantidade/volume por embalagem. Incluem-se os casos que não se enquadram como menor (item "d").</p>	1, 4, 5, 6, 8, 14	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento	<p>Refere-se à mudança de parte da embalagem primária que não está em contato com o medicamento registrado. Não se aplica a parte da embalagem primária que possa afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento.</p>	1	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
g. mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário	<p>Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de embalagem secundária ou envoltório intermediário de um medicamento registrado, sem alteração da descrição da apresentação. É permitida a alteração das informações de rotulagem que não necessitam de aprovação prévia da Anvisa. Não se aplica a embalagens funcionais que possam afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento.</p>	2, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

h. mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário	Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de embalagem secundária ou envoltório intermediário de um medicamento registrado. Incluem-se os casos que não se enquadram como menor (item “g”).	2, 6, 12. Para embalagem secundária ou envoltório intermediário funcionais, incluir: 5, 8	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
i. mudança relacionada ao material inerte	Refere-se à alteração das características, inclusão, substituição ou exclusão de material inerte na embalagem de um medicamento registrado, como dessecantes.	12, 15, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
j. mudança relacionada ao diluente	Refere-se à alteração das características, inclusão, substituição ou exclusão de um diluente/reconstituente que acompanha um medicamento registrado.	17, 18, 19, 20, 21, 22	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
k. mudança relacionada ao acessório	Refere-se à alteração das características, inclusão, substituição ou exclusão de um acessório para administração ou medida da dose requerida do medicamento, que não é parte da embalagem primária. Os acessórios deverão obrigatoriamente estar em quantidades e graduação adequadas considerando sua posologia, quando aplicável.	23, 24	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
l. mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem	Refere-se à alteração dos testes, limites de especificações e métodos de controle de qualidade das embalagens primárias, embalagens secundárias funcionais, envoltórios intermediários funcionais e acessórios.	25, 26, 27, 28, 29, 30	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

Documentação

1	Caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando aplicável.
2	Caracterização da embalagem secundária ou envoltório intermediário, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando aplicável.
3	Testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, certificado analítico de controle de qualidade da embalagem e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio. Para mudança menor e maior de composição de embalagem primária (itens “b” e “c”), esta prova pode ser dispensada caso não tenha havido alteração no controle de qualidade.
4	Comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e seu conteúdo como migração dos componentes do material proposto para o conteúdo e perda dos componentes do medicamento na embalagem. Comparação com dados da embalagem anterior, quando aplicável.
5	Comprovação das características protetoras da embalagem, como permeabilidade a oxigênio, dióxido de carbono, umidade, transmissão da luz. Comparação com dados da embalagem anterior, quando aplicável. Para mudança menor de composição de embalagem primária (item “b”) e mudança maior da embalagem secundária ou envoltório intermediário (item “h”), estes resultados devem demonstrar proteção equivalente ou superior.
6	Dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento, quando aplicável.
7	Discussão sobre as diferenças entre a etapa de embalagem do processo de produção aprovado e o proposto.
8	Relatório de estudo de estabilidade referente a 2(dois) lotes do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 2(dois) lotes apresentados nesta petição e o primeiro lote industrial produzido após a aprovação e

	implementação da mudança. Para mudança maior de forma e dimensões da embalagem primária (item “e”), quando não houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente aos 2(dois) primeiros lotes industriais.
9	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento, quando houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume.
10	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
11	Relatório de estudo de fotoestabilidade.
12	Layout da nova embalagem e texto de bula, quando aplicável.
13	Relatório sumário de validação de processo. Para embalagens estéreis, declaração de que a validação do processo de esterilização da embalagem foi realizada, quando aplicável.
14	Para medicamentos estéreis, relatório sumário de validação de processo. Para embalagens estéreis, declaração de que a validação do processo de esterilização da embalagem foi realizada, quando aplicável.
15	Caracterização do material e sua embalagem.
16	Resultados dos estudos que demonstrem a necessidade de sua alteração, inclusão ou exclusão.
17	Para alteração das características de um diluente, documentação necessária para a mudança pós-registro, de acordo com o disposto no art. 12 e seus parágrafos.
18	Para inclusão ou substituição de um diluente, número de registro da solução diluente/reconstituente. Na hipótese de a solução diluente/reconstituente não ter registro próprio na Anvisa, a empresa deverá apresentar documentação do registro do diluente, de acordo com a categoria regulatória em que o diluente se enquadrar em substituição a esta prova, como por exemplo, medicamento específico. Caso o diluente não se enquadre nas categorias regulatórias existentes, apresentar a documentação prevista no item Documentação Técnica Administrativa e da Qualidade de Resolução de Registro de Medicamentos Novos, Genéricos e Similares.
19	Para inclusão ou substituição de um diluente, discussão sobre a escolha do diluente, com informações sobre sua adequabilidade e segurança e eficácia para utilização na forma farmacêutica e via de administração pretendida.
20	Para inclusão ou substituição de um diluente, estudos de compatibilidade do medicamento com o diluente e embalagem.
21	Para inclusão ou substituição de um diluente, relatório de estudo de estabilidade após preparado referente a no mínimo 1(um) lote do diluente.
22	Para exclusão de um diluente, justificativa da exclusão e definição de meios alternativos para se obter o diluente como requerido para uso do medicamento.
23	Para alteração ou inclusão de acessório, descrição e desenho do dispositivo e comprovação de que é compatível e adequado para administração ou medida com exatidão e precisão, de acordo com a posologia e comparação com o acessório anterior, quando aplicável.
24	Para exclusão de acessório, justificativa para exclusão e comprovação de que o medicamento pode ser administrado com exatidão e precisão na ausência do dispositivo.
25	Descrição e justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.
26	Para mudança, inclusão ou substituição de método analítico, avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.
27	Laudos analíticos de controle de qualidade da embalagem referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos.
28	Para inclusão ou substituição de teste e mudança, inclusão ou substituição de método analítico, cópia do método analítico aprovado e do proposto com respectivas referências bibliográficas e cópia de compêndio e validação, se aplicável.
29	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.
30	Para substituição de teste, mudança, inclusão ou substituição de método analítico, dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.

8. INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento

a. inclusão de nova apresentação	Refere-se à inclusão de nova apresentação com diferente volume/peso ou número de unidades farmacotécnicas para um medicamento registrado, mantendo-se o tipo e composição do material de embalagem registrado. Caso não exista interesse em manter as apresentações anteriores, a detentora deverá solicitar o cancelamento de registro destas na justificativa técnica. A nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do medicamento e duração do tratamento. Para a inclusão de nova apresentação fracionável aplica-se, além do disposto neste quadro, o disposto em norma específica. É permitida, concomitantemente, alteração menor da forma e dimensões da embalagem primária.	1, 2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
----------------------------------	---	---------------	---

Documentação

1	Justificativa para a nova apresentação, indicando que esta é condizente com a posologia do medicamento e duração do tratamento aprovados.
2	Caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando houver alteração de forma e dimensão da embalagem.
3	Dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso e segurança do medicamento, quando aplicável.
4	Quando houver alteração de volume/peso, do espaço morto ou da razão superfície/volume, relatório de estudo de estabilidade referente a 2(dois) lotes do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 2(dois) lotes apresentados nesta petição e o primeiro lote industrial produzido após a aprovação e implementação da mudança.
5	Para medicamentos estéreis, relatório sumário de validação de processo, incluindo declaração de que a validação do processo de esterilização da embalagem foi realizada, quando aplicável.

9. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO - Refere-se à alteração do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. redução do prazo de validade	Refere-se à redução do prazo de validade do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. ampliação do prazo de validade	Refere-se à ampliação do prazo de validade do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.	2	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. mudança dos cuidados de conservação	Refere-se à alteração dos cuidados de conservação do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.	2	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável

	É permitida, concomitantemente, a alteração do prazo de validade do produto em função da alteração dos cuidados de conservação.		da Anvisa para implementação.
d. mudança de condição de armazenamento adicional	Refere-se a mudanças de condições de armazenamento adicionais.	3	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
Documentação			
1	Relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou acompanhamento referente a 1(um) lote do medicamento, demonstrando que o medicamento não é estável no prazo de validade registrado.		
2	Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes do medicamento, sendo pelo menos 1(um) lote industrial. Para ampliação do prazo de validade ou mudança nos cuidados de conservação do produto após aberto ou preparado, relatório do estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes do medicamento. Para ampliação do prazo de validade (item "b"), nos casos de redução prévia do prazo de validade nos termos do artigo 19, o restabelecimento do prazo de validade anterior poderá ser realizado mediante apresentação de estudo de estabilidade de longa duração referente ao(s) lote(s) exigido(s) na petição de pós-registro que originou a redução, tanto os enviados na referida petição quanto os anexados ao HMP.		
3	Provas que suportem a alteração, caso aplicável.		

10. INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de nova concentração para medicamentos novos	Refere-se à inclusão de nova concentração para um medicamento novo registrado, na mesma forma farmacêutica.	1, 2, 3, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. inclusão de nova concentração para medicamentos genéricos e similares	Refere-se à inclusão de nova concentração já registrada no país para um medicamento genérico ou similar registrado, na mesma forma farmacêutica.	4	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
Documentação			
1	Documentação descrita nas seções III e IV do Capítulo III da RDC nº 60/2014, que dispõe sobre a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.		
2	Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.		
3	Plano de Farmacovigilância adequado à nova concentração, de acordo com a legislação específica vigente. Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.		
4	Documentação descrita nas seções III e IV do Capítulo III e no Capítulo V da RDC nº 60/2014, que dispõe sobre a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.		
5	Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento, no caso de medicamentos comercializados em outros países.		

11. MUDANÇAS RELACIONADAS À POSOLOGIA, AMPLIAÇÃO DE USO, INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO, NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de nova posologia para medicamentos novos	Refere-se à alteração de posologia para um medicamento novo já registrado na mesma concentração, forma farmacêutica, indicação terapêutica e população alvo. A alteração de posologia aplica-se à empresa detentora do registro inicial.	1, 2, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. ampliação de uso para medicamentos novos	Refere-se ao aumento da população alvo para um medicamento novo já registrado na mesma indicação terapêutica. A ampliação de uso aplica-se somente a empresa detentora do registro inicial.	2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. inclusão de nova via de administração para medicamentos novos	Refere-se à inclusão de nova via de administração no país para um medicamento novo já registrado na mesma forma farmacêutica, mesma concentração e mesma indicação terapêutica. A inclusão de nova via de administração aplica-se à empresa detentora do registro inicial.	2, 4, 5, 6	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos novos	Refere-se à inclusão de nova indicação terapêutica no país, para um medicamento novo já registrado na mesma forma farmacêutica e mesma concentração. A inclusão de nova indicação terapêutica aplica-se à empresa detentora do registro inicial.	2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

Documentação

1	<p>Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável.</p> <p>Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.</p>
2	Texto de bula atualizado.
3	<p>Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase II e III. Nos casos de ampliação de uso (item “b”) para a população pediátrica, a comprovação de eficácia e segurança, excepcionalmente, pode ser feita por meio de estudo fase II (com desfecho(s) clínico(s), que suporte(m) a racionalidade da posologia definida, para a população pediátrica pleiteada, desde que o curso da doença e os efeitos do IFA sejam suficientemente similares entre esta população e a(s) já aprovada(s)). Para a comprovação da similaridade entre as populações, devem ser apresentadas: a) evidências de que a fisiopatologia, a história natural da doença, o metabolismo do IFA e a relação dose-resposta sejam semelhantes; e b) evidências de experiência com o mesmo IFA ou outros da mesma classe terapêutica, utilizados para a mesma doença ou doenças relacionadas na população pleiteada.</p>

	Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.
4	Relatório Periódico de Farmacovigilância atualizado do medicamento, conforme legislação específica vigente.
5	Plano de Farmacovigilância adequado à mudança de acordo com a legislação específica vigente. Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.
6	Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

12. MUDANÇAS RELACIONADAS AO NOME DO MEDICAMENTO, CANCELAMENTO DO REGISTRO DO MEDICAMENTO e EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO, LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA E/OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. mudança de nome comercial do medicamento	Refere-se à alteração do nome comercial de medicamentos já registrados observadas outras regras específicas para esta petição.	1	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. cancelamento de registro da apresentação	Refere-se ao cancelamento do registro de uma ou mais apresentações do medicamento.	-	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. cancelamento de registro	Refere-se ao cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.	-	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto		2	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
Documentação			
1	Declaração de não comercialização do produto.		
2	Lista dos locais que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico do detentor do registro.		

ANEXO II

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Declaro que nenhuma mudança, além da acima proposta, será realizada e que as informações constantes no texto de bula e rotulagem serão alteradas de acordo com a solicitação acima descrita. A empresa, nas pessoas do responsável técnico, responsável da garantia da qualidade e do regulatório abaixo assinados, atesta a veracidade das informações prestadas.
Responsável Técnico:
Responsável pela Garantia da Qualidade:
Responsável pelo Regulatório:

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa.

2. Motivação da alteração proposta pela empresa, incluindo o argumento técnico para a realização da alteração. Quando pertinente, a empresa deverá anexar documentação comprobatória da motivação.

ANEXO III

EXCIPIENTES

Determina os critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em mudança menor e maior.

O cálculo para definição do nível da alteração de excipiente deverá ser baseado na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade

relativa/bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso;

1. Formas farmacêuticas em solução:

Alteração menor:

- a) A quantidade de cada excipiente no produto proposto poderá variar em $\pm 10\%$ da quantidade do excipiente no produto.

2. Formas farmacêuticas semissólidas:

Alteração menor:

- a) A alteração de cada excipiente não poderá ultrapassar 5% da quantidade para esse excipiente.

- b) A somatória das alterações de excipientes não poderá ultrapassar 5%;

- c) A alteração quantitativa do diluente (veículo - q.s.p.) pode ocorrer sem restrição ao limite de 5%, caso esta alteração seja necessária devido às alterações quantitativas de excipiente mencionadas anteriormente;

3. Formas farmacêuticas sólidas:

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata e modificada cujos excipientes não estão relacionados ao sistema de liberação do fármaco

Tabela I – Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata e modificada cujos excipientes não estão relacionados ao sistema de liberação do fármaco

	Alteração Menor	Alteração Moderada
	Limite (%)	Limite (%)
1. Diluente	□□ 5,0	□ 10,0
2. Desintegrante		
2.1. Amido	□ 3,0	□ 6,0
2.2. Outros	□ 1,0	□ 2,0
3. Aglutinante	□ 0,5	□ 1,0
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou <i>cálcio</i>	□ 0,25	□ 0,5
4.2. Outros	□ 1,0	□ 2,0
5. Deslizante		
5.1. Talco	□ 1,0	□ 2,0
5.2. Outros	□ 0,1	□ 0,2
6. Filme de revestimento	□ 1,0	□ 2,0
7. Efeito aditivo das alterações	□ 5,0	□ 10,0
8. Solventes (que evaporam durante o processo)	Quantitativa	Qualitativa

- a) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deve ser calculada considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação. As porcentagens da tabela I estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potência declarada na rotulagem. O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada para que a mudança seja considerada menor.

b) Os limites descritos em Alteração Moderada devem ser considerados apenas para fins de apresentação de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. A não apresentação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência será aceita se a alteração estiver enquadrada entre os limites estabelecidos para menor e moderada e com a respectiva justificativa baseada nos testes realizados *in vitro*, na funcionalidade e características dos excipientes, do fármaco e da formulação.

c) Quando se tratar de excipientes multifuncionais, deve-se atender aos requisitos da função cuja faixa seja mais restritiva.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada cujos excipientes estão relacionados ao sistema de liberação do fármaco

Tabela II – Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada cujos excipientes estão relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

	Alteração Menor	Alteração Moderada
	Limite (%)	Limite (%)
1.Medicamentos de janela terapêutica estreita	☐ 5,0	n/a
2.Outros	☐ 5,0	☐ 10,0
3.Efeito aditivo das alterações	☐ 5,0	☐ 10,0*
4.Solventes (que evaporam durante processo)	Quantitativa	Qualitativa

*Só se aplica a medicamentos que não tenham janela terapêutica estreita

a) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações nos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada deve atender ao disposto na tabela II, considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da soma dos excipientes que controlam a liberação do fármaco;

b) Os limites descritos em Alteração Moderada devem ser considerados apenas para fins de apresentação de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. A não apresentação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência será aceita se a alteração estiver enquadrada entre os limites estabelecidos para menor e moderada e com a respectiva justificativa baseada nos testes realizados *in vitro*, na funcionalidade e características dos excipientes, do fármaco e da formulação.

ANEXO IV

QUADROS COMPARATIVOS

Quadro A - Comparativo de fórmulas							
Forma Farmacêutica							
Concentração							
			Fórmula anterior		Fórmula proposta		Diferenças entre as ☐
Substância	Número DCB, DCI ou CAS	Função	Concentração em mg	☐ na fórmula	Concentração em mg	☐ na fórmula	
Ativo							
Excipiente 01							
Excipiente 02							
Excipiente 03							

Excipiente 04							
			Peso médio =		Peso médio =		<input type="checkbox"/> das alterações em <input type="checkbox"/> =

Quadro B - Comparativo de processos de produção					
Forma Farmacêutica					
Concentração					
		Processo Aprovado		Processo Proposto	
Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)					
Descrição do processo farmacotécnico ¹					
Metodologias de controle em processo com especificação					
<i>Fluxograma de produção aprovado</i>					
Etapa ²	Substância ³	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamentos	Controle em processo ⁵
<i>Fluxograma de produção proposto</i>					
Etapa ²	Substância ³	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamentos	Controle em processo ⁵

1. Descrever o processo na forma de tópicos, numerando cada uma das etapas e destacando as diferenças entre os processos.
2. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico, identificar as etapas críticas do processo.
3. Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que esta ocorrer.
4. Informações referentes à velocidade, temperatura, tempo, etc., incluindo identificação dos parâmetros críticos.
5. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão.

Quadro C - Comparativo de tamanho do lote		
Forma Farmacêutica		
Concentração		
	Massa/Volume	Unidades Farmacotécnicas
Tamanho do lote piloto/biolote		
Tamanho do lote produzido na inclusão de tamanho de lote		

