



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 18, de 10 de março de 2015
D.O.U de 11/03/2015

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe confere os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, bem como o inciso III e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, o art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 05 de março de 2015, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Resolução-RDC que dispõe sobre as mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos e dá outras providências, relacionada à revisão da Resolução –RDC nº 48/2009, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=19731.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência Geral de Medicamentos, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE), SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

JAIME CÉSAR DE MOURA OLIVEIRA

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.509108/2011-12

Assunto: Proposta de Consulta Pública que dispõe sobre o processo de revisão da Resolução RDC Nº 48 de 2009 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos.

Agenda Regulatória 2013-2014; Tema nº 67

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos - GGMed

Relator: José Carlos M. da Silva Moutinho

ANEXO

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XX, XX de XXX de 201X.

Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos § 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em ___ de _____ de 20__, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada 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): formulário 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, incluindo as petições que estão classificadas como de implementação imediata por este regulamento;

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; e

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. Esse documento deverá ser assinado pelos principais responsáveis da empresa: Técnico, da Garantia da Qualidade, Clínico, Desenvolvimento do Produto e Regulatório.

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 protocolização de petição, ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

§ 1º Independentemente de a mudança ter sido classificada como de implementação imediata por esta norma, caso o requerente identifique potencial impacto significativo na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, a empresa deverá apresentar as provas adicionais que julgar necessárias e aguardar manifestação da Anvisa.

§ 2º Independentemente de a mudança ter sido classificada como de implementação imediata por esta norma, caso a Anvisa identifique a necessidade de suspensão de uma empresa quando da constatação de irregularidades relacionadas ao procedimento simplificado, a empresa suspensa deverá protocolar de acordo com o procedimento ordinário e dessa forma, para todas as petições pós-registro da sua titularidade somente poderá implementar uma mudança pós-registro após avaliação prévia e autorização da Anvisa.

Art. 6º As mudanças de implementação imediata poderão ser implementadas 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 deferidas ou indeferidas.

§ 2º Em caso de indeferimento, as condições anteriores à mudança deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da Anvisa.

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

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, 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 necessárias.

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.

Parágrafo único. As únicas mudanças que serão consideradas como concomitantes são aquelas explícitas nesta norma.

Art. 11. Nos casos não previstos nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados, a empresa deverá entrar em contato com a Anvisa para estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

Art. 12. As mudanças de 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; f.

§ 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.

§ 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.

§ 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; e.

§ 12º As mudanças relacionadas ao nome do medicamento, cancelamento do registro do medicamento e exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária 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.

Art. 14. Toda a documentação deve estar de acordo com legislação específica e, existindo guia específico, este deverá ser atendido integralmente.

§ 1º As normas específicas, tais como as que estabelecem os critérios de bioensayo e validação de metodologia analítica, podem servir de fundamento para a ausência de documentação exigida nesta Resolução.

§ 2º Na ausência de legislação e guias específicos, provas adicionais deverão ser discutidas com a Anvisa.

Art. 15. Todas as petições de mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos que necessitem de protocolização 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; e

III - justificativa da solicitação, contemplando a descrição detalhada, o racional e conclusão da proposta, conforme Anexo II.

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 O solicitante da mudança pós-registro deverá adicionar ao PATE impresso mídia eletrônica contendo arquivo em formato pdf, que permita a realização de busca textual e cópia. Orientações adicionais a respeito do PATE serão disponibilizadas no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 16. Nos casos em que for exigido relatório de estudo de estabilidade, poderá ser apresentado o estudo de estabilidade acelerado, obrigatoriamente acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou de estudo de estabilidade de longa duração concluído.

Art. 17. Os dados do estudo de estabilidade gerados posteriormente à apresentação do protocolo de estabilidade ou do estudo de estabilidade incompleto deverão ser incluídos no Histórico de Mudanças do Produto, mesmo que o estudo não esteja concluído.

Art. 18. Nos casos em que for exigido protocolo ou relatório de validação de processo, o sumário do relatório de validação gerado posteriormente deverá ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto.

Art. 19. Os resultados fora de especificação do estudo de estabilidade em andamento devem ser informados imediatamente à Anvisa, incluindo a avaliação da necessidade de aplicação de medida cautelar. A proposta de ação corretiva deverá ser enviada posteriormente à conclusão da investigação.

Art. 20. O prazo de validade do medicamento será definido de acordo com os resultados de estabilidade apresentados.

§ 1º Nos casos 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 Nos casos em que for exigido protocolo de estudo de estabilidade, o prazo de validade registrado será mantido.

Art. 21. Os formulários contidos nos Anexos II e IV referidos nesta norma devem ser apresentados de acordo com os modelos propostos, devidamente assinados pelo responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade e responsável pelo regulatório da empresa detentora do registro.

Art. 22. 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.

§ 1º A empresa deverá atualizar as informações na bula e rotulagem de acordo com as mudanças pós-registro.

§ 2º As alterações das informações dispostas em bula e rotulagem decorrentes de uma mudança pós-registro devem ser disponibilizadas concomitantemente a implementação da mudança.

Art. 23. 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 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* deste artigo, deve ser apresentada justificativa baseada na comparação das características das formulações e processo produtivo das diferentes concentrações.

Art. 24. Nos casos em que sejam propostos mais de um local de fabricação, 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. 25. 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 análise da Agência.

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. 26. 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.

Art. 27. Nas mudanças pós-registro em que é solicitado relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, devem ser apresentados estudos farmacocinéticos.

Parágrafo único. Os estudos farmacodinâmicos ou clínicos podem ser apresentados quando os estudos farmacocinéticos não forem aplicáveis.

CAPÍTULO IV

DO HISTÓRICO DE MUDANÇAS DO PRODUTO

Art. 28. O HMP é de responsabilidade da empresa detentora do registro que deverá preencher e anexar a documentação pertinente para cada processo.

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

I - todas as mudanças pós-registro de implementação imediata, com ou sem protocolização, ou que requeiram aprovação prévia da Anvisa;

II - informações suplementares, incluindo:

a) A lista de lotes fabricados e comercializados no ano, incluindo data de fabricação, número e tamanho do lote (massa/volume e unidades farmacotécnicas);

b) Os documentos cujos dados iniciais ou protocolo tenham sido apresentados no momento do registro ou pós-registro, como atualizações dos resultados parciais e conclusivos de estabilidade, estudos de estabilidade de acompanhamento e sumário do relatório de validação; e

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

Art. 30. Todas as mudanças pós-registro devem ser registradas no HMP simultaneamente à data de sua implementação e/ou aprovação.

Art. 31. Quando a mudança for de implementação imediata e não necessitar de protocolo, a documentação exigida para cada mudança estabelecida no Anexo I desta Resolução deve ser anexada ao HMP na data da referida implementação.

Art. 32. 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 petição eletrônico e selecionada a modalidade de petição eletrônica, não havendo a necessidade de envio da documentação em papel.

Art. 33. O HMP deve estar atualizado e facilmente disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária quando requerido.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 34. 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. 35. As orientações da Anvisa para as mudanças pós-registro de medicamentos serão disponibilizadas para consulta no site desta Agência.

Art. 36. O Parecer Técnico da Empresa (PATE) poderá ser publicizado de acordo com os critérios estabelecidos pela Anvisa.

Art. 37. 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.

Parágrafo único. As petições que passaram a ser classificadas como de implementação imediata por esse regulamento terão aprovação prévia da Anvisa desde que seguidos os seguintes tramites:

I – Informar a Anvisa quais petições deverão ter seu status alterado em consideração a nova norma.

II – Formalização da mudança de implementação imediata seguindo o disposto no art. 6º, contemplando documentação requerida neste regulamento, quando aplicável.

Art. 38. Para os casos de implementação imediata, quando for constatada a implementação da modificação pós-registro sem que tenham sido atendidos as condições e documentos descritos em cada modificação pós-registro prevista nesta resolução e normas complementares resultará na suspensão da empresa para a realização do procedimento simplificado de mudança pós-registro no escopo de implementação imediata.

Art. 39. O registro será cancelado ou haverá suspensão de fabricação, a critério da Anvisa, caso haja constatação de irregularidade nas petições de implementação imediata.

Parágrafo único. Considera-se irregularidade a ausência de documentação requerida e com prova sabidamente reprovada para a mudança na data de implementação, conforme disposto no Anexo I desta Resolução.

Art. 40. 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. 41. Fica revogada a Resolução RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009, e a Instrução Normativa nº 11, de 06 de outubro de 2009 para as categorias de medicamentos genéricos, similares e novos.

Parágrafo único. A abrangência prevista no Art 3º da Resolução - RDC nº. 48, de 06 de outubro 2009 passa a vigorar apenas para o pós-registro de medicamentos específicos.

Art. 42. Esta Resolução entra em vigor no prazo de 30 (trinta) dias, contados a partir da data de sua publicação.

JAIME CESAR DE MOURA OLIVEIRA
Diretor-Presidente Substituto

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.			
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. Não requer protocolo. HMP.
b. substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacêutico	Devem manter-se inalterados: rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes utilizados na etapa de purificação final do IFA, especificações do IFA, perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição de tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Implementação imediata. Requer protocolo.
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 farmacêutico, quando não se enquadrar no assunto específico do item b.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor de produção do IFA	Refere-se às mudanças que não alterem as características físico-químicas e/ ou especificações do IFA registrado ou não	4, 5, 6, 7, 10, 14, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.

	registrado.		
e. mudança menor de produção do IFA registrado	Refere-se às mudanças que alterem as características físico-químicas e/ ou especificações do IFA registrado, exceto as relacionadas a solventes residuais e perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição e limites do tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos.	4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
f. mudança maior de produção do IFA	Refere-se às mudanças que alterem as características físico-químicas e/ ou especificações do IFA registrado, relacionadas a solventes residuais e perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição e limites do tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos. Refere-se às mudanças que alterem as características físico-químicas e/ ou especificações do IFA não registrado.	4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16	Requer protocolo. 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 válido emitido pela Anvisa. 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	Certificados 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	Certificados 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	Certificados 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 e estabilidade 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

	<p>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 do IFA; 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.</p> <p>Para substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA (item c) , mudança de produção do IFA (itens e e f) , 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.</p>
13	Estudo de qualificação de impurezas, quando ocorrer alteração qualitativa do perfil 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. Quando for apresentado estudo de bioequivalência, 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/comparador utilizado no estudo de bioequivalência.
15	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrer alteração na forma cristalina (polimorfismo) do IFA, incluindo solvatos e hidratos, 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.

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 petição
a. inclusão de um novo teste, incluindo os casos decorrentes de atualização a compêndios oficiais		1, 2, 3, 4	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
b. exclusão de um teste obsoleto		5, 6	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. estreitamento dos limites de especificação	O estreitamento deve ocorrer dentro da faixa dos limites atualmente aprovados, mantendo-se o mesmo método analítico.	7, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
d. ampliação dos limites de especificação		7, 8, 9	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
e. mudança menor de método analítico, tais como mudanças preconizadas em compêndios oficiais.	Não se aplica a método biológico ou microbiológico e nem às alterações nas condições do teste de dissolução (aparato, meio, velocidade).	4, 8, 10, 11	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.

f. mudança maior de método analítico	Refere-se à mudança de método analítico, que não atenda às condições descritas para mudança menor. O método alterado deve demonstrar maior especificidade ou, no mínimo, a mesma especificidade do método aprovado.	4, 8, 10, 11, 12	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
g. inclusão ou substituição de método analítico	O novo método deve demonstrar maior especificidade ou, no mínimo, a mesma especificidade do método aprovado, exceto nos casos de inclusão de um método analítico complementar, quando dois métodos serão mantidos para o mesmo teste.	4, 8, 10, 11, 12	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

Documentação	
1	Justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.
2	Cópia do método analítico proposto com respectivas referências bibliográficas e cópia de compêndio.
3	Certificados 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 não é significativo.
7	Descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e justificativa dos limites de especificação propostos
8	Certificados 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 cópia de compêndio.
11	Justificativa e avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto. Nos casos de inclusão de método analítico complementar (item g), esta prova pode ser dispensada.
12	Dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado. Nos casos de inclusão de método analítico complementar (item g), esta prova pode ser dispensada.

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

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos do controle de qualidade do excipiente		1, 2, 3, 4	Implementação imediata. Não requer protocolo. 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 cópia de compêndio e validação, se aplicável.
2	Certificados 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.

4. MUDANÇAS DE DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
---------------------	------------------	-------------------	------------------------

a. alteração de formato e dimensões de comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulos	Não deve haver alteração qualitativa e quantitativa da composição, do peso médio e características de desempenho do produto.	1, 2, 3, 4, 5	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
b. alteração, exclusão ou inclusão de marcações na forma farmacêutica incluindo marcas em alto e baixo relevo, exceto sulcos, e impressões com tinta	Não deve haver alteração qualitativa e quantitativa da composição, do peso médio e das características de desempenho do produto.	1, 2, 3, 4, 5	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
c. alteração ou inclusão de impressão com tinta	Não deve haver alteração do peso médio e das características de desempenho do produto.	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
d. inclusão ou exclusão de sulco em comprimidos de liberação imediata	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.	1, 2, 3, 4, 5, 13	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
e. inclusão ou exclusão de sulco em comprimidos de liberação modificada	Também inclui os casos que não se atendam às condições do item d (inclusão ou exclusão de sulco em comprimidos de liberação imediata)	1, 2, 3, 4, 5, 13, 14	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
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.
g. mudança maior de excipientes para forma farmacêutica em solução	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas não contempladas na alteração menor. (item f).	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
h. mudança menor de	Refere-se às alterações quantitativas	2, 3, 4, 5, 15,	Implementação

excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	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.	16, 17	imediate. Requer protocolo.
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. 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.
k. mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas sólidas não contempladas na alteração menor (item j)	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo. 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. 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	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 19	Implementação imediata. Requer protocolo.

	formulação, como a absorção e solubilidade do ativo.		
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, 20	Requer protocolo. 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	Certificados 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. Quando for apresentado estudo de bioequivalência, 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/comparador utilizado no estudo de bioequivalência.
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 mudanças relacionadas ao sulco, pode ser apresentada justificativa de ausência (itens d e e). 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

	sumário do relatório da validação do processo de esterilização.
17	Dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante e antioxidante 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.
20	Código GTIN para as novas apresentações.

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. Não requer protocolo. HMP.
b. inclusão ou substituição de local de embalagem secundária		2	Implementação imediata. Requer protocolo.
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.
d. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	Refere-se à inclusão ou substituição de local de uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação convencional. 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.	3, 5, 7, 9, 10, 11, 12	Implementação imediata. Requer protocolo.
e. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento de liberação modificada ou 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 de liberação modificada e de medicamentos estéreis. Refere-se ainda à inclusão ou substituição de local de embalagem primária de medicamentos estéreis. 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. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. 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	10, 12, 14	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.

	estabilidade do medicamento por prazo superior a 12 (doze) meses, mantendo-se inalterados teste, limites de especificação e método.		
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	Protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3(três) primeiros lotes industriais ou relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes industriais 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.		
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 sumário do relatório da validação do processo de esterilização.		
9	Ordem de produção e quadro comparativo "b" do anexo IV.		
10	Certificados 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. Quando for apresentado estudo de bioequivalência, 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/comparador utilizado no estudo de bioequivalência.		
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. No caso de laboratório em indústria internacional, este documento poderá ser substituído por documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou habilitação Reblas no caso em que a inclusão ou substituição não for para uma indústria farmacêutica. No caso de laboratório internacional, este documento poderá ser substituído por documento equivalente que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Laboratório.		

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, 11	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
b. mudança maior do processo de produção	Considera-se alteração ou inclusão maior do processo de produção as	1, 4, 5, 7, 10, 11, 12	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação

	<p>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.</p>		<p>favorável da Anvisa para implementação.</p>
<p>c. inclusão ou substituição de equipamento de embalagem primária</p>	<p>Não se aplica para produtos estéreis.</p>	<p>3, 6, 8</p>	<p>Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.</p>
<p>d. mudança menor de equipamento</p>	<p>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 medicamentos 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.</p>	<p>1, 4, 5, 7, 9</p>	<p>Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.</p>
<p>e. mudança maior de equipamento</p>	<p>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 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.</p>	<p>1, 4, 5, 7, 10</p>	<p>Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.</p>
<p>f. inclusão menor de tamanho de lote</p>	<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</p>	<p>2, 4, 5, 7, 8</p>	<p>Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.</p>

	<p>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>		
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, 10, 12	Requer protocolo. 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	Certificados analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote industrial 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. Quando for apresentado o estudo de bioequivalência, 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/comparador utilizado no estudo de bioequivalência.
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	Estudo de similaridade para os equipamentos envolvidos e sumário do relatório da validação de processo, quando aplicável. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto.
10	Protocolo de validação de processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado sumário do relatório da validação do processo de esterilização.
11	Dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante e antioxidante utilizados na formulação.
12	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.

7. MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM DO MEDICAMENTO

As mudanças relacionadas às embalagens fracionáveis devem atender, além do disposto neste capítulo, 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, método analítico, deve-se observar o disposto em controle de qualidade da embalagem.

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
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, 14	Requer protocolo. 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 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.	1, 3, 4, 5, 6, 10, 11	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
c. mudança maior 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, sem alterar o tipo, forma e dimensões da embalagem e a quantidade/volume por embalagem.	1, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária	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	1, 6, 9	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
e. mudança maior da	Refere-se à alteração da forma e	1, 4, 5, 6, 8,	Requer protocolo.

forma e dimensões da embalagem primária	dimensões da embalagem primária de um medicamento registrado, sem alterar o tipo, composição da embalagem e a quantidade/volume por embalagem.	15	Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento	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.	1	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.
g. mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário	Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de embalagem secundária ou envoltório intermediário de um medicamento registrado, sem alteração das informações de rotulagem e da descrição da apresentação. O disposto neste capítulo não se aplica a embalagens funcionais que possam afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento.	2	Implementação imediata. Não requer protocolo. 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.	2, 6, 12, 13 Para embalagem externa funcional, incluir: 5, 8	Requer protocolo. 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.	13, 16, 17	Implementação imediata. Não requer protocolo. 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.	18, 19, 20, 21, 22, 23	Requer protocolo. 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.	24, 25	Requer protocolo. 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.	26, 27, 28, 29, 30, 31	Implementação imediata. Não requer protocolo. 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 não houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.
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	Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões), quando aplicável.
13	Lay-out da nova embalagem e bula, quando aplicável.
14	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	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.
16	Caracterização do material e sua embalagem.
17	Resultados dos estudos que demonstrem a necessidade de sua alteração, inclusão ou exclusão.
18	Para alteração das características de um diluente, documentação disposta no capítulo referente à mudança pós-registro correspondente desta resolução.
19	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.
20	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.
21	Para inclusão ou substituição de um diluente, estudos de compatibilidade do medicamento com o diluente e embalagem.
22	Para inclusão ou substituição de um diluente, relatório de estudo de estabilidade após preparado referente a no mínimo 1(um) lote do diluente.
23	Para exclusão de um diluente, justificativa da exclusão e definição de meios alternativos para se obter o diluente como requerido para uso do medicamento.
24	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.
25	Para exclusão de acessório, justificativa para exclusão e comprovação de que o medicamento pode ser administrado com exatidão e precisão na ausência do dispositivo.
26	Descrição e justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.
27	Para mudança, inclusão ou substituição de método analítico, avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.
28	Certificados 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.
29	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.
30	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.
31	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 capítulo, o disposto em norma específica. É permitida, concomitantemente, alteração menor da forma e dimensões da embalagem primária.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Requer protocolo. 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, mudança do espaço morto ou da razão superfície/volume, 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 e comparação com dados da embalagem anterior.		
5	Quando houver alteração de volume/peso, mudança do espaço morto ou da razão superfície/volume, comprovação das características protetoras da embalagem, como permeabilidade a oxigênio, dióxido de carbono e umidade e comparação com dados da embalagem anterior.		
6	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.		
7	Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões).		
8	Para medicamentos estéreis, sumário do relatório 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.
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. 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. É permitida, concomitantemente, a alteração do prazo de validade do produto em função da alteração dos cuidados de conservação.	2	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança de condição de armazenamento adicional	Refere-se a mudanças de condições de armazenamento adicionais.	3	Implementação imediata. Não requer protocolo. HMP.

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 20, 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. 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. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

Documentação

1	Documentação descrita nas seções III e IV do Capítulo III da RDC nº 60/2104, 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 e não ocorrer alteração na posologia.
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 petição
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. 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. 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, 9	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. inclusão de nova via de administração já registrada no país	Refere-se a medicamentos genéricos e similares que incluam nova via de administração já aprovada para o medicamento de referência.	6,7, 8	Requer protocolo. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
e. 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. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
Documentação			
1	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.		
2	Texto de bula atualizado.		
3	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 c) 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.		
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	Avaliação de risco da formulação quanto à utilização desta na nova via de administração.		
7	Relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável. 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. Quando for apresentado estudo de bioequivalência, 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/comparador utilizado no		

	estudo de bioequivalência.
8	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.
9	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 e não ocorrer alteração na posologia.

12. MUDANÇAS RELACIONADAS AO NOME DO MEDICAMENTO, CANCELAMENTO DO REGISTRO DO MEDICAMENTO e EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA 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. 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.
c. cancelamento de registro	Refere-se ao cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.	-	Requer protocolo.
d. exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto		2	Implementação imediata. Requer protocolo.
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

Conclusão³

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. Para petições que não sejam de implementação imediata, as informações de bula e rotulagem poderão ser realizadas somente após a aprovação por esta Anvisa.

Na conclusão deve constar todo o racional dos requisitos técnicos e sanitários que possibilitam a aprovação da(s) alteração(ões)/ inclusão(ões) pós-registro.

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.
3. Descrição detalhada dos documentos apresentados, incluindo a avaliação referente ao cumprimento satisfatório de cada requisito previsto para a aprovação da modificação pós-registro.

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 estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;

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 Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	$\pm 5,0$	$\pm 10,0$
2. Desintegrante		
2.1. Amido	$\pm 3,0$	$\pm 6,0$
2.2. Outros	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
3. Aglutinante	$\pm 0,5$	$\pm 1,0$
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou <i>cálcio</i>	$\pm 0,25$	$\pm 0,5$
4.2. Outros	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
5. Deslizante		
5.1. Talco	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
5.2. Outros	$\pm 0,1$	$\pm 0,2$
6. Filme de revestimento	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
7. Efeito aditivo das alterações	$< 5,0$	$< 10,0$

- 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/bioequivalência. A não apresentação do estudo de biodisponibilidade/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 Limite (%)	Alteração Moderada 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*

*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/bioequivalência. A não apresentação do estudo de biodisponibilidade/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
Substância	Número DCB, DCI ou CAS	Função	Concentração em mg	% na fórmula	Concentração em mg	% na fórmula	entre as %
Ativo							
Excipiente 01							
Excipiente 02							
Excipiente 03							
Excipiente 04							
			Peso médio =		Peso médio =		Σ das alterações em % =

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

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		